

DOI: 10.31636/pmjua.v5i2.2

Основные понятия и физико-химические явления, имеющие концептуальное значение для формирования системного клинического мышления и формализации представления о системной структурно-функциональной организации организма человека

¹Побережный В. И., ²Марчук А. В., ²Катилов А. В., ³Швыдюк О. С., ³Логвинов А. С.

¹ ЧП "Медицинские инновационные технологии"

² Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова

³ Винницкий областной центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф

Резюме. *С точки зрения процессов осознания и обобщения различают комплексную, логическую и понятийную формы мышления. Понятийная форма является высшим результатом процесса взаимодействия мышления и речи. Осуществляя его, человек использует понятия – логически оформленные мысли, которые представляют собой средство отображения в мышлении единства существенных свойств, связей и отношений предметов или явлений объективной реальности.*

Специальные понятия, которые употребляются в науке и технике, называются терминами. Они выполняют функцию соответствующего, специального, точного обозначения предметов и явлений, их свойств и взаимодействий. Таким образом, научное знание является объективным отражением материальной действительности в нашем сознании. Определённая совокупность терминов формирует терминологическую систему, которая лежит в основе соответствующей области научного знания и обуславливает соответствующие форму и способ мышления.

Клиническое мышление – это понятийная его форма, которая проявляется и выражается специализированной внутренней речью и в основе которой лежит познавательная мотивация. Его структурными элементами являются соответствующие дефиниции, термины и понятия. Одновременно с этим они являются и его средствами, и способами. Кардинальные свойства клинического мышления – системность, критичность, обоснованность и доказательность.

В статье изложены принципы познания и основные понятия, а также представлены краткие описания физико-химических явлений, имеющих концептуальное значение для формирования системного клинического мышления и формализации представления о системной структурно-функциональной организации организма человека.

Ключевые слова: мышление, принцип механицизма, принцип системности, система, организм человека, иерархичность, упорядоченность, организация, структура, уровень организации, пространство, среда, физическое поле, связь, отношение, взаимодействие, причина, условие, время

“Миллионы видели падение яблока, но именно Ньютон спросил, почему”

Б. Барух (B. Baruch).

“Существует большая разница между правдой и фактами. Факты могут скрыть правду”

М. Анжелу (M. Angelou).

“Именно набор парусов, а не направление ветра определяет, по какому пути мы пойдём”

Д. Рон (J. Rohn).

“Воздушные змеи поднимаются выше всего против ветра – не вместе с ним”

Уинстон Черчилль (Winston Churchill).

В книге Г. М. и А. Р. Сомерсов “Врачи, болезни, здоровье” есть описание методов лечения английского короля Карла II в 1685 году: “Однажды во время бритья в своей ванной комнате король потерял сознание. Королевский медик назначил следующее лечение: королю выпустили полквартиры крови из правого плеча, восемь унций из левого. Его величеству дали рвотное средство и делали впрыскивание из пятнадцати разных веществ. После этого королю обрили голову и смазали её средством, вызывающим прыщи. Чтобы очистить мозг, дали нюхательный табак, а затем растёртую в порошок примулу для общего укрепления. В то же самое время пациенту снова дали рвотное, успокаивающие напитки и несколько раз проводили кровопускание. Королевские ноги смазали мазью из смолы и голубиных отходов. Чтобы повысить действенность лечения, давали семена дыни, манную кашу с корой вяза, вишнёвую настойку, экстракт из ландыша, пиона и лаванды, жемчужины, растворённые в уксусе, корень горечавки и, наконец, сорок капель вытяжки из человеческого черепа. Когда эти меры не возымели действия, было решено прибегнуть к безоару (специфическому налёту, образующемуся на зубах жвачных животных). Увы, все усилия оказались напрасными – его величество скончался”.

Многое изменилось с того времени. Современные клинические доктора имеют колоссальные возможности для проведения лечебно-профилактических мероприятий, как с точки зрения знаний, так и с точки зрения медицинских технологий и медико-технических средств. Но подход к их применению на основе “как принято”, “как положено”, “как по протоколу” не изменился. Это трагично, ужасно и ярко показательно демонстрирует пандемия коронавируса COVID-19.

Подход к применению лечебно-профилактических мероприятий должен быть на основе “как правильно”, что **определяется соответствующей формой клинического мышления**. “Именно в наши самые темные моменты мы должны сосредоточиться, чтобы увидеть свет” (Аристотель). “Если мы откажемся от эгоизма, то двери для нас распахнутся, и тайное станет явным” (Парацельс).

В настоящее время в медицинской научно-практической деятельности организм человека не рассматривается в принципе как система. Вследствие этого для медицины как систе-

мы знаний, на современном этапе её развития, характерны эклектизм, наличие множества противоречий и компиляций, а решение какой-либо конкретной клинической задачи происходит на основе предметного (“анатомического”) подхода.

По нашему мнению, отсутствие в современной медицине практического применения представления системной структурно-функциональной организации организма человека является наиболее актуальной проблемой [1]. Для её решения необходимо становление и развитие системной формы клинического мышления на основе знания организма человека как системы.

I. Формулирование дефиниции понятия “клиническое мышление”

По определению, мышление – это познавательная деятельность человека [2]. Оно является опосредованным и обобщённым способом отражения действительности [3]. По мнению А. Н. Леонтьева, мышление – это процесс отражения объективной реальности, составляющий высшую ступень человеческого познания [4].

Первым философом, который поставил вопрос о мышлении (ноэзис), был Парменид (др.-гр. *Παρμενίδης*). Он обратился к вопросам бытия и познания, заложив фундамент онтологии и истоки гносеологии. Парменид разделял такие понятия, как “истина” и “мнение”. Аристотель (др.-гр. *Ἀριστοτέλης*) создал науку о мышлении – логику, в рамках которой он рассмотрел такие составные части мышления, как понятие, суждение и умозаключение. Теоретические основы представления мышления отражены в трудах Ж. Пиаже (фр. J. W. F. Piaget), Дж. Гилфорда (англ. J. P. Guilford), Э. Торренса (англ. E. P. Torrance), Л. С. Выготского, А. Н. Леонтьева, Э. В. Ильенкова.

Методологической основой теории мышления в культурно-исторической психологии является учение о высших психических функциях и психологических системах. Все высшие функции психики человека: мышление, речь, самосознание, воля, воображение и др. – имеют социальное происхождение и историческую сущность. Каждая её функция развивается во взаимодействии, взаимосодействии и в согласованности с другими. Л. С. Выготский показал, как развивающиеся психические функции образуют систему [5].

Специфичность человеческой психики – сознательное отражение действительности – обуславливается трудовой деятельностью, тесно связанной с историческими условиями общения. Благодаря им, сознание отражает мир осмыслен-

но – избирательно и обобщённо, с точки зрения возможного будущего или действия, имевшего место в прошлом.

Отражение предметов и явлений объективной реальности в сознании человека происходит посредством символов формального (образно-понятийного) аппарата языка, а также математических символов, нотной грамоты и др. Специфичность этого отражения определяется тем, что оно является вербальным.

Вербальный (< лат. *verbalis* – словесный < *verbum* – слово) – 1) устный, словесный; 2) речевой [6–9].

В основе мышления различают два процесса: превращение мысли в речь (письменную или устную) и её извлечение из содержания определённой словесной формы сообщения. Слова при этом являются составляющими элементами мыслительных операций и осуществляют интегративную и обобщающую функции. При использовании их, они сначала замещают обозначаемые ими чувственные восприятия определённых предметов (событий, явлений). После этого они замещают несколько чувственных образов, объединяющих однородные предметы.

Появление у слова семантического свойства обусловило развитие вербальной формы мышления [10]. В связи с этим речь имеет определяющее значение для формирования и дальнейшего развития мышления в целом. В то же время, в процессе мышления (в процессе организации и выражения мыслей) происходит и развитие самой речи. В результате она приобретает функции интеллектуального планирования и регуляции деятельности субъекта.

Развитие мышления в целом является историческим и культурно опосредствованным. При этом следует заметить, что в развитии его содержания, наряду с речью, важную роль играют психические процессы обобщения и абстрагирования. Изучив закономерности исторического и онтогенетического развития мышления, Л. С. Выготский *с точки зрения процессов осознания и обобщения* предложил различать комплексную, логическую и понятийную его формы.

Комплексная форма мышления, которое Л. С. Выготский считает мышлением допонятийного уровня, характеризуется процессами обобщения, которые осуществляются по случайным признакам и неосознанно для самого субъекта.

Логическая форма мышления осуществляется на основе понятийного значения слова, а также на способе его образования. Слова при такой форме мышления являются средством отображения в сознании человека единства существенных свойств, связей и отношений предметов или явлений объективной реальности. Эта форма мышления появляется, когда субъект способен осуществлять мыслительные операции, их регулировать и управлять ими.

Понятийная форма мышления является высшим результатом процесса взаимодействия мышления и речи. Осознанное применение мыслительных операций абстрагирования, сравнения, анализа и синтеза является его проявлением. Такое мышление стремится к максимально объективному отражению предметного мира и предполагает рефлексивность,

т.е., выражаясь словами Л. С. Выготского, наличия у субъекта способности к интроспекции [11].

Интроспекция (< лат. *introspectare* – смотрю внутрь) – 1) изучение индивидом собственных психических процессов (сознания, мышления, чувств); 2) самонаблюдение. Интроспективный – основанный на интроспекции.

Рефлексия (< позднелат. *reflexio* – отражение, обращение назад) – размышление о своём внутреннем состоянии, склонность анализировать свои переживания. Быть в рефлексии. Рефлексивный – относящийся к рефлексии.

В литературе предлагаются различные определения понятия “мышление”. С одной стороны, с точки зрения семантики, мышление определяется как выработка и оперирование обобщёнными значениями, образующими содержание понятий. С другой стороны, мышление определяется как сознательная мыслительная деятельность, проявляющаяся в решении задач, логическом использовании понятий [12].

А. Н. Леонтьеву удалось сформулировать принцип, раскрывающий связь познания, мышления и языка через практическое отношение общественного человека к миру. Он показал, что мышление – это специфически человеческая деятельность, отвечающая *познавательному мотиву* [13], и охарактеризовал мышление как высшую степень познания, которая даёт человеку знание существенных свойств, связей и отношений объективной реальности [4].

Необходимо заметить, что мышление есть не прямое и сложно опосредствованное отражение действительности, преодолевающее ограничения чувственного познания через переход от явления к сущности. Чувственный уровень познания реализуется в непосредственном взаимодействии субъекта и объекта. В мышлении познание объекта субъектом осуществляется через его отношения с другими объектами за пределами чувственно-воспринимаемой непосредственности [13]. По мнению А. Н. Леонтьева, объективность опосредованного познания основывается на совокупности практического опыта и накопленной системе знаний.

Таким образом, мышление – это специфически человеческая деятельность, отвечающая познавательному мотиву [13]. Её специфика заключена в особом типе познания, типе обобщения, особенностях операций. Мышление всегда мотивировано к познанию, оно возникает в ответ на потребности социальных условий жизнедеятельности.

Мышление по своему генезису и функционально исходит из практики, которая выполняется в разных условиях и имеет разные формы. Практика является основой мышления и источником его истинности. Она формирует познавательное отношение к действительности, которое и является контекстом и условием развития мышления. Существенной стороной познания является определение свойств и отношений объекта с целью его изменения, производства и включения его в новые связи с другими объектами.

Схемы межпредметных отношений, которые обобщены и отделены мыслью от самих предметов, образуют инструмент теоретического познания и содержание логики [13]. Логические законы, которым подчиняется рассуждение, – это выделенные общественной практикой и закреплённые

в форме знания всеобщие закономерности объективного мира. Человек осваивает их не на основе индивидуального опыта, а обучаясь мышлению в процессе деятельности и общения.

Следует ещё раз заметить, что мышление всегда мотивировано к познанию. Оно возникает в ответ на потребности социальных условий жизнедеятельности. Логические и математические операции являются “способами выполнения мыслительных действий” [13]. Однако те из них, которые не основаны на познавательной мотивации, например, процессы в компьютере, не являются мышлением.

Разумное человеческое мышление включает перспективу (область возможного) изменения любого тела по его объективным внутренним закономерностям. Именно это определяет качественно новую интеграцию и развитие умственных способностей человека (внимания, воображения, интуиции), отсутствующих в рассудочной деятельности животных. Специфически мышление человека вообще начинает свою действительную историю лишь там, где имеет место не только мышление “о внешнем мире”, но и “мышление о самом мышлении” [14]. В результате этого оно проявляет свою “способность, которая позволяет видеть вещи непосредственно через призму всеобщности” [14].

Разумность научного мышления проявляется в отделении того, что нам кажется, от того, что существует объективно. Иными словами, она проявляется “там, где процесс мышления становится сознательным актом, ставится под контроль выявляемых самим же мышлением норм – логических категорий” [14].

Клиническое мышление – это понятийная форма мышления, которая проявляется и выражается специализированной внутренней речью и в основе которой лежит познавательная мотивация [1]. Его структурными элементами являются соответствующие дефиниции, термины и понятия. Одновременно с этим они являются и его средствами, и способами. Кардинальными свойствами клинического мышления являются *системность, критичность, обоснованность и доказательность*.

II. Основа клинического мышления – система специальных понятий

Уникальность личности человека и определённого состояния системной структурно-функциональной организации его организма в соответствующих интервалах времени перманентно формируют познавательную мотивацию клинического мышления доктора и обуславливают научно-практический характер его деятельности.

Понятия – это логически оформленные мысли, которые представляют собой *средство отображения в мышлении единства существенных свойств, связей и отношений предметов или явлений объективной реальности*. Содержание понятий раскрывает логическая операция, которую называют определением, или дефиницией.

Специальные понятия, которые употребляются в науке и технике, называются терминами. В определённых областях науки они выполняют функцию *соответствующего, специального, точного обозначения* предметов и явлений, их свойств и взаимодействий. В различных областях науки **термины формируют соответствующую конкретную терминологическую систему**.

В конечном итоге, форма определённой терминологической системы образует основу соответствующего научного знания, которое, в свою очередь, обуславливает соответствующие форму и способ мышления. Необходимость построения системной организации понятий предопределяет строгую их экспликацию на основе взаимной детерминации. В сфере медицинских знаний определённая группа специальных терминов имеет концептуальное значение для становления и развития клинического мышления.

Форма (лат. *forma*, гр. *μορφή*) – это понятие философии, определяемое относительно к понятиям содержания и материи [1]. В соотношении с содержанием форма понимается как упорядоченность содержания – его внутренняя связь и порядок. В соотношении с материей форма понимается как сущность. Содержание знания о сущем – есть единство формы и материи. При этом пространственная форма вещи – есть частный случай формы как сущности вещи.

Таким образом, научное знание является объективным отражением материальной действительности в нашем сознании. Оно выражено в символах формального аппарата его языка. Научное знание увеличивается в результате определённой последовательности этапов исследования соответствующих предметов и явлений с последующей формализацией их результатов и формулированием новых понятий. Познавая предметы и явления, согласно диалектике, мы тем самым познаем их сущность – весь объект в целом.

Сущность объекта обуславливает его смысл и то, что он есть сам по себе, в отличие от всех других и в отличие от изменчивых его состояний под влиянием тех или иных обстоятельств. Она внешне проявляется через доступные нашему восприятию свойства объекта, характеристики которых определяются при его взаимодействиях, связях и отношениях с другими объектами.

В логике *сущность* (как существенный признак – лат. *essentialia constitutiva*) – это *неотъемлемое качество предмета, без которого о нём невозможно мыслить*.

В процессе познания определённого объекта необходимо исходить из отображённой в определении его сущности. Если дефиниция исследуемого объекта или явления объективно не сформулирована: не отображает их свойства, которые проявляются в связях и отношениях с другими объектами и явлениями – она не может быть полноценно и адекватно включена в процессы мышления. Это изначально обуславливает то, что они не могут быть *объективно* познаны.

Конкретное формулирование дефиниции предмета исследования, которая объективно отражает наиболее существ-

венные его признаки, даёт нам возможность *его понимания* и *определения пути его познания*. Без этого процесс его познания будет односторонним, неадекватным, спорадическим и беспорядочным, а интерпретация его результатов – спекулятивной.

Формулировать (нем. *formulieren* < лат. *formula*) – кратко и чётко выражать какую-либо мысль [6–9].

Формула (< лат. *formula* – форма, правило) – 1) всякое определение, выраженное в краткой форме; 2) точное определение какого-либо правила, отношения, закона и т.п., приложимое в определённых условиях ко всем частям случая.

Адекватное (< лат. *adaequatus* – приравненный, уравненный < лат. *ad* – к, на + *aequatus* – приравнивание) – вполне, точно соответствующее, соразмерное, согласующееся, верное, тождественное. Соответственно чему-либо, кому-либо, с чем-либо (т.е. применение слов “адекватность”, “адекватный” не несут смысла без указания, чему они адекватны).

В *теории познания* термин “адекватное” служит для обозначения верного воспроизведения в представлениях, понятиях и суждениях объективных связей и отношений [6]. В этом смысле истина определяется как адекватность мышления бытию (т.е. мышление не может быть само по себе адекватным, оно может быть адекватным чему-либо, что непременно должно быть указано).

Термин “адекватность” использовал Фома Аквинский (лат. *Thomas Aquinas*) в определении истины: истина есть соответствие (адекватность) предмета и представления о нём. У Э. Г. А. Гуссерля (нем. *E. G. A. Husserl*) адекватность – верификация; выполнение. Понятие “адекватность” шире понятия “истинный”: истинными могут являться лишь описательные высказывания, а адекватными способны быть как описания, так и оценки, и действия человека.

Понимание (лат. *intellectus*) – 1) универсальная операция мышления, связанная с усвоением нового содержания и включением его в систему устоявшихся идей и представлений; 2) способность осмысливать, постигать содержание, смысл, значение чего-нибудь [6–9].

Спекулятивный (< лат. *speculare* – созерцаю) – 1) в философии – основанный на спекуляции; 2) умозрительный; спекулятивное – тип теоретического знания, которое выводится без обращения к опыту, при помощи рефлексии и направлено на осмысление оснований науки и культуры.

Спекуляция (< лат. *speculare*) – философское умозрительное построение.

Объективно определённая в мышлении любого предмета, феномена или явления обуславливается их структурными, функциональными, качественными и количественными характеристиками, отражающими соответствующие их свойства. Демонстративными примерами определения понятий, которые не отражают объективно сущность и соответственно свойства феномена и явления, но которые имеют кардинальное и концептуальное значение для медицины и клинического мышления, являются наиболее часто употребляемые понятия “здоровье” и “боль”:

– “Здоровье является состоянием полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствием болезней и физических дефектов” – Конституция (устав) ВОЗ [15].

– “Боль – это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с реальным или потенциальным повреждением тканей либо изображаемое терминами такого повреждения”, – Международная Ассоциация по изучению боли (IASP) [16].

III. Принципы познания

Объективная реальность проявляется многообразием форм и свойств материи. “Движение, пространство, время, жизнь и т.д. – всё это свойства или проявления свойств и взаимодействий различных по степени сложности видов материи, которые в совокупности и образуют мир в целом, или всю Объективную реальность (Бытие)” [17]. Единство многообразных видов материи, лежащее в основе формирования единства мира, рассматривается материализмом как факт, который доказывается в течение всей истории познания их материальности.

Единством (др. гр. *ενότητα*, лат. *unitas*) определяют взаимосвязь определённых предметов, процессов, которая образует систему взаимодействия, внутренне устойчивую в изменениях и в то же время включающуюся в более широкую систему, в конечном счёте – в составе бесконечного во времени и пространстве мира [18].

С исторической точки зрения, в конечном итоге, в процессе познания объективной реальности руководствуются по сути двумя противоположными принципами – механицизма и системности.

1. Принцип механицизма допускает возможность и необходимость приведения высокого уровня и степени сложности форм движения к максимально простым формам и законам (например, законов развития общества – к биологическим, биологических процессов – к физико-химическим, мышления человека – к процессам в электронно-вычислительных машинах и т.п.) [19]. Он определяет формирование представления о том, что механическая форма движения материи является единственно универсальной и объективной. Такое представление легло в основу определённой формы мышления и соответствующего “предметного” метода познания. Вследствие этого сформировалось и развивалось мировоззрение, которое объясняет развитие природы и общества законами механической формы движения материи. Для него характерны сведение сложного к простым элементам, целого – к сумме его частей, отрицание или игнорирование качественной специфики материальных образований более высокого уровня организации.

Принцип (< лат. *principium* – начало, основа): в тексте – основное исходное положение какой-либо теории, учения, науки, мировоззрения, основное правило деятельности организации [6–9].

На основе принципа механицизма познание определённых объектов и явлений происходит без учёта их связей и отношений с соответствующими объектами и явлениями окружающей их среды. В своём конкретном применении механицизм выступает как крайняя форма редукционизма.

Механистическая теория, согласно которой любые жизненные процессы можно соотнести и отождествить с процессами, совершающимися в машине, получила широкое распространение в XVIII веке благодаря работам Р. Декарта (фр. *René Descartes*) и Ж. Ламетри (фр. *Julien Offray de La Mettrie; Lamettrie*). Странники этого направления отрицали существование принципиального отличия живой материи от неживой, сводя все жизненные процессы к физическим и химическим закономерностям.

В медицинских исследованиях принцип механицизма лёг в основу “анатомического” подхода познания организма человека, который соответственно обусловил становление и развитие “предметной” формы клинического мышления. На основе этой формы мышления, организм человека представляется не как определённая целостность (система, единство), а как совокупность (комплекс) анатомических образований различных уровней структурной организации, составляющих одно целое. “Анатомический” подход в настоящее время широко применяется в сфере современной медицины и является в ней доминирующим.

Система (< гр. *systema* целое, составленное из частей; соединение) – 1) множество элементов, находящихся в отношениях и связях друг с другом, образующих определённую целостность, единство; 2) порядок, обусловленный правильным расположением частей в определённой связи, строгой последовательностью действий; 3) форма, способ устройства, организации чего-либо.

Комплекс (< лат. *complexus* – связь, сочетание) – совокупность предметов или явлений, составляющих одно целое [6–9].

В настоящее время в современной научной и технической литературе используют разнообразные контексты понятия “система”. Наиболее широко используемое его определение – это множество элементов, имеющих устойчивые связи и отношения и представляющих целостность, единство.

Понятие “множество” в широком его значении – это совокупность объектов или элементов, которые понимаются как единое целое по тем или иным признакам, критериям или обстоятельствам. По выражению Б. А. Рассела (B. A. W. Russell): “Множество есть совокупность различных элементов, мыслимая как единое целое”.

Единство (др. гр. *ενότητα*, лат. *unitas*) – взаимосвязь определённых предметов, процессов, которая образует систему взаимодействия, внутренне устойчивую в изменениях и в то же время включающуюся в более широкую систему, в конечном счёте – в составе бесконечного во времени и пространстве мира [18].

2. Принцип системности по своей сути является противопоставлением принципу механицизма. Он констатирует наличие у любого рассматриваемого объекта:

- устойчивых связей и отношений между составляющими его элементами;
- специфических его свойств и свойств его элементов, которые обуславливаются соответствующей формой структурно-функциональной их организации;
- устойчивых связей и отношений между ним и другими объектами окружающей его среды. Принцип системности предопределяет рассмотрение и анализ любого объекта, независимо от сложности и уровня его организации, и как определённую систему, и как элемента соответствующей системы более высокого уровня организации.

Следует заметить, что понятие “система”, как и любое другое понятие, является познавательным средством [20]. Её дефиниция, отражающая её существенные свойства, определяет принципы системного подхода (англ. *systems approach*) познания предметов и явлений материальной действитель-

ности и обуславливает её философско-методологический и междисциплинарный научный характер [1].

Системный подход – направление методологии научного познания, в основе которого лежит рассмотрение объекта как системы: целостного комплекса взаимосвязанных элементов [21–25], совокупности взаимодействующих объектов [26], совокупности сущностей и отношений [27, 28].

3. Системный подход представляет собой один из методов познания, исследовательской и конструкторской деятельности, способов описания и объяснения природы анализируемых или искусственно создаваемых объектов. Основными его принципами являются [1]:

а) целостность, обуславливающая анализ:

- объекта как элемента системы более высокого уровня организации;
- объекта как системы;
- элементов объекта как систем более низкого уровня организации;

б) множественность, обуславливающая анализ:

- из каких элементов формируется объект как система;
- из каких определённых элементов формируются его соответствующие элементы как системы более низкого уровня организации;

в) системность, обуславливающая анализ свойств объекта и формирующих его элементов как целостностей, которые определяются связями и отношениями с соответствующими объектами окружающей их среды;

г) иерархичность, обуславливающая анализ уровней системной организации объекта, его элементов и показателей их функций;

е) структуризация, обуславливающая анализ:

- упорядоченности и организованности элементов объекта, их взаимосвязи и взаимоотношения на соответствующих иерархических уровнях системной его организации;
- упорядоченности и организованности иерархических уровней системной организации объекта, их взаимосвязи и взаимоотношения.

Теоретической основой системного подхода является общая теория систем [23–26, 29–33]. Его принципы обуславливают методологию анализа системности и системного анализа объектов, которые рассматриваются как определённые системы.

В социально-медицинской сфере анализ системности и системный анализ какой-либо проблемы имеет исключительное значение. Он является инструментом для:

- выявления объективных её причин на основе причинно-следственной обусловленности;
- определения направлений теоретического её описания;
- формализации объективного теоретического её представления;
- формирования методологии исследования её основы;
- определения конкретных путей целенаправленных её исследований.

Принцип “системности” и системная форма клинического мышления должны заменить принцип механицизма и соответствующую “предметную” форму мышления в научно-практической деятельности докторов.

4. Синергетика – наука о самоорганизации

Проблема целостности живых организмов также отражена в теории самоорганизации. Направление науки, в рамках которой изучаются процессы самоорганизации, называется синергетикой [34–37]. Теоретическую её основу формируют представления закономерностей нелинейных процессов в открытых, диссипативных системах, которые могут быть различными по своей природе. Общность закономерностей этих процессов даёт возможности описания явлений из самых разных областей материальной действительности аналогичными математическими моделями. По сути, концепция самоорганизации, как и концепция системности, имеет междисциплинарный характер.

Синергетика (< гр. *synergetikos* – совместный, согласованно действующий) – научное направление, изучающее связи между элементами структуры (подсистемами), которые образуются в открытых системах (биологической, физико-химической и др.) благодаря интенсивному (потокному) обмену веществом и энергией с окружающей средой в неравновесных условиях [6–9].

Синергетика (< др.-гр. *συν-* – приставка со значением совместности + *ἔργον* – деятельность) – междисциплинарное направление науки, объясняющее образование и самоорганизацию моделей и структур в открытых системах, далеких от термодинамического равновесия [36, 37]. Г. Хакен определил синергетику как науку о самоорганизации [38].

Теория самоорганизации (или синергетика) начала формироваться в 60-е годы прошлого столетия. Исследования по отдельным её аспектам можно найти в работах химиков, физиков, биологов, математиков, кибернетиков, философов и т.д. Основателями этого направления науки являются И. Р. Пригожин, Г. Хакен (нем. H. Haken), Г. фон Фёрстер (нем. H. von Foerster), С. П. Курдюмов и др. Теория самоорганизации рассматривает природу как единое целое, а все происходящие в ней явления – как взаимосвязанные и взаимообусловленные. С этой точки зрения специфические научные законы для отдельных областей знания можно экстраполировать и на другие науки.

Синергетический подход к исследованию различных процессов окружающего мира и взаимосвязь их с поведением и особенностями функционирования отдельного организма получили разработку в естественнонаучных и философских построениях Абакулова В. А., Амосова Н. М., Добронравовой И. С., Бондарева В. Г., Бойко Н. С., Водопьянова В. А., Гесслера К. О., Дубинина Н. П., Дуброва А. П., Захидова С. Т., Казначеева В. П., Ковалева А. М., Компаниченко В. Н., Костюк Н. Т., Майра Э., Моисеева Н. Н., Плюща Л. Н., Сегрова М. И., Украинцева В. С., Фролова И. Т., Хильми Г. Ф., Шипунова Ф. Я., Югая Г. А.

В настоящее время категории синергетики как познавательные средства в исследованиях биологических систем применяются крайне ограниченно. Но синергетика предлагает, вероятно, наиболее правдоподобное для нынешнего уровня развития науки объяснение феномену “жизнь”. Именно при использовании подхода на её основе, формирование представления этого феномена и самых разнообразных его уровней организации оказывается наиболее эффективным.

Подход на основе синергетики делает возможным рассмотрение живой формы материи как некоей целостности,

имеющей сложную иерархию и способной обеспечить своё существование и развитие. Также этот подход делает возможным отражение в её представлении как многочисленных взаимосвязей, взаимоотношений и взаимодействий её элементов на соответствующих иерархических уровнях её организации, так и многочисленных взаимосвязей, взаимоотношений и взаимодействий этих уровней.

Следует отметить, что природа как основной объект естественных наук может быть понята не через познание свойств отдельных её элементов или закономерностей определённых явлений, а в совокупности всех своих проявлений через механизмы их взаимосвязи, обеспечивающих её целостность и прогрессивное развитие. С этой точки зрения согласовывается синергетический подход, который исходит от взаимосвязей всего существующего и включённости каждого элемента природы в поддержание общего миропорядка. Он предлагает по-новому взглянуть не только на проблемы возникновения жизни и её сущности, но и на проблемы взаимоотношений человека и природы.

Таким образом, принципы синергетики являются значимыми и приложимыми к изучению любого природного явления как части единой многоуровневой системы. С её точки зрения необходимо также рассматривать и биологические системы, которые относятся к различным иерархическим уровням организации жизненных процессов, начиная от атомно-молекулярного, клеточного, организменного и заканчивая биосферой в целом. Исследования на основе синергетического подхода дают ответы на многие вопросы, не разрешимые с позиций классической физики, химии и биологии.

К сожалению, в настоящее время чаще всего синергетический подход используется для описания отдельных жизненных процессов. На его основе подробно рассматриваются либо системы физико-химических взаимодействий на атомно-молекулярном уровне структурной организации живых организмов, либо поведение биологических объектов с целью решения вопросов генетики и закономерностей популяционных изменений. Тем не менее результаты исследований демонстрируют возможность и эффективность применения синергетического подхода к описанию биологических систем любого уровня организации, от атомно-молекулярного до биосферного. Теория самоорганизации может дать наиболее правдоподобное объяснение процессам функционирования и развития живых систем, выявляя общие закономерности их существования и взаимозависимости различных уровней их организации.

В рамках концепции самоорганизации процесс зарождения жизни представляется как эволюция постепенного совершенствования организации взаимодействий химических соединений и формирования новых, аутохтонных, структурных образований. Философский анализ на основе синергетики, как самой проблемы сущности явления “жизнь”, так и вопросов, неизменно ей сопутствующих, может способствовать созданию наиболее достоверной картины целостности, взаимодействия и взаимообусловленности мира живого.

Явление самоорганизации не является присущим исключительно для биологических систем, но представление

об этом явлении позволяет рассматривать живую природу как некую целостность, имеющую сложную иерархию и способную обеспечить своё существование, воспроизведение и развитие. Теория самоорганизации открытых, неравновесных, нелинейных, динамических систем может быть основой формирования представления сущности явления “жизнь” – новой мировоззренческой, естественнонаучной парадигмы.

Отметим, что явление самоорганизации свойственно и для химической и физической формы материи, а не только для живой. Граница между живым и неживым состояниями не может быть определена однозначно, поскольку с позиций теории самоорганизации живые и неживые системы являются диссипативными системами, которые имеют существенные сходные признаки. Необходимо учитывать то, что диссипативные структуры, которые изучаются в рамках теории самоорганизации, осуществляют главные процессы, лежащие в основе различных структурных и функциональных проявлений живых организмов.

Диссипация (лат. *dissipatio*) – рассеивание, расходование [6–9].

Диссипацией энергии в физике называют явление перехода части энергии упорядоченных процессов (кинетической энергии движущегося тела, энергии электрического тока и т.д.) в энергию неупорядоченных процессов, в конечном итоге – в тепло.

Системы, в которых энергия упорядоченного движения с течением времени убывает за счёт диссипации энергии, перехода в другие виды энергии, например, в излучение или теплоту, **называются диссипативными**.

IV. Понятия термодинамики

Изучение открытых, неравновесных, нелинейных, динамических систем происходит в соответствующем разделе физики – термодинамике. С её точки зрения живые организмы рассматриваются как термодинамические, открытые системы, в которых перманентно происходят необратимые процессы диссипации энергии. В контексте термодинамики для отображения их не требуется привлечения микроскопических характеристик.

Термодинамика (гр. *θερμη* тепло + *δύναμις* сила) – раздел физики, изучающий наиболее общие свойства макроскопических систем, находящихся в состоянии термодинамического равновесия, и процессы перехода между этими состояниями [39].

Термин “термодинамика” предложен в 1854г. В.Томсоном (англ. W. Thomson) [40] и постепенно вытеснил другое название этой дисциплины “механическая теория теплоты”. Как самостоятельная наука термодинамика неравновесных процессов стала развиваться в работах Дж. Мейкснера (J. Meixner), И. Пригожина (фр. I. Prigogine) и С. де Гроота (S. R. de Groot).

Термодинамическая система – тело (совокупность тел), способное (способных) обмениваться с другими телами (между собой) энергией и (или) веществом [41]. Каждая термодинамическая система имеет границы, реальные или условные, отделяющие её от окружающей среды [42], под которой подразумевают все тела, не включённые в термодинамическую систему [43]. Любая часть термодинамической системы называется подсистемой.

Термодинамические системы могут быть гомогенными, гетерогенными, изотермическими, изобарическими, адиабатическими и т.д., т.е. находиться в различных состояниях.

Граница – это реальная или воображаемая линия в пространстве или во времени, отделяющая один объект (тело, процесс или состояние) от другого; одна и та же определённая, разделяющая два “нечто”. Она может быть пространственной, временной, качественной или количественной.

Для описания термодинамической системы используют макроскопические параметры, характеризующие не свойства составляющих её частиц, а свойства самой системы: температуру, давление, объём, магнитную индукцию, электрическую поляризацию, массу и химический состав компонентов и др. [44, 45].

Термодинамические системы различают по характеру взаимодействия с окружающей средой [42]:

- 1) изолированные – не способные обмениваться с внешней средой ни энергией, ни веществом [41];
- 2) адиабатно изолированные – не способные к обмену с внешней средой веществом, но допускающие обмен энергией в виде работы [46, 47]. Обмен энергией в форме теплоты для таких систем исключён [48, 49];
- 3) закрытые – не способные обмениваться с внешней средой веществом [41], но способные к энергообмену с окружающей средой [50];
- 4) открытые – способные обмениваться веществом (и, следовательно, энергией) с другими системами (внешней средой) [41, 51];
- 5) частично открытые, обменивающиеся с внешней средой веществом, но при этом не все составляющие вещества принимают участие в материальном обмене (например, из-за наличия полупроницаемых перегородок) [51].

С целью указания способа обмена энергией и веществом с внешней средой применяют понятия теплового (термического), механического и диффузионного контактов. Для изолированной системы любые с ней контакты невозможны. Открытая система имеет с ней диффузионные контакты.

Влияние свойств внешней среды на свойства термодинамической системы зависят от свойств границы (граничной поверхности). Внешняя среда выполняет при этом роль источника или поглотителя энергии и вещества, обладающего неограниченной ёмкостью.

Все физические и физико-химические величины, которые используют для описания её макроскопических свойств, называют термодинамическими *переменными состояниями* [52, 53], параметрами состояния [54, 55], функциями состояния [56, 57]). Они полностью рассматриваются только с точки зрения состояния системы в конкретный момент времени независимо от того, в результате каких процессов она перешла в это состояние. Под состоянием термодинамической системы понимают совокупность её свойств (совокупность её *физических величин*) [52].

Физическая величина – измеряемое качество, признак или свойство материального объекта или явления, общее в качественном отношении для класса материальных объектов или процессов, явлений, но в количественном отношении индивидуальное для каждого из них [58]. Физические величины имеют род, размер, единицу (измерения) и значение.

Термодинамическими величинами называют физические величины, используемые для описания состояний и процессов в термодинамических системах. Термодинамика рассматривает эти величины как некоторые макроскопические величины (макроскопические параметры [45]), присутствующие в системе или процессу в системе, но не связывающие их со свойствами системы на микроскопическом уровне рассмотрения.

Термодинамические параметры – физические величины, характеризующие состояние термодинамической системы (температура, объём, плотность, давление, масса, намагниченность, электрическая поляризация, теплоёмкость при постоянном объёме и др.), т.е. любые признаки, имеющие количественную меру и относящиеся к системе в целом либо к её макроскопическим частям (кроме характеристик потоков энергии и массы, в размерность которых входит время).

Все величины, количественно выражающие термодинамические параметры системы и называемые термодинамическими переменными, являются взаимосвязанными. Среди них различают *независимые переменные* и *функции*. Такое деление эквивалентно делению математических величин на аргументы и функции.

Параметры термодинамической системы, поддающиеся прямому измерению, считаются *основными* (например, температура, плотность, концентрация). Внутренняя энергия, энтропия, энтальпия и другие аналогичные параметры считаются *функциями основных* параметров.

Энергия (< др.-греч. *ἐνέργεια* – действие, деятельность, сила, мощь) – скалярная физическая величина, являющаяся единой мерой различных форм движения и взаимодействия материи, мерой перехода движения материи из одних форм в другие.

Функции состояния – функции независимых параметров, определяющих равновесное состояние термодинамической системы, т.е. это величины, которые полностью определяются её состоянием в данный момент времени и которые не зависят от характера процесса перехода в него.

Энтропия (< гр. *entropia* – поворот, превращение) – 1) одна из величин, характеризующих тепловое состояние тела или системы тел; мера внутренней неупорядоченности замкнутой системы при всех процессах, происходящих в ней; 2) в теории информации – мера неопределённости ситуации (случайной величины) с конечным или с чётным числом исходов; опыт, до проведения которого результат в точности неизвестен.

Термин “энтропия” широко используем в естественных и точных науках. В рамках термодинамики используют термин “термодинамическая энтропия”, который обозначает функцию состояния термодинамической системы. Он определяет меру необратимого рассеивания (диссипации) энергии или её бесполезности, т.е. определяет меру непревращения энергии системы в полезное для неё действие. В изолированной системе энтропия остаётся либо неизменной, либо возрастает (в неравновесных процессах), достигая максимума при установлении термодинамического равновесия (закон возрастания энтропии). В открытой системе может происходить уменьшение энтропии рассматриваемой системы за счёт уноса энергии, например, в виде излучения, при этом полная энтропия окружающей среды увеличивается [59].

Термодинамическая энтропия обычно применяется для описания равновесных (обратимых) процессов системы. В статистической физике энтропия характеризует вероятность осуществления какого-либо макроскопического состояния.

В *термодинамике* понятие “энтропия” впервые было введено Р. Клаузиусом (R. Clausius) в 1865 г. для определения меры необратимого рассеивания энергии, меры отклонения реального процесса от идеального.

Кроме физики, термин широко употребляется в математике: теории информации и математической статистике. В этих областях знания энтропия определяется статистически и называется статистической, или информационной энтропией. Данное определение энтропии известно также как энтропия Шеннона (в математике) и энтропия Больцмана – Гиббса (в физике). Информационная энтропия – в теории информации мера неопределённости источника сообщений, определяемая вероятностями появления тех или иных символов при их передаче.

Хотя понятия термодинамической и информационной энтропии вводятся в рамках различных формализмов, они имеют общий физический смысл – логарифм числа доступных микросостояний системы.

Логарифм (< гр. *λογος* – отношение + *αριθμός* – число) – показатель степени, в которую надо возвести число, называемое основанием, чтобы получить данное число.

Энтальпия (< гр. *enthalpo* – нагреваю) – функция независимых переменных (давления и энтропии), однозначно определяющая состояние физической системы в термодинамике.

Среди термодинамических параметров также различают внешние и внутренние. **Внешние параметры** – это величины, определяемые положением не входящих в систему тел (объём, магнитная индукция, напряженность электрического поля, если система находится в соответствующих полях). Они являются функциями координат внешних тел. **Внутренние параметры** – это величины, определяемые совокупным движением и распределением в пространстве входящих в систему частиц (температура, давление, внутренняя энергия, плотность, поляризованность, намагниченность). Поскольку само *пространственное расположение входящих в систему частиц (атомов и молекул) зависит от расположения внешних тел, то её внутренние параметры определяются положением, движением её частиц и значением внешних параметров.*

Все термодинамические параметры системы (её состояния) ещё разделяют на экстенсивные и интенсивные. Параметры, пропорциональные её массе и объёму, значение которых равно сумме значений таких же параметров отдельных её частей, называются экстенсивными (внутренняя энергия U , энтропия S , энтальпия H , энергия Гельмгольца F , энергия Гиббса G и др.). Параметры, не зависящие от них, называются интенсивными (температура T , давление p , концентрация c , химерический потенциал μ , напряжённость электрического и магнитного полей и др.).

Экстенсивный (< позднелат. *extensivus* – расширительный, растяжимый) – связанный с увеличением, распространением, количественным, а не качественным развитием [6–9].

Интенсивный (фр. *intensif* < лат. *intensio* – напряжение, усиление) – усиленный, напряженный.

Экстенсивные параметры состояния системы характеризуют её как целое и обладают свойством аддитивности, т.е. значение определённого экстенсивного параметра её состояния равно сумме значений соответствующих параметров состояний всех её частей (подсистем). Интенсивные параметры состояния системы могут принимать определённые значения в каждой соответствующей её части. Они отражают физико-химическую индивидуальность веществ.

В состоянии полного термодинамического равновесия параметры состояния не зависят от времени и от пространственных координат. В квазиравновесном состоянии они могут зависеть от них.

Совокупность независимых термодинамических параметров определяет состояние системы. Состояние, в которое приходит система при постоянных внешних условиях и которое характеризуется неизменностью во времени её термодинамических параметров и отсутствием в ней потоков вещества и теплоты, называется равновесным термодинамическим состоянием. При таком состоянии выполняются условия механического, термического и химического равновесия (постоянство во всем объёме системы давления, температуры, химического потенциала).

Равновесие термодинамическое – состояние термодинамической системы, в которое она самопроизвольно приходит через достаточно большой промежуток времени в условиях изоляции от окружающей среды [42, 55]. Одно из его условий – механическое равновесие, при котором невозможны никакие макроскопические движения частей системы, но поступательное её движение и вращение как целого допустимы.

Изменение состояния системы, которое характеризуется изменением её термодинамических параметров, называется термодинамическим процессом [57, 60, 61]. Он может происходить при различных условиях.

Различают равновесные (квазистатические) и неравновесные процессы. Процесс, рассматриваемый как непрерывный ряд равновесных состояний системы, называется равновесным.

Процесс перехода системы из неравновесного состояния в равновесное называется релаксацией, а продолжительность этого процесса – временем релаксации.

Реальные процессы, протекающие с нарушением равновесного состояния системы, называются неравновесными. Они происходят при нарушении равновесия между системой и окружающей средой. При этом возникают потоки энергии и (или) вещества внутри системы, нарушающие в ней равновесие.

Неравновесное состояние – в термодинамике состояние системы, выведенной из состояния равновесия термодинамического, в статистической физике – из состояния равновесия статистического.

Неравновесный процесс в термодинамике и статистической физике – физический процесс, включающий неравновесные состояния. Например, процесс установления равновесия (термодинамического или статистического) в изолированной системе, находящейся в неравновесном состоянии. Если в такой системе существуют неоднородное поле температур, градиенты концентраций и скоростей упорядоченного движения частиц, то вызванные ими неравновесные процессы теплопроводности, диффузии, вязкого течения способствуют устранению различия свойств в разных частях системы и установлению равновесия. В неизолированных системах они могут протекать стационарно (без изменений физического состояния системы). Неравновесный процесс является необратимым вследствие необратимого рассеивания энергии – энтропии.

В термодинамике различают также процессы обратимые и необратимые. *Обратимым* термодинамическим процессом называют процесс перехода системы из одного состояния в другое, который может протекать как в прямом, так и в обратном направлении через те же промежуточные состояния без каких бы то ни было изменений в окружающей среде. Если же процесс перехода системы из одного состояния в другое нельзя осуществить в прямом и обратном

направлениях без изменения в окружающей среде, то его называют *необратимым*.

Необратимые процессы – физические процессы, которые могут самопроизвольно протекать только в одном определённом направлении [62, 63]. К ним относятся: диффузия, теплопроводность, вязкое течение, электропроводность и другие процессы, при которых происходит направленный пространственный перенос вещества, энергии, импульса или заряда. Системы, в которых произошли необратимые процессы, нельзя вернуть в исходное состояние без каких-то изменений в окружающей их среде.

В замкнутых системах необратимые процессы всегда сопровождаются возрастанием энтропии, что является их критерием. В открытых системах, которые могут обмениваться с окружающей средой веществом и энергией, при необратимых процессах их энтропия может оставаться постоянной или даже уменьшаться.

Состояние системы называют стационарным, если её параметры с течением времени не изменяются. Её состояние называется устойчивым, если при изменении её макроскопических параметров она самопроизвольно возвращается в предыдущее своё состояние [64]. Частным его случаем является состояние термодинамического равновесия.

Классическая термодинамика даёт полное количественное описание равновесных (обратимых) процессов, поэтому её иногда называют термостатикой [42, 55]. Термодинамика неравновесных процессов – общая теория макроскопического описания термодинамически неравновесных процессов. Её называют также неравновесной термодинамикой или термодинамикой необратимых процессов.

Термодинамическое равновесие – состояние системы, при котором остаются неизменными во времени макроскопические величины этой системы (температура, давление, объём, энтропия) *в условиях изолированности от окружающей среды*. В общем, эти величины не являются постоянными. Они флуктуируют (колеблются) возле своих средних значений. Отметим, что флуктуации, вызванные квантовомеханическими эффектами, принципиально неустранимы и присутствуют даже при температуре абсолютного нуля. Если равновесной системе соответствует несколько состояний, пребывание в каждом из которых длится неопределённо долго, то о ней говорят, что она находится в метастабильном равновесии.

Различают тепловое (статистическое или термодинамическое) равновесие, механическое, гидроаэромеханическое (гидродинамическое, гидростатическое), радиационное (лучистое) и химическое равновесие. В состоянии равновесия в системе отсутствуют потоки материи или энергии, неравновесные потенциалы (движущие силы), изменения количества присутствующих фаз (*фазовое равновесие*).

Термодинамическая фаза – гомогенная часть гетерогенной системы, ограниченная поверхностью раздела [45, 46]. Менее строго, но более наглядно фазами называют «гомогенные части системы, отделенные от остальных частей видимыми поверхностями раздела» [64]. При этом совокупность отдельных гомогенных частей системы, обладающих одинаковыми свойствами, считается одной фазой (например, совокупность кристаллов одного вещества или совокупность капелек жидкости, взвешенных в газе и составляющих туман) [4]. Гомогенная система содержит только одну фазу; гетерогенная система состоит из двух или более фаз [44]. При переходе через поверхность раздела хотя бы одно термодинамическое свойство вещества изменяется скачком [45, 46].

Равновесие фаз в термодинамике – состояние, при котором фазы в термодинамической системе находятся в состоянии теплового, механического и химического равновесия.

В реальных процессах часто реализуется неполное (относительное, подвижное, динамическое) равновесие, однако степень этой неполноты может быть существенной и несущественной. При этом возможны три варианта равновесия:

- 1) локальное, при котором оно достигается в какой-либо части (или частях) относительно большой по размерам системы;
- 2) частичное, при котором оно достигается вследствие разности скоростей релаксационных процессов, протекающих в системе;
- 3) как локальное, так и частичное.

Релаксация (< лат. *relaxatio* – ослабление, уменьшение) – процесс установления термодинамического, а следовательно, и статистического равновесия в физической системе, состоящей из большого числа частиц. Этот процесс является многоступенчатым, так как не все физические параметры системы (распределение частиц по координатам и импульсам, температура, давление, концентрация в малых объёмах и во всей системе и др.) стремятся к равновесию с одинаковой скоростью.

Устойчивость термодинамическая – свойство состояния термодинамического равновесия физической системы, обеспечивающее самопроизвольный возврат системы в указанное состояние при малых изменениях её термодинамических параметров.

Неравновесная термодинамика – раздел термодинамики, изучающий системы вне состояния термодинамического равновесия и необратимые процессы. В неравновесных системах происходят изменения потоков материи или энергии, или, например, фаз. Возникновение и развитие этой области знания обусловлено тем, что подавляющее большинство встречающихся в природе систем находятся вдали от термодинамического равновесия.

Первые работы, посвященные неравновесной термодинамике, были опубликованы в 1931 г. Л. Онзагером (англ. L. Onsager) [65, 66]. В дальнейшем значительный вклад в развитие неравновесной термодинамики внесли К. Г. Эккарт (англ. С. Н. Eckart), Дж. Майкснер (J. Meixner) и Г. Райк (H. Reik), Д. Н. Зубарев, И. Пригожин (I. Prigogine), С. Р. де Гроот (S. R. de Groot) и П. Мазур (P. Mazur), К. П. Гуров и др. Следует отметить, что теория неравновесных систем активно развивается и в настоящее время.

В общей теории систем **состоянием подвижного (динамического) равновесия** называется не зависящее от времени состояние открытой системы, при котором в течение всех продолжающихся непрерывных макроскопических процессов ввода и вывода веществ макроскопические её величины остаются неизменными [34].

V. Организм человека – открытая, нелинейная, динамическая, колебательная, термодинамическая система

С точки зрения общей теории систем и термодинамики организм человека, его структурные анатомические образования

(клетки, ткани, органы) и внутренняя среда (кровь и жидкие среды: лимфа, интерстициальная, цереброспинальная, внутриполостная и внутрикишечная), являются открытыми нелинейными, динамическими, колебательными, термодинамическими системами, которые находятся в состоянии динамического равновесия и в которых перманентно происходят неравновесные, необратимые процессы с диссипацией энергии [34, 67].

Состояние – отвлечённое понятие, обозначающее множество устойчивых значений переменных параметров объекта. Оно характеризуется тем, что описывает переменные свойства объекта.

Динамические системы – системы, изменяющие во времени свои состояния под действием внешних и внутренних сил [68].

Нелинейной системой называют динамическую (колебательную) систему, в которой протекают процессы, которые не отражают принцип суперпозиции и описываются нелинейными дифференциальными уравнениями. Свойства и характеристики нелинейных систем зависят от их состояния [69].

Колебательной системой определяют систему, в которой могут существовать свободные колебания [70]. Если её показатели периодически изменяются со временем – её называют осциллятором (< лат. *oscillo* – качаюсь; < лат. *oscillum* – качание, колебание).

Колебание – повторяющийся в определённом интервале времени процесс изменения состояний системы около точки равновесия [71]. Он почти всегда связан с попеременным превращением энергии (переходом одной формы её проявления в другую).

Свободные (собственные) колебания – это колебания в системе под действием внутренних сил после того, как она выведена из состояния равновесия (в реальных условиях свободные колебания всегда затухающие).

Осциллятор (< лат. *oscillo* – качаюсь < лат. *oscillum* – качание, колебание) – колебательная система, показатели которой периодически меняются со временем.

Организм человека непрерывно находится в состоянии взаимодействия с постоянно изменяющейся окружающей средой. Это проявляется процессами перманентного обмена веществами, энергией и информацией. Качество взаимодействия организма человека с окружающей средой имеет динамически изменяющийся характер, который обуславливает соответствующее его состояние в определённом интервале времени. Наличие обмена веществ (и, следовательно, информации и энергии) обуславливает рассмотрение организма человека как динамической, открытой системы.

Понятие “взаимодействие” отражает процессы воздействия объектов (субъектов) друг на друга, их изменения, взаимную обусловленность и порождение одним объектом других [72].

Качество – это существенные признаки предмета или явления, отражающие их сущность. Понятие “качество предмета или явления”, выражая совокупность их существенных признаков, отличает их от других и придает им определённую сущность. Оно, как правило, не сводится к отдельным их свойствам, а связано с ними как целым, охватывает их полностью и от них неотделимо.

В течение всех обменных процессов макроскопические величины организма человека остаются в определённом диапазоне неизменными. Это указывает на то, что его системная структурно-функциональная организация находится в стационарном (относительно стабильном) состоянии, ко-

торое называют состоянием подвижного (динамического) равновесия (steady state, Fließgleichgewicht) или, другими словами, неравновесным состоянием равновесия [73–75]. Показательным проявлением такого состояния являются относительно постоянные параметры внутренней среды организма человека, которая, следует заметить, является внешней средой для его структурных анатомических образований.

1. Понятие “внутренняя среда”

К внутренней среде организма человека относятся кровь и жидкие среды, так как все обменные процессы его структурных анатомических образований происходят опосредованно через них. Наиболее существенной частью границы между внутренней средой организма и внешней средой большинства клеток организма является стенка капилляров. Через неё в большей степени совершаются процессы обмена веществ между кровью и интерстициальной жидкостью.

Обмен веществами между плазмой крови и интерстициальной жидкостью происходит через обширную поверхность стенок капилляров с очень большой интенсивностью и скоростью. Вследствие этого состав интерстициальной жидкости, несмотря на существенные изменения в поглощении и выделении различных веществ клетками, колеблется незначительно. В опытах было показано, что обмен более 70 % всей жидкости плазмы с интерстициальной жидкостью происходит за одну минуту.

Кровеносные капилляры имеют стенки, образованные одним слоем уплощённых эндотелиальных клеток – эндотелиоцитов, сплошной или прерывистой базальной мембраной и редкими, удлинёнными перикапиллярными клетками – перицитами (рис. 1). У взрослого человека общая их поверхность, через которую происходит обмен веществ, достигает 1000 м².

В регуляции капиллярного кровотока участвуют артериолы, метартериолы и венулы. Совокупность сосудов от артериол до венул: терминальное русло (микроциркуляторное русло) – рассматривают как общую функциональную единицу (рис. 2).

Основными механизмами, обеспечивающими обменные процессы между внутрисосудистым и межклеточным пространствами в терминальном русле, являются диффузия, фильтрация и реабсорбция.

Наибольшую роль в постоянном обмене жидкостью и веществами между кровью и межклеточным пространством играет двухсторонняя диффузия. Скорость её настолько высока, что при прохождении крови через капилляры жидкость плазмы успевает 40 раз полностью обменяться веществами с жидкостью межклеточного пространства. При этом число молекул, переходящих из капилляра и в капилляр, одинаково, и поэтому объём плазмы и межклеточной жидкости практически не изменяется. Скорость диффузии составляет около 60 л в минуту, или примерно 85 тысяч литров в сутки.

Интенсивность фильтрации и реабсорбции в капиллярах определяется гидростатическим давлением в капиллярах, гидростатическим давлением в тканевой жидкости, онкотическим давлением плазмы в капилляре, онкотическим давлением тканевой жидкости и коэффициентом фильтрации. Коэффициент фильтрации соответствует проницаемости капиллярной стенки для изотонических растворов.

Средняя скорость фильтрации во всех капиллярах организма составляет около 14 мл/мин, или 20 л/сутки. Скорость реабсорбции равна пример-

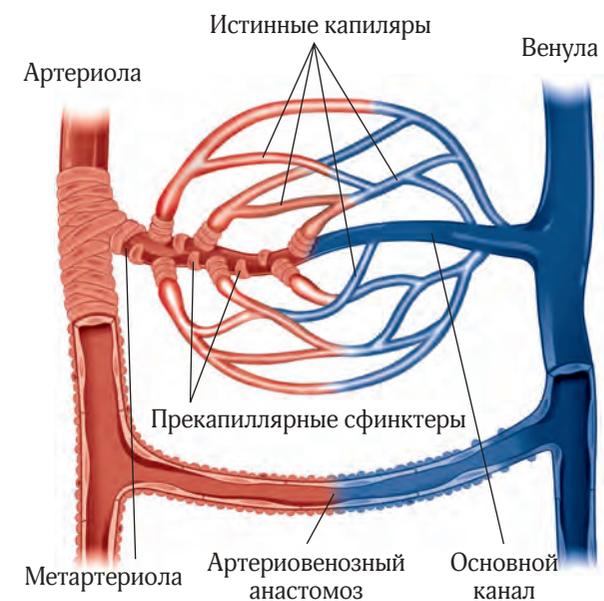


Рис. 2. Микроциркуляторное русло

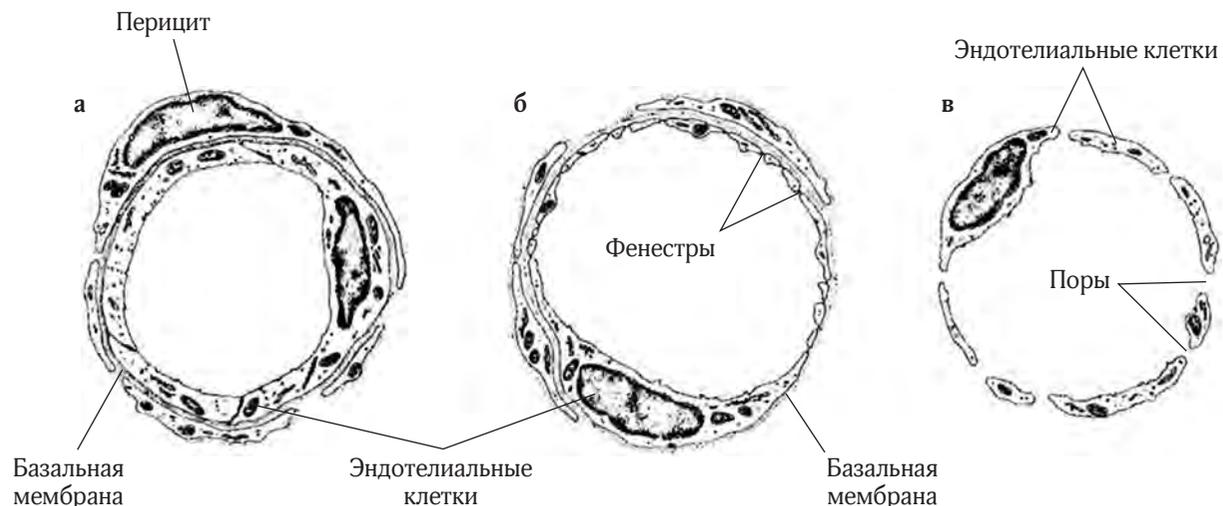


Рис. 1. Типы капилляров: а – капилляр с непрерывным эндотелием, б – с фенестрированным эндотелием, в – капилляр с прерывистым эндотелием: капилляр синусоидного типа. (Схема по ю. И. Афанасьеву)

но 12,5 мл/мин, т.е. 18 л/сутки. По лимфатическим сосудам оттекает 2 л в сутки.

Между объёмами жидкости, фильтрующейся в артериальном конце капилляров и реабсорбирующейся в их венозном конце (либо удаляемой лимфатическими сосудами), в норме существует динамическое равновесие. Если это равновесие нарушается, происходит довольно быстрое перераспределение внутрисосудистого и межклеточного объёма жидкости.

2. Понятие “гомеокинезис”

Представление о постоянстве внутренней среды живого организма было сформулировано в 1878 г. французским учёным К. Бернаром (фр. Cl. Bernard). Он утверждал, что устойчивость показателей его физиологических функций в определённом диапазоне значений определяет в конечном итоге “постоянство внутренней его среды”. К. Бернар рассматривал стабильность физико-химических условий во внутренней среде как основу “свободы и независимости” живых организмов в непрерывно меняющейся внешней среде.

У. Кеннон (англ. W. B. Cannon) в 1932 г. в своей книге “The Wisdom of the Body” предложил называть явление “координированных физиологических процессов, которые поддерживают большинство устойчивых состояний организма”, термином “гомеостаз” (“гомеостазис”). По его определению, “гомеостаз представляет собой совокупность различных физиологических показателей внутренней среды, поддерживаемых близ определённого, оптимального для метаболизма уровня”. В дальнейшем этот термин начали употреблять для определения способности любой открытой системы динамически сохранять постоянство своего внутреннего состояния. Учитывая то, что в живом организме отсутствует абсолютное постоянство внутренней среды, а все её показатели “динамичны и взаимосвязаны”, К. Х. Уоддингтон (англ. C. H. Waddington, 1970 г.) предложил использовать термин “гомеокинезис” (“гомеокинез”).

В литературе встречаются различные определения понятия “гомеостаза”.

Гомеостаз, гомеостазис (< др.-гр. *ὁμοιοστάσις* < *ὅμοιος* – одинаковый, подобный + *στάσις* – стояние, неподвижность) – в физиологии, относительное динамическое постоянство состава и свойств внутренней среды и устойчивость основных физиологических функций организма человека, животных и растений.

Гомеостаз – 1) саморегуляция, способность открытой системы сохранять постоянство своего внутреннего состояния посредством скоординированных реакций, направленных на поддержание динамического равновесия; 2) стремление системы воспроизводить себя, восстанавливать утраченное равновесие, преодолевать сопротивление внешней среды.

Гомеокинезом называется поддержание колебаний параметров системы на постоянном уровне (по амплитуде и частоте). Параметры внутренней среды живого организма являются относительно постоянными. Они колеблются около средних своих значений в течение сердечного сокращения, цикла дыхания, суток, сезонного периода и т.д.

Гомеостаз отражает лишь средние значения переменных внутренней среды организма человека. Гомеокинез, обладая большей степенью разрешения, в то же время отражает их изменения, в том числе и ритмические.

Гомеостаз представляет собой проявление состояния динамического равновесия внутренней среды организма человека и его клеток в течение определённого интервала времени. Его поддержание обеспечивается механизмом

саморегуляции – совокупности регулирующих процессов, направление и интенсивность которых обусловлены принципом отрицательной обратной связи.

Саморегуляция в системе – это внутреннее регулирование процессов, при котором даже в меняющихся условиях среды живая система сохраняет относительное постоянство своего состава, внутренних связей, свойств и условий функционирования. Кибернетика, наука об общих закономерностях процессов управления и передачи информации, объясняет механизм саморегуляции системы на основе прямых и обратных связей между её элементами.

Гомеокинез является проявлением не только состояния динамического равновесия внутренней среды организма человека и его клеток, но и проявлением качества (направленности и интенсивности) деятельности его структурных образований и процессов их управления (регуляции и согласования).

Показателями гомеокинеза являются показатели крови и жидких сред организма человека: интерстициальной, лимфы, цереброспинальной, внутрисполостных и внутрикишечной. К ним относятся уровень питательных веществ, осмотического давления, концентрации водородных ионов (рН), давления крови, температуры (t°), содержания физиологически активных веществ (гормонов, олигопептидов, нейромедиаторов и пр.), макро- и микроэлементов, газов и т.д. Все они в совокупности и в определённом диапазоне своих значений создают условия для нормального протекания соответствующих процессов жизнедеятельности как клеток организма человека, так и организма в целом.

Условие – категория философии, обозначающая отношение предмета к окружающей действительности, явлениям объективной реальности, а также относительно себя и своего внутреннего мира. Предмет выступает как некое обусловленное, а условие – как относительно внешнее предмету многообразии объективного мира.

Условие следует отличать от понятия *причины*, так как в отличие от причины, непосредственно порождающей то или иное явление или процесс, условие составляет ту среду, в которой последние возникают, существуют и развиваются [1].

Каждый показатель гомеокинеза является результатом деятельности соответствующей функциональной системы организма человека (системной организации деятельности соответствующих его структурных образований), а гомеокинез – взаимосвязанной, согласованной, интегрированной деятельности определённой совокупности функциональных его систем [67, 76–79]. В то же время показатели гомеокинеза также являются проявлением деятельности соответствующей формы системной структурно-функциональной его организации.

Таким образом, гомеокинез представляет собой динамическое и согласованное взаимоотношение различных показателей внутренней среды организма человека, каждый из которых является результатом деятельности соответствующей функциональной его системы и каждый из которых является *одним из соответствующих показателей условий*, обеспечивающих нормальное протекание процессов его жизнедеятельности.

Наличие колебаний показателей гомеостатического и соответствующих результатов физиологических функций организма человека около средних своих значений (например, в течение суток) обуславливает его рассмотрение и как *колебательной системы* [67].

3. Принцип динамического равновесия

Сохранение динамического равновесия внутренней среды организма человека и его клеток в стабильном состоянии обуславливается направленностью и интенсивностью соответствующих процессов их жизнедеятельности. В основе организации этих процессов лежит принцип Ле Шателье – Брауна. Он заключается в том, что если на систему, находящуюся в устойчивом равновесии, воздействовать извне, изменяя какое-либо из условий равновесия (температура, давление, концентрация, внешнее электромагнитное поле и др.), то в системе усиливаются процессы, направленные в сторону противодействия изменениям.

Принцип Ле Шателье – Брауна как принцип организации физико-химических процессов в организме человека на фоне постоянного взаимодействия со средой обитания обуславливает *стационарность его состояния*, которое определяется понятием “морфофункциональный гомеостаз”. Осуществление этого принципа обеспечивается строгой согласованностью во времени протекающих в организме обменных процессов, интеграцией деятельности соответствующих структурных образований и динамическим характером формы системной их организации. По мнению А. Сент-Дьёрди (A. Szent-Gyorgyi), “одним из основных принципов жизни является “организация”. Мы понимаем под этим то, что при объединении двух вещей рождается нечто новое, качества которого не аддитивны и не могут быть выражены через качества составляющих его компонентов” [80]. Направленность формы организации физико-химических процессов в живых организмах обусловлена и определена внутренней сутью – сохранение состояния динамического равновесия на всех иерархических уровнях системной их организации, что означает для них сохранение своей целостности.

Постоянные флуктуации и динамические изменения функциональных показателей – это закономерное явление в организме человека. Оно, как уже указывалось, обуславливается одним из ведущих принципов организации физико-химических процессов – принципом Ле Шателье – Брауна (по Э. Бауэру [81], принципом устойчивого неравновесия). Отметим, что именно в результате изменения формы организации физико-химических процессов сохраняется состояние динамического равновесия на всех иерархических уровнях структурной организации организма человека при непрекращающемся и непрерывном притоке и оттоке веществ, энергии и информации.

Следует заметить, что сохранение динамического равновесия внутренней среды организма человека в условиях постоянно изменяющейся окружающей среды и при изменениях в отдельных его структурных образованиях обуславливается изменением формы системной организации деятельности соответствующих структурных его образований или фор-

мы системной структурно-функциональной его организации в целом.

Стационарность системной организации организма человека проявляется сохранением показателей его морфофункционального гомеостатического в определённом диапазоне в течение соответствующего интервала времени [76]. Определённые изменения формы системной его организации детерминируются соответствующими изменениями условий окружающей среды и происходят скачкообразно.

Постоянные изменения параметров окружающей среды и, следовательно, перманентный процесс перехода организма человека из одной формы системной организации в другую обуславливает изучение специфических свойств и закономерностей его развития с точки зрения фазовых состояний, а проведение их анализа – в ситуациях установившегося режима. Последовательный набор различных форм системной организации организма формирует его поведение (эволюцию) как системы.

Математическим аппаратом, описывающим поведение нелинейных динамических систем, является теория хаоса (теория динамического или детерминированного хаоса). В качестве синонима часто используют название *детерминированный хаос*. Оба эти термина полностью равнозначны и используются для указания на существенное отличие хаоса как предмета научного изучения в синергетике от хаоса в бытовом смысле [82, 83].

Следствием изменения формы системной структурно-функциональной организации организма человека является изменение интенсивности, направленности и формы организации определённых биохимических процессов, которые лежат в основе осуществления соответствующих физиологических его функций. В конечном итоге происходит изменение их показателей и результатов процессов его жизнедеятельности.

С одной стороны, соответствующее стационарное состояние организма человека характеризуется определённой совокупностью взаимосвязанных показателей его морфофункционального гомеостатического. С другой стороны, эта совокупность показателей отражает соответствующую форму его системной структурно-функциональной организации, которая обуславливает определённую форму пространственно-временного взаимоотношения, взаимодействия и интенсивности деятельности структурных его образований.

В нелинейной динамической системе в любом интервале времени у каждого из образующих её элементов существует определённая функциональная зависимость между ним и соответствующим её состоянием. Вследствие этого изменение состояния какого-либо элемента динамической системы обуславливает изменение её состояния. Малое изменение в рассматриваемом начальном состоянии нелинейной динамической системы со временем приводит к сколь угодно большому изменению её состояния, что затрудняет его прогнозирование.

Динамику состояния системы, чувствительной к малейшим изменениям начальных её состояний, которые обуславливают со временем многократное приумножение изменения в ней, часто называют хаотичной. В математике хаосом называется аperiodическое детерминированное поведение нелинейной динамической системы, крайне восприимчивое к начальным условиям.

С точки зрения этимологии и семантики слова “хаос” и научного смысла этого понятия – “хаос” следует воспринимать как процесс вероятностно-направленного процесса развития динамической системы из рассматриваемого изначального её состояния [67]. Другими словами, “хаос” – это процесс возможного перехода нелинейной системы из изначального состояния в одно из многих других эвентуальных её состояний.

В контексте излагаемой проблематики для характеристики направления процесса развития динамической системы и будущего её состояния адекватнее употреблять слово “эвентуальный” вместо слова “вероятностный”. Напомним, что и направление развития динамической системы, и её будущее состояние детерминируются определённым исходным начальным её состоянием в соответствующем интервале времени.

Вероятностный (вероятностность) – непредсказуемый, случайный, стохастический.

Эвентуальный (< лат. *eventus* – случай) – возможный при соответствующих обстоятельствах, условиях.

VI. Понятие “самоорганизация”

В основе стационарности системной организации организма человека и соответствующих изменений в её форме лежат определённые явления самоорганизации. Самоорганизацией называют процесс упорядочения элементов одного уровня в системе за счёт внутренних факторов, без внешнего специфического воздействия. Изменение внешних условий может быть для неё воздействием, как стимулирующего, так и подавляющего характера. Направленность процессов самоорганизации детерминирована принципом Ле Шателье – Брауна.

Впервые идея об упорядочении в системе за счёт её внутренней динамики была высказана философом Р. Декартом (фр. R. Descartes) в пятой части “Рассуждения о методе”. Позже он подробно разработал эту идею в так и не опубликованной книге “Le Monde”.

Слово “самоорганизация” как термин появилось в 1947 г. в научной публикации У. Эшби (англ. W. R. Ashby) [84]. В 1960-е гг. этот термин использовался в теории систем, а в 1970–1980-е стал использоваться в физике сложных систем.

Системная динамика – направление в изучении сложных систем, исследующее их поведение во времени и в зависимости от структуры элементов системы и взаимодействия между ними.

Р. Беннет в 1958 г. создал первый язык моделирования методом системной динамики, названный им SIMPLE (Simulation of Industrial Management Problems with Lots of Equations). В 1959 г. Ф. Фокс и А. Пух написали улучшенную версию SIMPLE – DYNAMO (DYNAMIC Models). В 1961 г. Д. Р. Форрестер (англ. J. W. Forrester), которого считают одним из основателей системной динамики, опубликовал первую, ставшую классической, книгу “Индустриальная динамика”.

В научной литературе (например, в области супрамолекулярной химии и эволюционной биологии) в зависимости от подхода даются различные определения термина “самоорганизация”, в которые включают характеристики системы, тип внутреннего фактора, особенности процесса.

Супрамолекулярная химия (*supramolecular chemistry*) – междисциплинарная область науки, включающая химические, физические и биологические аспекты рассмотрения более сложных, чем молекулы, химических систем, связанных в единое целое посредством межмолекулярных (нековалентных) взаимодействий.

Межмолекулярное взаимодействие имеет электростатическую природу. Предположение о его существовании было впервые использовано Я. Д. Ван-дер-Ваальсом (нидерл. J. D. van der Waals) в 1873 г. для объяс-

нения свойств реальных газов и жидкостей. В наиболее широком смысле под ним можно понимать такие взаимодействия между любыми частицами (молекулами, атомами, ионами), при которых не происходит образования химических, т.е. ионных, ковалентных или металлических связей.

Очень близким к явлению самоорганизации является явление самоупорядоченности систем. Но понятие “самоупорядоченность” представляется более узким по отношению к понятию “самоорганизация”.

Самоупорядоченность – 1) свойство системы за счёт своих внутренних факторов обеспечивать упорядоченность в пространстве и/или во времени своих отдельных элементов (частей) или протекающих в ней процессов; 2) (в физике) процесс адсорбции и специфического расположения молекул на твёрдой поверхности.

С точки зрения синергетики, по определению одного из её основателей Г. Хакена (нем. H. Haken): “Самоорганизация – процесс упорядочения (пространственного, временного или пространственно-временного) в открытой системе, за счёт согласованного взаимодействия множества элементов, её составляющих”. На основе синергетического подхода это явление определяется как диссипативная самоорганизация.

Нелинейные открытые системы И. Пригожин назвал диссипативными, так как для возникновения их упорядочения необходим постоянный приток энергии, при котором происходит её диссипация и уменьшение энтропии.

Диссипативная система – это открытая система, которая оперирует вдали от термодинамического равновесия. Иными словами, это открытая система, находящаяся в устойчивом неравновесном состоянии, при котором все происходящие в ней процессы осуществляются в неравновесной среде при условии диссипации поступающей извне энергии. Диссипативная система иногда называется ещё стационарной открытой системой или неравновесной открытой системой. Она характеризуется спонтанным появлением сложной, зачастую хаотичной её структуры.

Одним из стандартных примеров самоорганизации является реакция Белоусова – Жаботинского (явление пространственно-временного упорядочения), нелинейную модель которой создал И. Пригожин (I. Prigogine) [85].

Созданную нелинейную модель реакции Белоусова – Жаботинского И. Пригожин называл брасселлятором. Название связано с её разработкой брассельской научной школой под его руководством. Модель описывает эффекты, возникающие в химических реакторах, – распределение реагентов по пространству и их изменение со временем. При исследовании этой модели выяснены свойства диссипативных структур во многих нелинейных системах, в том числе не имеющих отношения к химии.

Последние исследования в области диссипативных структур позволяют делать вывод о том, что процесс самоорганизации происходит гораздо быстрее при наличии в системе внешних и внутренних “шумов” (флуктуаций). Таким образом, шумовые эффекты приводят к ускорению процесса самоорганизации [86, 87].

Термин “диссипативная структура” был введён И. Пригожиным.

1. Реакция Белоусова – Жаботинского – первое открытое явление самоорганизации

Реакция Белоусова – Жаботинского – класс химических реакций, протекающих в *колебательном режиме*, при котором некоторые параметры реакции (цвет, концентрация компонентов, температура и др.) изменяются периодически, образуя сложную пространственно-временную структуру реакционной среды [88].

В 1951 г. Б. П. Белоусов в одном из экспериментов при исследовании цикла Кребса (окисление лимонной кислоты броматом калия в кислотной среде в присутствии катализатора Ce^{+3}) обнаружил автоколебания. Течение реакции менялось со временем, что проявлялось периодическим изменением цвета раствора от бесцветного (Ce^{+3}) к жёлтому (Ce^{+4}) и обратно [89, 90]. Подробные исследования этой реакции и различных её вариантов провёл А. М. Жаботинский [91, 92]. Основные результаты исследования были изложены в книге “Концентрационные колебания” [93]. Наиболее полный известный реакционный механизм представляет собой набор 80 элементарных реакций (рис. 3) [94].

В 1969 г. А. М. Жаботинский с коллегами обнаружили, что, если регулируемую смесь разместить тонким плоским слоем, в нём возникают волны изменения концентрации, которые видны невооружённым глазом в присутствии индикаторов (рис. 4, 5). Он предложил первое объяснение механизма реакции и простую математическую модель, которая была способна демонстрировать колебательное поведение.

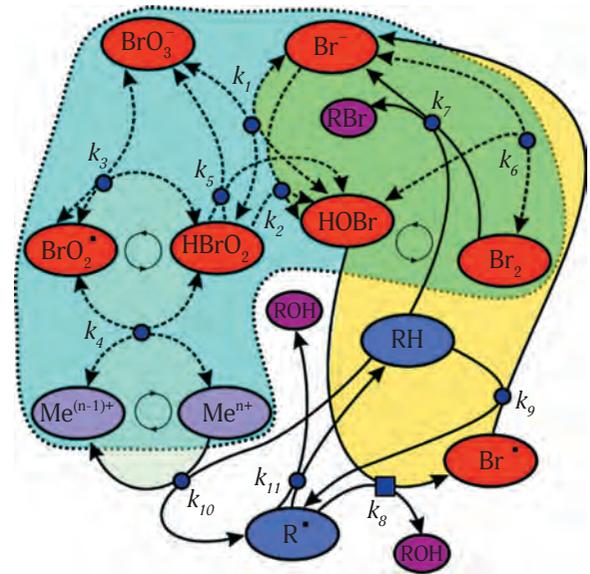


Рис. 3. Графическая схема механизма реакции Белоусова – Жаботинского (RedAndr)

Реакция Белоусова – Жаботинского стала одной из самых известных в науке химических реакций; её исследованиями занимаются множество учёных и групп различных научных

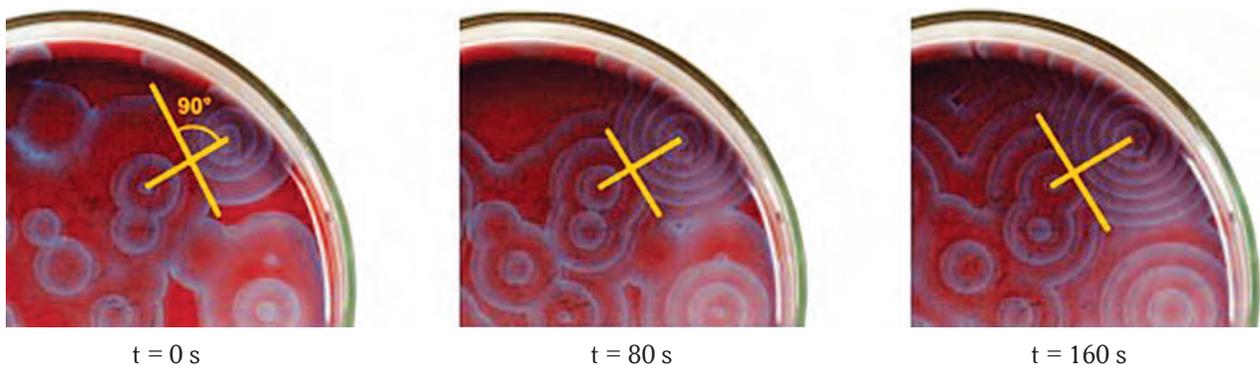


Рис. 4. Визуальные конфигурации некоторых стадий реакции Белоусова – Жаботинского в тонком слое в чашке Петри (Jkrieger at German Wikipedia)

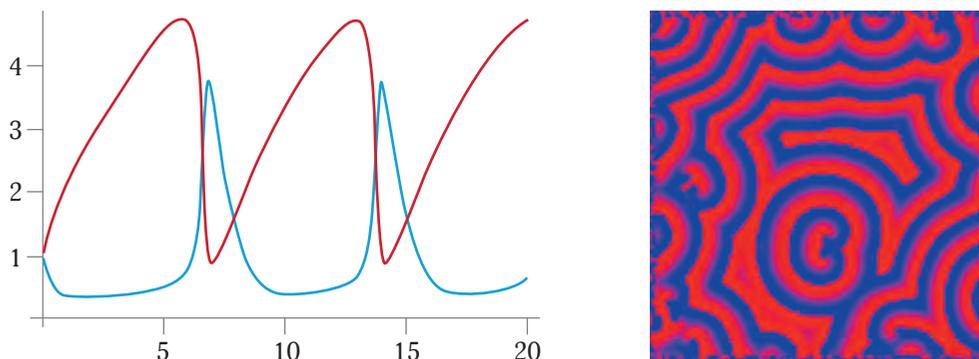


Рис. 5. Колебательная динамика модели “брюсселятор” и моделирование с её помощью волн (Jkrieger at German Wikipedia)

дисциплін і направлений во всьм мире: в хімії, біології, математиці, фізиці. Її відкриття фактично дало толчок к розвитку таких розділів сучасної науки, як синергетика, теорія динамічних систем і детермінованого хаосу.

2. Явлення самосборки

В супрамолекулярній хімії використовуються терміни “консервативна самоорганізація” або “самосборка”, котрі в 1987 г. ввів її засновник Ж.-М. Лен (фр. J.-M. Lehn), внаслідок необхідності описання явлень упорядочення в системах високомолекулярних сполучень при рівноважних умовах, в частині, утворення ДНК.

Самосборка (англ. *self-assembly*) – процес формування упорядочених надмолекулярних структур або серед, в котрому компоненти (елементи) вихідної структури залишаються практично незмінними, але об'єднуються, утворюючи результуючу складну структуру [95].

Таким чином, самосборка є процесом, в котрому в неупорядоченій системі раніше існуючі компоненти утворюють без зовнішнього впливу організовану структуру або її компартмент внаслідок специфічних локальних взаємодій між ними. Коли складові компоненти представляють собою молекули, процес називається молекулярною самосборкою [90].

Самосборка – процес утворення упорядоченої надмолекулярної структури або серед, в котрому в практично незмінному вигляді беруть участь тільки компоненти (елементи) вихідної структури, адитивно складові, або “збираючі”, як частини цілого, результуючу складну структуру [96].

Слід відмінювати самосборку від самоорганізації. Процес самосборки – більш просте явлення. Вона лежить в основі багатьох процесів супрамолекулярної хімії, при котрих молекули приймають визначене розташування в просторі, обумовлене регуляцією зовнішнім фактором. Існують два її типи. Це внутримолекулярна самосборка і міжмолекулярна. Звичайно термін “молекулярна самосборка” стосується до міжмолекулярної самосборки, тоді як “внутримолекулярну самосборку” частіше називають фолдингом (англ. *folding* – складывание).

В літературі добре викладено самосборку ряду проізованих олигопептидів в гідрогелі при незначительному зміні умов серед (рН, температури, параметрів електромагнітного поля, концентрації іонів, додання органічного розчинника і др.). Наприклад, самосборка флуоренилдіфенілаланіна в нанопірили, з котрих далі формуються гідрогелі (рис. 6), головним чином за рахунок: гідрофобних взаємодій, утворення водородних зв'язків і π - π взаємодій фенільних кілець [97].

Гідрогелі представляють великий інтерес як клас матеріалів для тканинної інженерії, регенерації аксонів і контролюваної доставки ліків, оскільки вони пропонують 3D-переплетені каркаси для підтримки росту кліток. Інтересним з точки зору застосування в медицині є 3-мерний макропористий гідрогель як біорозрушаючий і нетоксичний матеріал, отриманий на основі флуоренилдіфенілаланіна в одну стадію і без застосування яких-небудь швидкодіючих агентів [98].

Для процесів самоорганізації характерні різні масштаби енергії взаємодій, а також існуючі

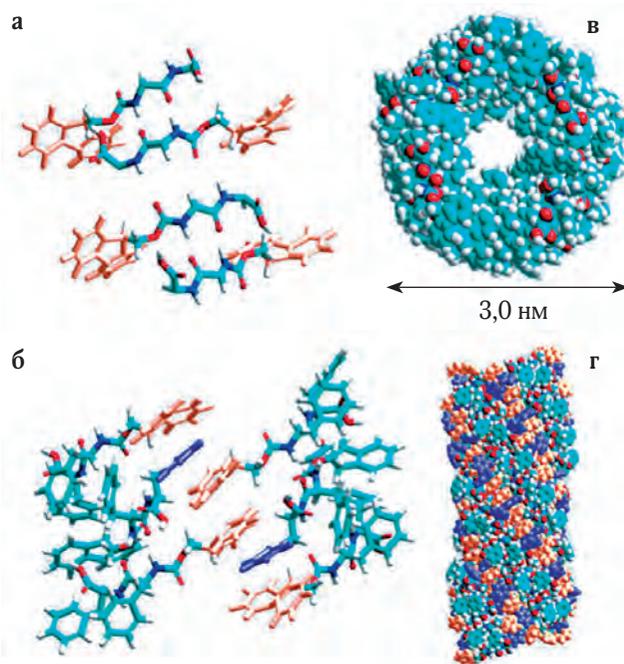


Рис. 6. Моделювання самосборки структури молекулами пептида Fmoc-FF силовим полем Амбер.

а – зеркальное расположение в пространстве молекул пептида Fmoc-FF; *б* – образование пар молекул с чередующимися фенильными кольцами; *в* – вид сверху сформированной цилиндрической формы структуры; *г* – её вид сбоку [97]. Флуоренильные группы молекул окрашены в оранжевый цвет и фенилгруппы окрашены в фиолетовый цвет

не визначених обмежень степені свободи на різних відповідних ієрархічних рівнях організації системи.

3. Метод молекулярної динаміки

В нинішнє час для вивчення біологічних макромолекул в контексті самоорганізації важливе значення має метод молекулярної динаміки, котрий швидко розвивається. Його роль в науці була остаточно визнана в 2013 г. присудженням Нобелівської премії М. Карплусу (англ. M. Karplus), М. Левітту (англ. M. Levitt) і А. Уоршелу (англ. A. Warshel) за “розробку багатовимірних моделей складних хімічних систем”.

Молекулярна динаміка – збиральне названня родини комп'ютерних алгоритмів для вивчення структури і функції біологічних макромолекул, котрі утворюють один з ключових методів сучасної біології [99, 100].

Метод молекулярної динаміки – метод, в котрому часова еволюція системи взаємодіючих атомів або частинок відслідковується інтегруванням їх рівнянь руху [101–103].

Для вивчення біологічних макромолекул небілкової природи (нуклеїнових кислот, ліпідів і т.д.) спеціально розроблені окремі силові поля, котрі можна використовувати і в комбінації з полями для білків. В контексті моделювання молекулярної динаміки білків і їх ком-

бинаций с нуклеиновыми кислотами, липидами, углеводами и/или малыми молекулами, термин “силовое поле” относится к комбинации математической формулы и связанных с ней параметров, которые используются для описания энергии белка как функции его атомных координат. Широко используемыми силовыми полями являются AMBER, CHARMM, GROMOS и OPLS-AA [104, 105].

Силовые поля – это функции расчёта энергии движения и взаимодействия атомов, а также наборы параметров для этих функций, характеризующих, в том числе, массу и заряд атомов, длины, углы и двугранные углы ковалентных взаимодействий атомов друг с другом и т.д. Они являются сложными аппроксимациями, предназначенными для описания динамических процессов в биологических системах. Процесс создания силовых полей заключается в выборе таких значений всех параметров, характеризующих сложную биологическую систему, которые позволяют получать результаты, в наибольшей степени согласующиеся с экспериментальными данными.

В методе молекулярной динамики силовые поля основываются на функциях классической механики. С её точки зрения, общая энергия силового поля молекулы определяется суммой потенциальных энергий отдельных компонент – таких как связи, углы и электростатические потенциалы. В свою очередь, энергии силовых полей отдельных компонент являются функциями отклонений молекулы от некоего равновесного состояния для данных компонент. Потенциальная энергия их взаимодействия зависит от длины связей, углов связи, торсионных углов и нековалентных взаимодействий (в том числе сил Ван-дер-Ваальса, электростатических взаимодействий и водородных связей). В этих расчётах силы, действующие на атомы, представляются в виде функций координат атомов.

В настоящий момент существует множество пакетов программ для молекулярной динамики, наиболее известными из которых являются AMBER, CHARMM, GROMACS и NAMD. ff14SB [106] является основным рекомендуемым полем для изучения динамики белков в пакете программ AMBER [107].

AMBER является наиболее разработанным силовым полем для моделирования макромолекулярных систем, таких как пептиды, белки и нуклеиновые кислоты. Изначально это силовое поле разрабатывалось на основе концепции *united-atoms* для ускорения молекулярно-механических расчётов, проводимых с макромолекулами [108]. В таком силовом поле все атомы, входящие в methyl-, methylene- or methine-группы, объединялись в псевдоатомы. Таким образом, движения водородов в этих группах явно не учитывались. Однако было показано, что *united-atom force field*, построенное для белков и нуклеиновых кислот, адекватно моделирует структуру и свойства этих биомолекул. Вскоре силовое поле было расширено для явного учёта всех атомов в молекуле. Было разработано так называемое *all-atom force field* [109].

Моделирование молекулярной динамики широко применяется для компьютерного конструирования лекарственных средств (CADD) [110, 111]. Силовые поля для малых молекул имеют решающее значение, поскольку они не только являются элементами в процессе разработки силовых полей для более крупных биомолекул, но также представляют собой модельные соединения, которые переносятся в лиганды, используемые в CADD. Включение поляризационных эффектов (электронного поляризационного отклика) в энергетическую функцию, лежащую в основе силового поля, считается важным шагом вперёд,

приводящим к развитию поляризуемых силовых полей. Недавнее моделирование биологических систем показало, что поляризуемые силовые поля способны обеспечить лучшее физическое представление межмолекулярных взаимодействий и во многих случаях лучше согласовывается с экспериментальными свойствами, чем неполяризуемые аддитивные силовые поля.

Формирование структуры вещества при применении нанотехнологий и образование сложной структуры веществ в процессе кристаллизации без внешнего воздействия можно описывать как явления самоорганизации. Но, в отличие от синергетического подхода, эти явления происходят в условиях, близких к термодинамическому равновесию.

VII. Концепция эволюционного катализа

Сущность явления самоорганизации рассматривается не только с точки зрения диссипации энергии, но и с точки зрения внутренней полезной работы системы, направленной против равновесия, – концепция эволюционного катализа (континуальная самоорганизация).

Катализ (< гр. *κατάλυσις* < *καταλέειν* – разрушение) – избирательное ускорение одного из возможных термодинамически разрешённых направлений химической реакции под действием катализатора(ов), который, согласно теории промежуточных соединений, многократно вступает в промежуточное химическое взаимодействие с участниками реакции и восстанавливает свой химический состав после каждого цикла промежуточных химических взаимодействий [112]. Явление катализа (катализация) распространено в природе (большинство процессов, происходящих в живых организмах, являются каталитическими).

Термин “катализ” был введён в 1835 году шведским учёным Йёнсом Якобом Берцелиусом (швед. Jöns Jakob Berzelius).

Катализатор уменьшает затраты энергии на осуществления химической реакции, т.е. снижает энергию активации. Он образует с молекулой одного из реагентов промежуточное соединение, в котором ослаблены химические связи. Это облегчает его реакцию со вторым реагентом. Важно отметить, что катализаторы ускоряют обратимые реакции как в прямом, так и в обратном направлениях. Поэтому они не смещают химическое равновесие [113]. Случай, когда катализатором является один из продуктов реакции или её исходных веществ, называют автокатализом.

В 1964 г. А. П. Руденко предложил теорию саморазвития элементарных открытых каталитических систем в качестве одной из версий общей теории химической эволюции и биогенеза, заложив основания для исследований химической эволюции и феноменов самоорганизации в химии [114]. В рамках данного подхода определяется, что самоорганизация как саморазвитие системы происходит за счёт внутренней полезной работы, направленной против становления равновесного её состояния. По мнению А. П. Руденко, прогрессивная эволюция с естественным отбором возможна только как саморазвитие континуальной самоорганизации индивидуальных систем.

Самоорганизация (неравновесное упорядочение) и равновесное упорядочение являются фундаментальными элементарными процессами природы, различающимися по их физическим принципам. При неравновесном упорядочении степень неравновесия возрастает и затрачивается энергия, а при равновесном упорядочении степень неравновесия уменьшается и энергия выделяется. Оба процесса взаимо-

связаны и имеют различную степень проявления в сложных явлениях.

В биологических системах исключительно важное значение имеет использование свободной энергии, освобождающейся в химических реакциях, для осуществления других, которые с ними сопряжены. Её источником являются процессы биологического окисления, которые необходимы для осуществления синтеза ряда важнейших компонентов клетки, в частности, белков, идущего с увеличением свободной энергии. Необходимой стадией большинства химических реакций, протекающих в живых клетках, является образование комплексов реагирующих веществ с биологическими катализаторами – ферментами.

VIII. Теория сложных систем

В настоящее время синергетика, более известная теперь под названием теории сложных систем, стала признанным разделом современной науки [115]. Она посвящена изучению проблем, связанных с внутренней самоорганизацией сложных биологических и социальных систем [116] и эффектами самосинхронизации в больших ансамблях взаимодействующих периодических или хаотических осцилляторов. Нахождение их решения имеет прикладное значение в познании химических и биологических систем, в частности, деятельности мозга и нейронных сетей [117]. Ещё раз заметим, что основные формы кооперативного поведения элементов биологических систем (живых организмов) имеют свои аналоги среди систем неорганической природы. Число математических моделей, которые используются для описания процессов образования и развития структур в таких системах, не столь значительно. По-видимому, например, даже сложная внутренняя структура отдельных клеток организма человека как элементов структурной его организации не проявляется во взаимодействиях между ними и, с точки зрения организма в целом, они функционируют как достаточно простые объекты с малым числом эффективных степеней свободы [118]. В противном случае никакие упорядоченные структуры в нём обычно не возникали бы.

Клиническим докторам необходимо принять и понять наиболее очевидную особенность биологических систем, которая заключается в том, что они способны к самоорганизации, т.е. спонтанному образованию и развитию сложных упорядоченных структур. И это, как показал ещё Э. Шрёдингер (нем. E. Schrödinger), не противоречит законам термодинамики, поскольку все они не являются замкнутыми и обмениваются энергией (или веществом) с окружающей средой.

Наличие потока энергии (веществ), поступающего извне в живые организмы с последующей её диссипацией, является необходимой предпосылкой эффектов их самоорганизации. Именно благодаря этому потоку они как открытые системы становятся активными, т.е. приобретают способность к автономному образованию структур. В данном случае энтропия, которая является количественной мерой неопределённости, и которая соответственно отражает степень устойчивой упорядоченности системы, может уменьшаться. Эффекты са-

моорганизации, несомненно, не являются исключительным свойством биологических объектов и наблюдаются в более простой форме в системах неорганического происхождения.

Известно, что макромолекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) обеспечивают хранение, передачу из поколения в поколение и реализацию генетической программы развития и функционирования живых организмов. Они фиксируют информацию о структуре различных видов РНК и белков в виде генетического кода, который представляет собой конкретную последовательность нуклеотидов. По мнению многих учёных, объём информации программы последовательного, поэтапного формирования и развития живого организма и его жизнедеятельности в течение всего онтогенеза физически невозможно зафиксировать в молекулах ДНК. Исходя из этого, в литературе выдвигаются гипотезы о том, что его формирование и развитие есть последовательность соответствующих автономных актов самоорганизации [115]. Управление этим процессом может осуществляться слабыми воздействиями (флуктуациями), которые обуславливают направленность того или иного последующего конкретного пути его развития в те моменты, когда развивающиеся структуры оказываются в состояниях, характеризующихся наличием нескольких возможных равноправных продолжений. Именно восприятие (рецепция) характеристик этих воздействий имеет управляющее значение для порядка актуализации генетической информации и лежит в основе, по всей видимости, генетических последовательностей.

Генетическая информация – информация о строении белков, закодированная с помощью последовательности нуклеотидов (генетического кода) в генах (функциональных участках молекул ДНК или РНК). Она определяет морфологическое строение, рост, развитие, обмен веществ, психический тип, предрасположенность к заболеваниям и генетические пороки организма.

Генетический код (англ. *genetic code*) – это система записи генетической информации о последовательности расположения аминокислот в полипептидах в виде последовательности нуклеотидов в молекулах ДНК или РНК.

Задача теории сложных систем и нелинейной динамики состоит в нахождении и подробном исследовании тех базовых математических моделей, которые исходят из наиболее типичных предположений о свойствах отдельных элементов, составляющих систему, и законах взаимодействия между ними. Поскольку главным отличительным свойством изучаемых активных сред являются протекающие в них процессы самоорганизации, теорию сложных систем можно также рассматривать и как общую теорию самоорганизации в средах различной природы.

В настоящее время теория самоорганизации в биологических системах ещё далека от завершения и не всегда может точно математически моделировать реальные явления. Тем не менее она показывает возможность моделировать пространственно-временную самоорганизацию первоначально однородных систем. Например, разработан ряд базовых моделей, описывающих качественные особенности конкретных явлений, например, распространение волны концентраций в системах с диффузией (модель Тьюринга) и дифференцировки тканей (модель Гирера – Майнхардта).

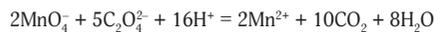
IX. Явления – автоколебательные и автоволновые процессы

Важным аспектом процессов самоорганизации в открытых нелинейных системах являются автоколебательные и авто-

волновые процессы. Их возникновение обуславливает наличие между системами и внешней средой обмена веществом (энергией) и выраженная нелинейность химических превращений, происходящих в них.

Следует отметить, что в открытой нелинейной системе разновидностью автоволновых процессов являются стоячая и бегущая волны, а обязательными компонентами автоколебательных процессов являются реакции автокаталитического типа, при которых одни реагенты усиливают, а другие подавляют собственное образование.

Автокатализ – катализ химической реакции одним из её продуктов или исходных веществ. Одним из наиболее широко известных примеров автокатализа является окисление щавелевой кислоты перманганатом:



Катализатором этой реакции являются ионы Mn^{2+} . При комнатной температуре эта реакция вначале протекает медленно, но по мере накопления в растворе продукта-катализатора она ускоряется.

С точки зрения эволюционной химии автокатализ в биологических системах играет ключевую роль в создании условий для естественного отбора, поскольку реакция, катализируемая собственными продуктами, получает преимущество перед реакциями, получающимися катализатором извне (тем более – перед некаталитическими реакциями).

Эволюционная химия – концептуальная система химии, лежащая в основе теории химической эволюции материи. Она является областью познания, изучающей процессы самоорганизации вещества: от атомов и простейших молекул до живых организмов.

Одним из первых открытий, которые относят к эволюционной химии, является эффект самосовершенствования катализаторов в реакциях, исследованный в работах американских химиков А. Гуотми и Р. Каннингема в 1958–1960 гг. [119]. А. П. Руденко создал теорию саморазвития открытых каталитических систем. В работах М. Эйгена (нем. M. Eigen) была развита теория гиперциклов, объясняющая объединение самовоспроизводящихся макромолекул в замкнутые автокаталитические химические циклы. Теория гиперциклов является абиогенетической теорией химической эволюции и происхождения жизни.

В открытых нелинейных системах осуществимость многократного проведения автоволн определяется неравновесным их состоянием, которое обуславливается непрерывным рассредоточенным притоком энергии от внешних источников и её диссипацией. Отметим, что постоянное наличие автоколебательных и автоволновых процессов, так же как и процессов самоорганизации, является их характерной особенностью. Вследствие этого пространства открытых нелинейных систем представляются как активные среды [115, 120].

Х. Явление “активная среда”

Активные среды характеризуются не только наличием потоков вещества и/или энергии (например, диффузия или теплопроводность), связями и отношениями между отдельными её частями и элементами, но и достаточно сложным поведением каждого отдельного её элемента [115, 121]. В активной среде с точки зрения поведения её элементов различают три простейших их типа: бистабильный, возбудимый и автоколебательный. На основе этого и формируют соответствующие типы математических моделей активных сред.

В активных средах можно выделить три простейших типа активных элементов:

- 1) бистабильные, обладающие двумя стационарными состояниями, в каждом из которых он может находиться неограниченно долго. Переход из одного состояния в другое осуществляется в ответ на внешнее воздействие, интенсивность которого должна превысить некоторый пороговый уровень;
- 2) возбудимые (мульти vibratorные), находящиеся в стационарном состоянии, устойчивом по отношению к достаточно слабым внешним воздействиям. При превышении некоторого порогового уровня интенсивности воздействия на них, они становятся активными – совершают несколько активных переходов из одного состояния в другое и возвращаются в состояние равновесия. В течение этого процесса активный элемент способен повлиять на связанные с ним элементы и в свою очередь вывести их из стационарного состояния. Таким образом происходит осуществление волны возбуждения. Это наиболее распространённый вид автоволн в биологических средах, таких как нервная ткань [122, 123] или сердечная мышца [124, 125];
- 3) автоколебательные, совершающие постоянные циклические переходы через некоторую группу состояний. *Внешние воздействия способны лишь замедлять или ускорять это движение, но не останавливать его.*

Каждый элемент активной среды может находиться в одном из его конечного множества состояний. Переход его из одного состояния в другое происходит по определённым закономерностям, которые характерны для соответствующего типа среды. Вследствие этого математическая модель активной среды формируется на основе свойств отдельных её элементов, соответственно учитывая их возможные состояния, связи и отношения. Такие модели называются аксиоматическими [115, 126, 127].

В активной среде благодаря потоку энергии и её диссипации каждый физически малый её элемент выводится из состояния теплового равновесия и приобретает способность совершать автоколебания – быть бистабильным или возбудимым. Когда отдельные такие элементы локально связаны между собой, они формируют распределённую активную среду, в которой наблюдается образование различных стационарных или зависящих от времени пространственных структур. Эти процессы лежат в основе явлений самоорганизации в активных средах.

Стационарным состоянием (< лат. *stationarius* – стоящий на месте, неподвижный) называется состояние квантовой системы, при котором её энергия и другие динамические величины, характеризующие квантовое состояние, не изменяются со временем.

Квантовое состояние – любое возможное состояние, в котором может находиться квантовая система. Чистое квантовое состояние может быть описано: а) в волновой механике – волновой функцией; б) в матричной механике – вектором состояния, или полным набором квантовых чисел для определённой системы.

В реальных открытых нелинейных системах обычно различают бистабильные, возбудимые и автоколебательные подсистемы, взаимодействие между которыми могут обуславливать сложные формы самоорганизации [115, 120]. В таких системах выделяются два типа проявления процессов их упорядочивания:

- образование диссипативных структур, которые сохраняются благодаря потоку энергии, проходящей через них;

- возникновение в их пространстве (среде) локальных источников незатухающих автоколебаний с автоволнами.

XI. Явление “автоколебание”

Автоколебания – незатухающие колебания в диссипативной динамической системе с нелинейной обратной связью, поддерживающиеся за счёт энергии постоянного (непериодического) внешнего воздействия [128, 129]. Их возникновение и их частота определяются внутренними свойствами самой автоколебательной системы.

Термин “автоколебания” в русскоязычную терминологию ввёл А. А. Андронов в 1928 г.

Состояние равновесия физической системы называется устойчивым, если при любом отклонении системы от него возникает сила, которая стремится вернуть её в прежнее состояние равновесия. Если систему вывести из состояния устойчивого равновесия каким-либо внешним воздействием, в ней будут происходить колебания около этого состояния. Такие колебания, происходящие в отсутствие периодического внешнего воздействия на систему, в соответствии с общепринятой классификацией колебаний по способу возбуждения называют нормальными (собственными или свободными) [130]. Любая система, способная совершать собственные колебания, называется осциллятором.

Нормальные (собственные или свободные) колебания – типы гармонических колебаний, которые характерны для колебательной системы. Дискретный набор нормальных колебаний называется модой. Каждое из нормальных колебаний физической системы, например, колебание атомов в молекулах, характеризуется своей частотой. Такая частота называется нормальной (или собственной). Набор частот нормальных колебаний составляет колебательный спектр.

Произвольное колебание физической системы можно представить в виде суперпозиции различных нормальных колебаний. При совпадении частот вынужденных колебаний физической системы с частотами их нормальных колебаний осуществляются явления резонанса.

Гармонические колебания – колебания, при которых физическая величина изменяется с течением времени по гармоническому (синусоидальному, косинусоидальному) закону.

Резонанс (фр. *resonance* < лат. *resono* откликаюсь) – частотно-избирательный отклик колебательной системы на периодическое внешнее воздействие, который проявляется в резком увеличении амплитуды стационарных колебаний при совпадении частоты внешнего воздействия с определёнными значениями, характерными для данной системы [59].

Явление резонанса впервые было описано Галилео Галилеем (итал. Galileo Galilei) в 1602 г. в работах, посвященных исследованию маятников и музыкальных струн [131, 132].

В квантовой теории сокращения α -спиральных белков явлениями резонанса объясняется возбуждение их пептидных групп, которые образуют три параллельные цепочки водородных связей вдоль их молекул. В области, охватываемой возбуждением, шаг спирали уменьшается, и “сжатая” область спирали движется вдоль молекулы со скоростью, пропорциональной энергии резонансного взаимодействия между пептидными группами. Перемещение области возбуждения от головки молекулы миозина к её хвосту приводит к движению миозиновых нитей вдоль актиновых нитей в миофибриллах мышц и, таким образом, приводит к уменьшению длины мышечного волокна [133].

1. Методы исследования автоколебательных процессов.

В литературе давно высказывалось предположение о наличии дискретного набора низкочастотных собственных колебаний (мод) у белков, нуклеиновых кислот, клеток, вирусов и бактерий. В настоящее время существуют технические средства, которые позволяют их определение. На основе этих средств созданы современные методов исследования колебательных явлений в биологических объектах различного масштаба: молекул, супрамолекулярных и субклеточных образований, клеток, вирусов и бактерий (например, рис. 7) [134].

Методы оптического неупругого рассеяния и оптического поглощения дают возможность измерения величин собствен-

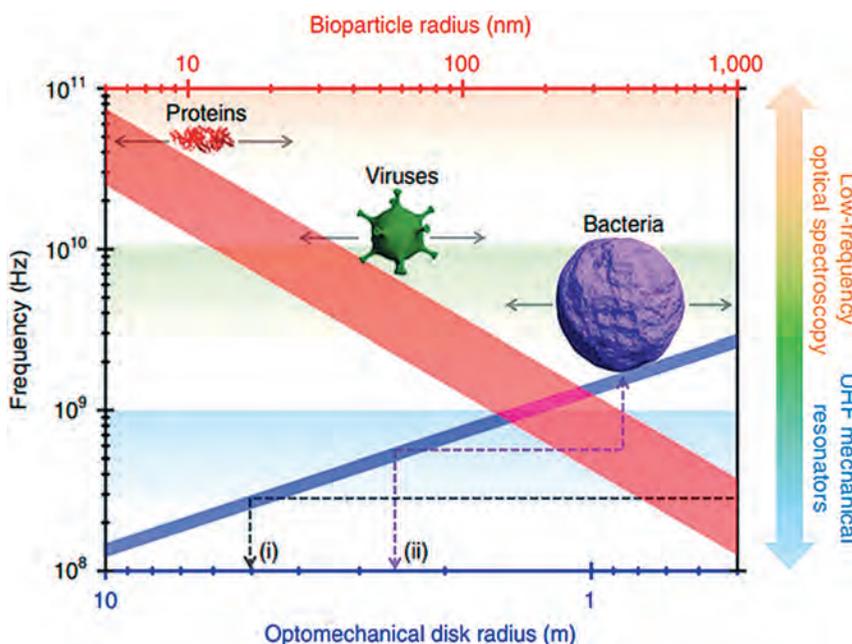


Рис. 7. Частоты собственных колебаний биологических структур: белков, вирусов и бактерий [134]

венных колебаний молекул, по которым можно определять их химическое строение. Использование нано- и микро-резонаторов позволяет определить массу биочастиц, а с помощью микрокантилеверов (микроэлектромеханических зондов атомно-силового микроскопа) – измерять их жёсткость (гибкость) [135, 136]. Заметим, что показатели гибкости биологических молекул и структур, определяемые по их модам, коррелируют с изменениями условий окружающей среды, а также с их конформационными изменениями и комплексообразованием, *которые*, в свою очередь, обуславливают их функциональное состояние [137, 138].

С помощью резонаторов наноэлектромеханических систем (NEMS), обладающих исключительной чувствительностью, можно определять массу молекул. На основе многомодовой NEMS создан метод масс-спектрометрии, который даёт возможности исследовать и анализировать, например, комплексы антител IgM в режиме реального времени [139].

Метод атомно-силовой микроскопии (АСМ – англ. AFM) даёт возможность измерять механические свойства мембраны живых клеток в нанометрическом масштабе, визуализировать их поверхностную структурную организацию в физиологических условиях [140]. Получаемые этим методом изображения позволяют в режиме реального времени отслеживать соответствующие динамические процессы клеток в течение их роста и деления, а также при воздействии на них лекарственных средств и химических веществ. В частности, метод AFM даёт возможности исследования модификаций структурной организации мембраны бактерий, вызываемых лекарственными средствами или различными условиями окружающей их среды, что обуславливает формирование основы для понимания их физиологии и соответственно формирования основы для создания определённых методов диагностики и лечения бактериальных инфекций [141].

Сканирующие зондовые микроскопы (англ. *scanning probe microscope – SPM*) – класс микроскопов для получения изображения поверхности и её локальных характеристик. Процесс построения изображения основан на сканировании поверхности зондом (датчиком). В общем случае позволяет получить трёхмерное изображение поверхности (топографию) с высоким разрешением.

Сканирующий зондовый микроскоп в современном виде изобретен Г. К. Биннигом (нем. G. K. Binnig) и Г. Рорером (нем. H. Rohrer) в 1981 г. За это они были удостоены Нобелевской премии по физике в 1986 г., которая была разделена между ними и изобретателем просвечивающего электронного микроскопа Э. Руска (нем. E. A. F. Ruska).

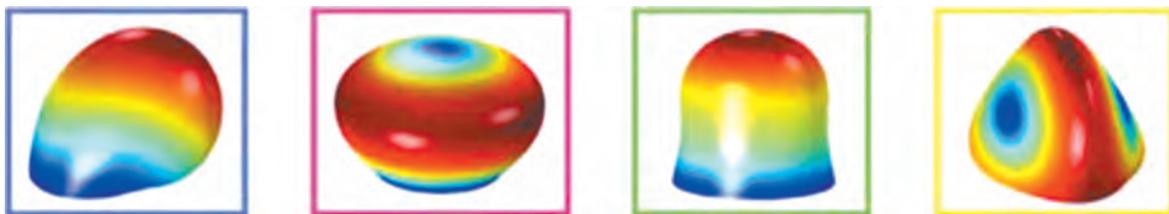


Рис. 8. Возможные четыре вида колебаний бактерии (слева направо): изгибные колебания, сфероидальные радиально дышащие колебания, вытягивание и сфероидальные квадрупольные колебания [134]

Датчик (средство измерений) – собирательный термин, который может означать: измерительный преобразователь; первичный измерительный преобразователь; чувствительный элемент [142], сенсор, сканер.

Сканирующий туннельный микроскоп (англ. *scanning tunneling microscope – STM*) является вариантом сканирующего зондового микроскопа. Он предназначен для измерения рельефа проводящих поверхностей с высоким пространственным разрешением. С помощью его модификации – **атомно-силового микроскопа** (англ. *atomic-force microscope, AFM*) – можно исследовать как проводящие, так и непроводящие поверхности. Его используют для определения рельефа поверхности с разрешением от десятков ангстрем вплоть до атомарного. Он был создан в 1982 г. Г. Биннигом, К. Куэйтом (англ. C. F. Quate) и К. Гербером (англ. Ch. Gerber).

Группа японских ученых разработала методику, с помощью которой атомно-силовой микроскоп можно использовать для получения цветных изображений. Она делает возможным не только определение особенностей топографии поверхности объекта, но и измерение значения трёх параметров потенциала Морса, которые затем преобразуют в цветовой код, отражающий локальный его химический состав [143].

Потенциал Морса (Morse potential), названный в честь физика Ф. М. Морса (P. M. Morse), представляет собой удобную модель межатомного взаимодействия для потенциальной энергии двухатомной молекулы. Его также можно использовать для моделирования других взаимодействий, таких как взаимодействие между атомом и поверхностью.

На основе использования AFM сотрудниками университетов Базеля и Лозанны был создан быстрый и простой метод диагностики одной из форм меланомы [144]. Для его осуществления они применяют разработанный ими датчик с титано-золотыми кантилеверами. На их поверхности ковалентно связываются самособирающиеся слои небольших одноцепочечных ДНК из 18 нуклеотидов, которые комплементарны участкам РНК опухоли, содержащие искомую мутацию. К настоящему времени разработанную аппаратуру в лаборатории Гербера удалось применить для анализа взаимодействия антигенов с антителами, ДНК бактерий с факторами транскрипции и антибиотиками. Кроме того, её адаптировали для изучения транскрипционной активности генов и функций трансмембранных белков.

Оптомеханические резонаторы сверхвысокой частоты используют для колебательной спектрометрии отдельных биологических объектов (живых клеток и микробов [145]). С их помощью, например, измерили низкочастотные колебания бактерии [134]. На основе полученных данных была построена теоретическая модель связанных затухающих гармонических осцилляторов и было определено, каким образом колеблется бактерия на поверхности резонатора (рис. 8). Исследования показывают, что пространственная форма и кривизна поверхности бактерий обуславливают направленность движения молекул белка внутри неё и соответственно структурно-функциональную её организацию на атомно-молекулярном уровне [146].

Оптикомеханический резонатор – система, в которой колебания вещества связываются с электромагнитным полем.

2. Биологическое значение автоколебательных процессов

Низкочастотные компоненты моды белков, вирусов и бактерий включают когерентные коллективные колебания с частотами терагерцового и гигагерцового диапазона. В характеристике этих частот колебаний отражаются особенности их структуры и механических свойств, которые коррелируют с их функциональными состояниями (например, эритроциты [147]).

Следует заметить, что быстрая адаптация бактерий к изменениям в окружающей среде обеспечивается не только их реакцией на раздражители химической природы, но и механической. При этом происходит преобразование механического воздействия на них в их биохимическую активность (например, при переходе от планктонных к сидячим состояниям) [148].

Для реализации функции биологических макромолекул важное значение имеет синергия между её структурой и динамикой. Так, экспериментально была установлена прямая связь между движениями отдельных доменов молекулы белка (с частотой от микросекунды до миллисекунды) и ферментативной её функцией [149]. Исследования показали, что изменение положения в пространстве определённого домена белка в соответствующем временном масштабе связано с его способностью осуществления процесса катализа. Например, пико-нано-секундные временные флуктуации атомов молекулы аденилаткиназы формируют её каталитически компетентное состояние [150]. По мнению авторов, связь определённых временных масштабов и соответствующих амплитуд движения её атомов с её каталитической функцией, вероятно, является общей характеристикой её энергетического ландшафта.

Синергизм (< гр. *synergeia* – совместное действие, содействие < гр. *synergos* – вместе действующий) – комбинированное действие каких-либо компонентов (компонент), при котором суммарный эффект превышает действие каждого компонента в отдельности.

Синергизм – 1) в физиологии: синергия – совместное, сочетанное действие каких-либо органов или систем; 2) в фармакологии – совместное действие лекарственных веществ, взаимно усиливающее эффект действия каждого из них.

Синергизм, синергия – вариант реакции организма на комбинированное воздействие двух или нескольких лекарственных веществ, характеризующееся тем, что совокупное действие лекарств превышает действие, оказываемое каждым лекарством в отдельности [6–9].

Стохастические тепловые движения приводят к равновесным конформационным изменениям в ферменте и лигандах, что приводит к конфигурациям, благоприятным для разрыва и образования химических связей. Дистальные мутации могут изменить конформационные движения фермента и, следовательно, вероятность отбора конфигураций, способствующих химической реакции [151]. Исследования показали, что при изменении наследственных свойств живого организма (при мутациях) происходит эволюция динамики ферментов для усиления катализируемой химической трансформации [152].

Исследователи считают [153–156], что катализ может быть описан как поступательное движение в многомерном энергетическом ландшафте, где ансамбли взаимопревращающихся конформационных форм молекул направляют фермент через его каталитический цикл. Например, результаты показывают, что функционально различные конформации

молекулы дигидрофолатредуктазы соответствуют каждому промежуточному звену каталитического цикла и структурные колебания эффективно направляют её через функционально релевантное конформационное пространство [2].

Таким образом, на основе результатов исследований сформировалось представление, что процесс катализа обусловлен конформационными флуктуациями. Но дальнейшие исследования показали, что роль гибкости молекул белка и её конформационной динамики в нём незначительна, а наибольший вклад в него вносит “электростатическая предорганизация” [157]. Другими словами, катализ в большей степени обуславливается взаимодействием электромагнитных тел, которые в нём участвуют.

Электростатика (< др.-гр. *ἤλεκτρον* янтарь, + < лат. *staticus*, неподвижный) – раздел учения об электричестве, изучающий взаимодействие неподвижных электрических зарядов.

Электростатическое поле – это форма материи, посредством которой осуществляется **электростатическое** (электрическое) взаимодействие. Оно не изменяется во времени и создаётся только электрическими зарядами. Электростатическое поле представляется графически силовыми линиями или линиями напряженности (рис. 9).

Электрический заряд (количество электричества) – это физическая скалярная величина, определяющая способность тел быть источником электромагнитных полей и принимать участие в электромагнитном взаимодействии. Единица измерения электрического заряда в Международной системе единиц (СИ) – кулон. Впервые электрический заряд был введён в законе Кулона в 1785 г.

Напряженность электростатического поля (E) – это его силовая характеристика, численно равная силе, действующей на единичный положительный заряд. Она является векторной величиной и определяется по формуле:

$$E = k \frac{q}{\epsilon r^2}$$

где r – расстояние от заряда q , создающего поле, до точки поля, в которой определяется напряженность, ϵ – относительная диэлектрическая проницаемость среды.

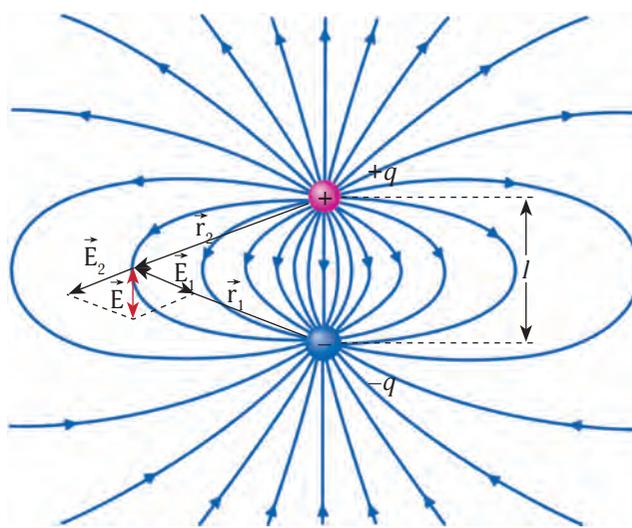


Рис. 9. Картина силовых линий электростатического поля, созданного неподвижными в пространстве и неизменными во времени электрическими зарядами

Систему вторичных посредников впервые открыл Эрл Сазерленд (англ. EW Sutherland), за что ему была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине в 1971 г.

ХІІІ. Компоненты процесса сигнальной трансдукции

Восприятие клеткой внешнего регуляторного сигнала обеспечивается определёнными клеточными рецепторами – молекулами (обычно белок или гликопротеин), которые являются либо структурными элементами мембран клетки и их органелл, либо молекулами, которые растворены в их цитоплазме. Они специфически соединяются с соответствующими лигандами и образуют с ними комплексы. В результате их образования рецепторы изменяют свою пространственную конфигурацию и, в свою очередь, передают внешний сигнал внутрь клетки либо клеточным органеллам, нередко при помощи вторичных мессенджеров или трансмембранных ионных токов.

Рецептор < лат. *receptor* – принимающий < лат. *recipio* – брать, принимать.

Клеточные рецепторы делятся на следующие классы: 1) мембранные (рецепторные тирозинкиназы, рецепторы, сопряжённые с G-белками, и ионные каналы); 2) цитоплазматические; 3) ядерные.

Лиганд в биохимии и фармакологии – это химическое соединение, которое образует комплекс с той или иной биомолекулой (чаще всего белком, например, клеточным рецептором, но иногда, например, с ДНК) и производит, вследствие такого связывания, те или иные биохимические, физиологические либо фармакологические эффекты.

Сигнальный путь, или сигнальный (биохимический) каскад, представляет собой последовательность биохимических реакций, которая инициируется стимулом (*первичным мессенджером*), воздействующим на рецептор (первичный эффекторный белок) [158, 159]. В результате этого события образуются или высвобождаются сигнальные молекулы – вторичные посредники (*вторичные мессенджеры*), которые, в свою очередь, приводят к активации вторичных эффекторных белков – запускающих последовательность определённых биохимических процессов, формирующих в конечном итоге ответную реакцию клетки на воздействие соответствующего сигнала (раздражителя). Эти молекулярные события являются основными механизмами эффективного реагирования клеток на сигналы об изменении условий их внешней среды. Следует отметить, что *сигнальные пути осуществляются в согласованности, во взаимодействии и взаимосодействии друг с другом*, представляя собой, с точки зрения системной организации организма человека – определённые структурно-функциональные элементы (функциональные системы) атомно-молекулярного иерархического её уровня [160].

Мессенджер < англ. *messenger* – посланник, вестник, посыльный.

В результате процессов сигнальной трансдукции происходит изменение системной структурно-функциональной организации клетки соответственно изменениям параметров

окружающей её среды. Сигнальная трансдукция даёт клетке возможности:

- как одноклеточному организму – сохранять своё динамическое равновесие (в конечном итоге – свою целостность);
- как структурному элементу многоклеточного организма – сохранять своё динамическое равновесие и принимать участие в осуществлении его соответствующих физиологических функций.

Заметим, что процессы сигнальной трансдукции внутри отдельных клеток многоклеточных организмов и процессы межклеточной коммуникации являются основой координации протекающих в них биохимических процессов. В свою очередь, особенности координации биохимических процессов в многоклеточном организме отражают соответствующую форму его системной организации на атомно-молекулярном её уровне, которая обуславливает его возможности существования соответственно условиям окружающей среды.

Все типы клеток получают регуляторные сигналы из окружающей среды, декодируют их и передают во внутриклеточное пространство к соответствующим молекулам-мишеням. Нарушения в системе передачи сигналов в клетках организма человека могут привести, например, к развитию диабета, аутоиммунных заболеваний и рака. Прекращение внешней сигнализации или потеря клеткой способности воспринимать внешние сигналы приводит к запуску процесса апоптоза (программируемой её гибели).

ХІV. Компоненты сигнального пути

В многоклеточном организме группа эндогенных лигандов (сигнальных молекул), имеющих различное химическое строение, действующих на клетку путём высокоаффинного связывания со специфическими рецепторами (поверхностными или внутриклеточными) и способных активировать механизм передачи регуляторного сигнала внутрь клетки, называются **первичными мессенджерами** (англ. *first messenger*). Они действуют во внеклеточном пространстве и, оказывая регуляторное воздействие на метаболизм клеток, определяют их степень жизнеспособности, рост, деление и дифференцировку. К первичным мессенджерам относят и физические факторы: электромагнитное поле, акустические волны, внешняя температура, механические воздействия – давление, вибрация, сдвиг и др.

Мембранные белки, участвующие в процессах сигнальной трансдукции, подразделяют на: 1) белки-преобразователи, связанные с рецепторами; 2) ферменты-усилители, которые связаны с белками-преобразователями и активируют вторичные внутриклеточные посредники, переносящие информацию внутрь клетки.

Фактор (< лат. *factor* – делающий, производящий) – причина, движущая сила какого-либо процесса, явления, определяющая его характер или отдельные его черты; существенное обстоятельство в каком-либо процессе, явлении [6–9].

Различают **основные группы первичных мессенджеров**:

- 1) гормоны;
- 2) факторы роста;
- 3) цитокины (IL, IFN, TNF, CSF);

- 4) нейромедиаторы (нейротрансмиттеры);
- 5) вазоактивные биологически активные вещества (гистамин, серотонин и брадикинин, а также эйкозаноиды: простагландины, тромбоксаны и лейкотриены).

Вторичные мессенджеры (англ. *second messenger*) – это малые гидрофильные молекулы веществ, которые быстро и в больших количествах синтезируются или высвобождаются внутри клетки в ответ на активацию рецептора первичными мессенджерами. Они осуществляют процесс внутриклеточной передачи и усиление регуляторного сигнала. Концентрация вторичных мессенджеров строго контролируется гормонами, нейромедиаторами и другими внеклеточными сигналами.

Вторичные мессенджеры являются иницирующими элементами во множестве внутриклеточных сигнальных каскадов. Они как внутриклеточные сигнальные молекулы образуются или высвобождаются в ответ на стимуляцию рецепторов, вызывающих активацию первичных эффекторных белков. Вторичные мессенджеры, в свою очередь, приводят к активации вторичных эффекторных белков. Таким образом запускается каскад биохимических реакций, которые лежат в основе реализации физиологических процессов, обеспечивающих такие важные физиологические явления, как транскрипция или, наоборот, угнетение транскрипции генов, биосинтез белков, секреция определённых гормонов, нейромедиаторов или цитокинов соответствующими типами клеток, изменение биоэлектрической активности клетки, рост, развитие и дифференцировка клеток, обеспечение их выживаемости или, наоборот, индукция апоптоза, активация деления клетки, миграция клеток. Нарушение работы любой из систем вторичных посредников оказывает неблагоприятное воздействие на клетку (например, может привести к её опухолевой трансформации или, наоборот, к апоптозу).

Иногда в клетке образуются и третичные мессенджеры. Так, обычно ионы Ca^{2+} выступают в роли вторичного посредника, но при передаче сигнала с помощью инозитолтрифосфата (вторичный мессенджер) они выполняют роль третичного мессенджера [158, 159].

В настоящее время, по мнению многих исследователей, наиболее важными вторичными мессенджерами являются:

1. **цАМФ** (сАМР) – синтезируется с участием аденилатциклазы из АТФ и является аллостерическим активатором цАМФ-зависимой протеинкиназы А (ПКА). Активность аденилатциклазы контролируется *G*-белками, которые в свою очередь сопряжены с рецепторами третьего типа (рецепторы, сопряженные с ГТФ-связывающими белками), управляемыми внешними сигналами. Большинство *G*-белков (*G*-белки) активируют аденилатциклазу, некоторые *G*-белки её ингибируют (*Gi*-белки). Некоторые аденилатциклазы активируются комплексом Ca^{2+} /кальмодулин.

Заметим, что при длительном повышении концентрации протеинкиназы А она может проникать в ядро и совместно с другими киназами регулировать активность генов при помощи фосфорилирования транскрипционных факторов. Этот механизм, например, лежит в основе выработки некоторых видов долговременной памяти.

ГТФ (GTP) – гуанозинтрифосфат.

Протеинкиназы – подкласс ферментов киназ (фосфотрансфераз). Протеинкиназы модифицируют другие белки путём фосфорилирования остатков аминокислот, имеющих гидроксильные группы (серин, треонин

и тирозин) или гетероциклической аминогруппы гистидина. Геном человека содержит около пятисот генов протеинкиназ, которые составляют около 2 % всех генов [161].

Киназы (фосфотрансферазы) – ферменты, катализирующие перенос фосфатной группы от молекулы аденозинтрифосфата (АТФ) на различные субстраты.

Фосфорилирование, как правило, изменяет или модифицирует функции субстрата, при этом может изменяться ферментативная активность, положение белка в клетке или взаимодействие с другими белками. Полагают, что до 30 % всех белков в клетках животных могут быть модифицированы протеинкиназами. В клетке протеинкиназы регулируют метаболические пути, а также пути сигнальной трансдукции и передачи сигналов внутри клетки.

Ген (др.-гр. *γένος* – род) – в классической генетике: наследственный фактор, который несёт информацию об определённом признаке или функции организма и который является структурной и функциональной единицей наследственности. **Геном** – совокупность наследственного материала, заключённого в клетке организма [162]. Он содержит биологическую информацию, необходимую для построения и поддержания организма. Термин “ген” наряду с терминами “генотип” и “фенотип” ввёл генетик В. Л. Иогансен (дат. WL Johannsen) в 1909 г. в книге “Elemente der exakten Erblchkeits lehre”.

Рецепторы, сопряжённые с G-белком (англ. *G-protein-coupled receptors: GPCRs*), также известные как семиспиральные рецепторы, или серпентины, составляют большое семейство трансмембранных рецепторов. Они выполняют функцию активаторов определённых внутриклеточных путей передачи сигнала, приводящих в итоге к соответствующему клеточному ответу. Эндогенными лигандами-агонистами, которые связываются и активируют эти рецепторы, являются гормоны, нейромедиаторы, светочувствительные вещества, пахучие вещества, феромоны размерами от небольших молекул и пептидов до белков. Нарушение работы GPCR приводит к возникновению множества различных заболеваний, а сами рецепторы являются мишенью до 40 % выпускаемых лекарств [163–167].

На основе анализа последовательности генома человека учёные предполагают, что 800 различных его генов (или около 4 % от всего кодирующего белок генома) несут информацию о GPCRs [168].

2. **цГМФ** (сGTP) – синтезируется двумя разновидностями гуанилатциклазы (мембранной и растворимой в цитоплазме). Мембранный фермент активируется артериальным натрийуретическим фактором и кишечным пептидом – гуанилином. Активатором растворимой формы фермента является внутриклеточный оксид азота (NO).

3. **Диацилглицерол** (ДАГ, DAG) является первым продуктом, который образуется в результате гидролиза фосфатидинозит-4,5-дифосфата (ФИФ₂, PlnsP₂) фосфолипидом С. Вследствие того, что ДАГ является гидрофобным, он остаётся во внутреннем слое плазматической мембраны, взаимодействует с серин-треониновой протеинкиназой С (ПКС, РКС) и активирует её; последняя в присутствии ионов Ca^{2+} фосфорилирует различные белковые субстраты, модулируя их функциональную активность. Образование ДАГ в мембране облегчает транслокацию протеинкиназы С из цитозоля в плазматическую мембрану. Он является короткоживущим соединением, может фосфорилироваться с образованием фосфатидной кислоты или расщепляться с образованием арахидоновой кислоты, необходимой для синтеза простагландинов.

Фосфолипид С активируется субъединицами $G_{\alpha q}$ или $G_{\beta \gamma}$ *G*-белка. Вследствие этого она является частью *G*-белок-связанного рецептора и соответствующего сигнального пути. Протеинкиназа С является Са-

кальмодулинзависимой, однако диацилглицерол повышает её сродство к Са-кальмодулину, вызывая активацию при более низкой концентрации ионов кальция в цитоплазме.

Протеинкиназы С (ПКС, PKC < англ. *protein kinase C*) – семейство протеинкиназ человека, ферментов, осуществляющих фосфорилирование белков и участвующих тем самым в сигнальных каскадах клеток. В свою очередь, PKC-ферменты активируются сигналами, такими как рост концентрации диацилглицерола или ионов кальция (Ca^{2+}).

Протеинкиназа С является Са-кальмодулинзависимой, однако диацилглицерол повышает её сродство к Са-кальмодулину, вызывая активацию при более низкой концентрации ионов кальция в цитоплазме;

4. Инозитол-3-фосфат ($ИФ_3$, $InsP_3$) является вторым продуктом, который образуется в результате гидролиза фосфатидинозит-4,5-дифосфата ($ФИФ_2$, $PtdIns$) фосфолипидом С. Благодаря отрицательному заряду, $ИФ_3$ является гидрофильным. Вследствие этого он диффундирует по цитоплазме и связывается с $ИФ_3$ -активируемыми Ca^{2+} -каналами мембран эндоплазматического ретикулума и индуцирует высвобождение в цитоплазму ионов Ca^{2+} из запасующих их везикул.

Увеличение ионов Ca^{2+} также необходимо для активации ПКС. Неактивная её форма локализована в цитоплазме. Присоединив Ca^{2+} , ПКС встраивается в цитоплазматическую мембрану.

5. Оксид азота (NO) – газообразное соединение, являющееся свободным радикалом с одним неспаренным электроном, что придаёт ему высокую реакционную способность. Время его жизни < 6^{-10} с. NO синтезируется из аргинина с участием фермента NO-синтазы (англ. *NO-synthase*, *NOS*).

Известны три изоформы NO-синтазы: две формы конститутивные: eNOS (в клетках эндотелия сосудов) и nNOS (в клетках нервной системы и скелетных мышц), одна форма: индуцибельная (iNOS) – в клетках иммунной и сердечно-сосудистой систем. iNOS появляется при воспалении, иммунных и некоторых других реакциях в макрофагах и в ряде других клеток (например, гепатоцитах). NO легко проникает сквозь мембрану и влияет на соседние клетки без участия рецепторов. NO может действовать как аутокринно (в той же клетке), так и паракринно (диффундировать в соседние клетки). NO активирует растворимую гуанилатциклазу, что, в свою очередь, инициирует образование молекул-мессенджеров цГМФ, которые активируют молекулы протеинкиназы G (PKG).

О важности исследований, связанных с оксидом азота, говорит вручение в 1998 г. Нобелевской премии по медицине R. F. Furchgott, L. J. Ignarro, F. Murad за открытия, касающиеся сигнальной роли NO в сердечно-сосудистой системе [169].

Оксид азота обладает широким спектром биологического действия, являясь незаряженной сигнальной молекулой, свободно диффундирующей между клетками:

- 1) выступает как вторичный мессенджер и активирует цитозольную гуанилатциклазу;
- 2) является нейромедиатором;
- 3) играет роль в регуляции сосудистого тонуса и расслаблении гладкой мускулатуры сосудов;
- 4) предотвращает агрегацию тромбоцитов и адгезию нейтрофилов к эндотелию;
- 5) обладает цитотоксической и микробицидной активностью.

6. Ионы Ca^{2+} . В клетке ионы Ca^{2+} редко выступают кофакторами ферментативных реакций. Основная их функция – участие во внутриклеточной передаче регуляторных

сигналов, которая осуществляется посредством взаимодействия и активации специфических Ca^{2+} -связывающих белков. Осуществление кальциевого сигнала происходит по трём сигнальным путям посредством активации Ca^{2+} -зависимых процессов, регулируемых:

- 1) G-белками;
- 2) тирозинкиназными рецепторами;
- 3) лиганд- или потенциал-управляемыми ионными каналами.

Модуляция ответа клетки на кальциевый сигнал, в зависимости от формы системной структурно-функциональной её организации, осуществляется широким спектром молекул-мишеней, индуцирующих и декодирующих изменения концентрации ионов Ca^{2+} в ней (помпы, каналы, Ca^{2+} -связывающие белки, Ca^{2+} -зависимые ферменты, локализованные как в цитоплазме, так и в органеллах).

Ионы Ca^{2+} действуют:

- 1) непосредственно со специфическими сайтами в молекулах протеинкиназ, образующих соответствующее семейство;
- 2) опосредованно, с Ca^{2+} -связывающими белками.

К наиболее известным Ca^{2+} -связывающим белкам относятся: кальмодулин, аннексин и тропонин С, регулятор мышечных сокращений, фосфолипаза С, осуществляющая гидролиз фосфоинозитидов, кальпаин, являющийся протеазой, парвальбумин, буфер Ca^{2+} , фосфолипаза А2, катализирующая высвобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидов, и др.

Кальмодулин самостоятельно может регулировать физиологическую активность других белков или являться частью большего белка (например, киназы фосфорилазы). В качестве кальциевого сенсора и звена в цепи переноса кальциевого сигнала он изменяет физиологическую активность многих белков, которые не способны связывать ионы Ca^{2+} .

При связывании четырех ионов Ca^{2+} с молекулой кальмодулина в ней происходят конформационные изменения, и она переходит в активную форму, способную взаимодействовать с многочисленными белками. Комплекс Ca^{2+} -кальмодулин активирует протеинкиназы, принадлежащие к кальмодулинзависимому семейству, оказывают влияние на активность ионных насосов и компонентов цитоскелета. Например, комплекс “ Ca^{2+} – кальмодулин” активирует мембранную Ca^{2+} -АТФ-азу, которая откачивает ионы Ca^{2+} из цитоплазмы и прекращает действие управляющего сигнала.

XV. Физиологическое значение ионов Ca^{2+} как вторичных мессенджеров

Ионы Ca^{2+} представляют собой один из важнейших внутриклеточных сигналов вследствие того, что изменение их концентрации обеспечивает регуляцию многочисленных биохимических и физиологических процессов в клетках (возбуждение, мышечное сокращение, высвобождение медиаторов, синаптическая пластичность, экспрессия генов, апоптоз). Их концентрация в цитоплазме строго регулируется определённым уровнем активности широкого спектра молекул (помпы, каналы, Ca^{2+} -связывающие белки, Ca^{2+} -зависимые ферменты, локализованные как в цитоплазме, так и в органеллах).

В цитоплазме клеток, в спокойном их состоянии, концентрация ионов Ca^{2+} составляет порядка 10^{-7} моль. Инициация её перехода в другое физиологическое состояние обуслов-

лена изменением концентрации ионов Ca^{2+} , которое происходит в результате их транспорта через Ca^{2+} -каналы либо из внеклеточного пространства, либо из содержащего внутриклеточный их запас эндоплазматического ретикулума.

В плазме крови организма человека концентрация ионов Ca^{2+} составляет 2,5 мМ/л, половина которых связана с органическими фосфатами и белками плазмы. В цитоплазме его клеток, в состоянии физиологического покоя, концентрация ионов Ca^{2+} составляет величину порядка 50–100 нМ, а при инициации ряда их физиологических процессов, индуцированных соответствующими внешними сигналами, – порядка 10 мкМ. Продолжительное, в течение десятков минут, повышение их содержания в цитоплазме клетки до 10^{-5} М приводит её к гибели [170]. В эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР, англ. *ER*) всех клеток и в саркоплазматическом ретикулуме (СПР, англ. *SR*) миоцитов, в которых ионы Ca^{2+} депонируются, концентрация ионов Ca^{2+} может достигать 10^{-3} моль.

В настоящее время идентифицированы несколько основных белковых комплексов, которые контролируют транспорт ионов Ca^{2+} в клетке [171]. Во-первых, это группа кальциевых насосов, Ca^{2+} -АТФ-аз, различающихся по локализации, строению и способу регуляции. Например, Ca^{2+} -АТФ-аза плазматической мембраны (plasma-membrane Ca^{2+} -ATPase, PMCA), удаляющая ионы Ca^{2+} из цитоплазмы во внеклеточную среду, и Ca^{2+} -АТФ-аза (sarco- and endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase, SERCA) мембран ER и SR, обеспечивающие транспорт ионов Ca^{2+} внутрь них. Во-вторых, это многочисленные рецептор-ионные каналы.

Следует заметить, что внешние сигналы индуцируют внутри клеток различные, соответствующие, обособленные потоки ионы Ca^{2+} , которые направлены к определённым её компартаментам. Каждый такой поток распространяется в виде волны и имеет соответствующую специфическую характеристику. Специфические её особенности проявляются в цитоплазме клетки локальными осциллирующими изменениями концентрации ионов Ca^{2+} .

Согласно современным представлениям, в клетках существуют области (микродомены), в которых концентрация ионов Ca^{2+} носит осциллиру-

ющий характер и варьирует от нескольких десятков нМ до нескольких мкМ. Локальные изменения концентрации ионов Ca^{2+} в клетках распространяются по её цитоплазме в виде волны на достаточные расстояния (на сотни мкм со скоростью 100 мкм/с) [172–175].

Домен (< фр. *domaine* – область, сфера < лат. *dominium* – владение) – небольшая область в веществе, отличающаяся физическими свойствами от смежных областей [6–9].

Локальные осцилляции концентраций ионов Ca^{2+} в различных участках цитоплазмы клеток находятся во взаимосвязи друг с другом и в определённых соотношениях [176–178]. Также отмечаются взаимосвязи и определённые соотношения между тотальными осцилляциями концентрации ионов Ca^{2+} в цитоплазме клеток и внутри отдельных их органелл [179–187].

Таким образом, исследования демонстрируют, что локальные осцилляции концентрации ионов Ca^{2+} в цитозоле имеют пространственно-временную организацию и они согласованы с осцилляциями концентрации их в матрице митохондрий [179, 182]. Согласованность эта проявляется корреляцией их частот.

Также исследования демонстрируют, что пространственно-временная организация осцилляции концентрации ионов Ca^{2+} обуславливает увеличение мощности передаваемого сигнала [183], локальные матричные осцилляции концентрации ионов Ca^{2+} распространяются в митохондриях (рис. 11, А, модель 1) и их функциональная активность увеличивается [182]. Данные факты имеют важное значение для формирования объективного представления физиологических процессов: например, возникновение и распространение потенциала действия нервных клеток либо сокращение мышечной ткани.

Следует уточнить, что морфологическими и функциональными исследованиями установлено, что между ER и митохондриями клеток имеется тесная связь [184, 185]. Нахождение их друг от друга на расстоянии 20 нм даёт возможность быстрого переноса ионов Ca^{2+} из ER в матрицу митохондрий (рис. 11, В, модель 2) [183, 186–189]. Некоторые исследователи

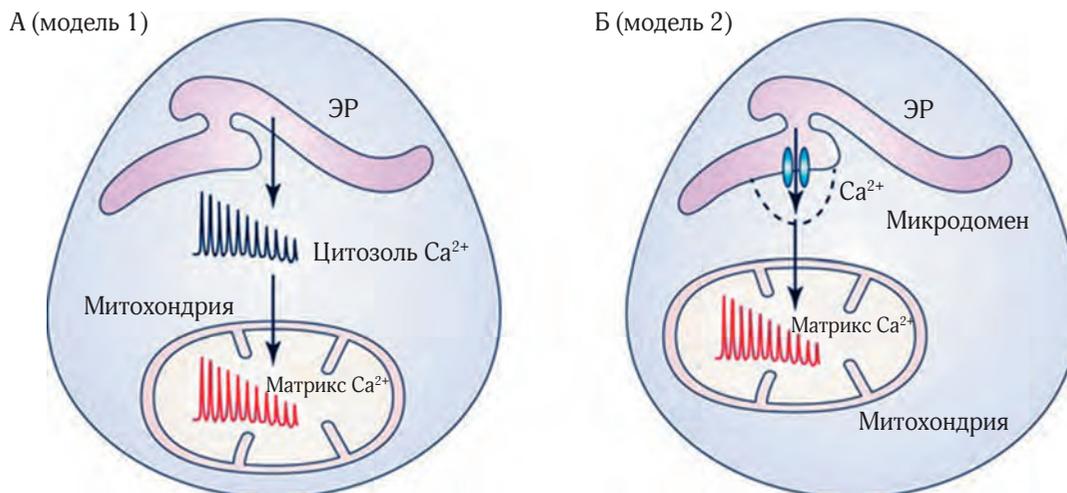


Рис. 11. Два возможных механизма, которые связывают высвобождение ионов Ca^{2+} с осцилляциями его концентрации в митохондриях. А. Модель 1: InsP_3 инициирует высвобождение ионов Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума (ЭР), что индуцирует осцилляции его концентрации в цитозоле, которые распространяются в митохондрии, вызывая её осцилляции в матрице. Б. Модель 2: ЭР функционально и близко структурно сопряжены с митохондриями. Вследствие этого пульсирующее высвобождение ионов Ca^{2+} из рецепторов InsP_3 ЭР обуславливает быстрое возникновение осцилляции его концентрации в матрице митохондрий [182]

считают тесные контакты митохондрий с ER детерминантами их Ca^{2+} -ответов [185].

Определённая частотно-амплитудная характеристика осцилляций концентрации ионов Ca^{2+} в цитоплазме имеет регулирующее значение для соответствующего физиологического её процесса (рис. 12) [182, 190–200]. Она обуславливает и определяет его характер.

Это заключение подтверждается прямыми данными об отчётливо выраженной корреляции между частотой осцилляций и количеством секретируемого одиночной клеткой передней доли гипофиза гормона роста [194, 195]. Другим примером подтверждения объективности такого заключения является корреляция между количеством серотонина, вызывающего увеличение частоты осцилляций концентрации ионов Ca^{2+} в цитоплазме клеток слюнной железы, и количеством секретируемой ими жидкости [193]. Исследования также показали, что секреция содержимого определённых секреторных гранул клеток, имеющих различные их типы, обуславливается соответствующей “пространственной неоднородностью подъёмов концентрации ионов Ca^{2+} в их цитоплазме”.

Таким образом, **важное физиологическое значение** имеет не только концентрация ионов Ca^{2+} в том или ином локусе клетки, но и **пространственно-временные характеристики и соотношения** соответствующих **изменений данной величины**, на что указывают результаты многих исследований [171, 176, 201, 202].

Частотно-амплитудные паттерны осцилляций концентрации ионов Ca^{2+} в цитозоле клетки являются многообразными и пластичными внутриклеточными сигналами, которые регулируют многочисленные её процессы. Их частотно-амплитудные характеристики обуславливаются параметрами внеклеточной среды, функциональным состоянием клетки и уровнем функциональной активности её митохондрий [203–205].

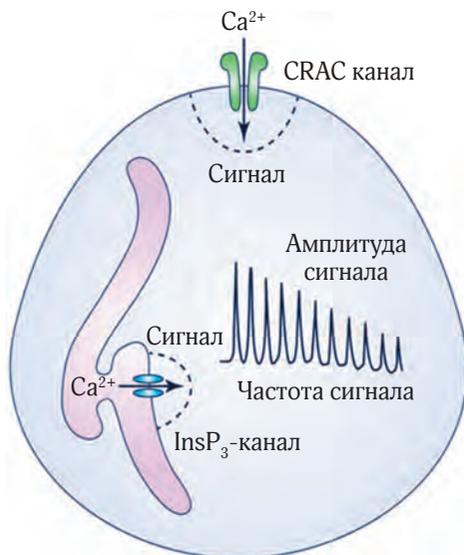


Рис. 12. Стимуляция G-белок-связанного рецептора цитоплазматической мембраны, активирующего фосфолипазу C с последующим образованием $InsP_3$, вызывает осцилляции концентрации ионов Ca^{2+} в цитозоле клетки. Определённая частотно-амплитудная характеристика этих осцилляций имеет регулирующее значение для соответствующего физиологического её процесса [177, 182]

Они значительно варьируют в зависимости от состава переносчиков ионов Ca^{2+} и Ca^{2+} -связывающих белков, которые участвуют в их формировании [182]. В свою очередь, определённая характеристика такого сигнала запускает строго соответствующую последовательность биохимических событий [177, 206]. Таким образом, специфический частотно-амплитудный паттерн осцилляций концентрации ионов Ca^{2+} обеспечивает клетку эффективным средством для адекватных её реакций на различные внешние сигналы [207, 208].

Известно, что высокочастотные осцилляции концентрации ионов Ca^{2+} регулируют быстрые процессы клетки, такие как синаптическая передача и секреция, а низкочастотные – медленные процессы, такие как оплодотворение и транскрипция генов [209]. Недавние исследования также показали, что определённый пространственный профиль осцилляций увеличивает мощность соответствующего сигнала [182].

В некоторых тканях (сердце, мозг) осцилляции концентрации ионов Ca^{2+} в одной клетке могут вызывать осцилляцию концентрации ионов Ca^{2+} в соседних клетках, причём с той же частотой, что и в клетке, инициировавшей этот процесс. В распространении Ca^{2+} -волны могут участвовать и межклеточные контакты – щелевидные соединения, обладающие высокой ионной проводимостью. Щелевые соединения превращают цитоплазму контактирующих клеток в единое пространство, благодаря чему достигается ионное, электрическое и гуморальное сопряжение и межклеточный транспорт ионов Ca^{2+} .

Осцилляция концентрации ионов Ca^{2+} может быть синхронизирована в цитоплазме большой группы клеток. Это наблюдается в клетках, связанных межклеточными контактами, например, в эндотелиальных клетках после воздействия на них брадикинина [210]. Также синхронные изменения концентрации ионов Ca^{2+} наблюдаются в клетках гладких мышц кровеносных сосудов [211] и даже в целых органах [212]. Исследования показали, что синхронные осцилляции концентрации ионов Ca^{2+} лежат в основе согласованности и синхронности физиологической активности клеток, например, эндотелиальных [213]. Следует отметить также, что исследования показали, что **артефактное изменение потенциала мембраны клеток не влияет на частоту возникающих в их цитозоле осцилляций концентрации ионов Ca^{2+}** [210].

XVI. Связи между паттернами осцилляций концентрации ионов Ca^{2+} и сигнальными путями

В настоящее время установлено, что определённый паттерн осцилляций концентрации ионов Ca^{2+} в цитозоле клетки обуславливает соответствующую направленность передачи внешнего сигнала по NFAT, NF-κB, CaMKII, MAPK и кальпаин-сигнальным путям [207].

1. Сигнальный путь calcineurin/NFAT. NFAT (ядерный фактор активированных T-клеток, англ. *nuclear factor of activated T-cells*;) имеет важное значение в передаче внешних сигналов ионами Ca^{2+} . Этот путь участвует в реализации многих физиологических функций как клеток, так и организма человека в целом.

NFAT представлен семейством транскрипционных факторов, состоящим из пяти членов: NFATc1, NFATc2, NFATc3, NFATc4 и NFAT5 [214]. Их транслокацию в ядро обеспечивает серин/треонинфосфатаза кальциневрин (Calcineurin, CaN), который, в свою очередь, активируется Ca^{2+} -связывающим белком кальмодулином [215]. NFATc1–NFATc4 считаются классическими представителями этого семейства. Их активность регулируется ионами Ca^{2+} . NFAT5 обладает особыми характеристиками, которые отличают его от других NFAT [216].

Впервые NFAT был обнаружен в Т-клетках как активатор для транскрипции интерлейкина 2. Один тип (или их несколько) NFAT экспрессируется в большинстве клеток иммунной системы [217]. Как показали исследования, они играют важную роль в формировании иммунного ответа [218].

Иммунный ответ – это реакция, которая происходит внутри организма с целью защиты от различных микроорганизмов, включая вирусы, бактерии, паразитов и грибки, которые могут вызвать серьезные проблемы для здоровья организма-хозяина, если не будут удалены из организма [218].

Также известно, что NFAT участвует в развитии сердечной и скелетных мышц, нервной системы. Например, Ca^{2+} -зависимый сигнальный путь *calcineurin/NFAT* играет важную роль в регуляции роста нейронов и направлении формирования аксонов, участвует в процессах синаптогенеза и формирования нейронных цепей во время развития организма человека и после окончания его формирования [219].

2. Сигнальный путь NF-κB. NF-κB (англ. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) является центральным компонентом этого внутриклеточного сигнального пути. Он активируется в ответ на внешние стимулы: фактором некроза опухоли (англ. *tumor necrosis factor, TNF*), интерлейкином 1, Т- и В-клеточными митогенами, некоторыми патогенными молекулами (англ. *pathogen-associated molecular patterns, PAMPs*), всеми лигандами *толл-подобных рецепторов*, активными формами кислорода (англ. *reactive oxygen species, ROS*) и ультрафиолетовым излучением. Таким образом, NF-κB контролирует экспрессию генов иммунного ответа, клеточного цикла и апоптоза. **Сигнальный путь NF-κB является компонентом других путей, например, сигнального пути TNFα и Toll-подобных рецепторов** [220].

Особую роль этот сигнальный путь играет в развитии В-лимфоцитов: при недостаточной его активности созревающие лимфоциты гибнут раньше времени в результате апоптоза. С другой стороны, гиперактивация сигнального пути NF-κB характерна для некоторых типов злокачественных опухолей, например, для диффузной В-крупноклеточной лимфомы [221].

Толл-подобные рецепторы (англ. *toll-like receptor, TLR* < нем. *toll* – большой, восхитительный) – класс клеточных рецепторов с одним трансмембранным фрагментом, которые распознают консервативные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ.

3. Сигнальный путь СаМКII. СаМКII (Ca^{2+} /кальмодулин-зависимая протеинкиназа II, англ. *Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II, СаМКII*) является многофункциональной серин/треонин-специфичной протеинкиназой. Она активируется Ca^{2+} /кальмодулиновым комплексом. СаМКII участвует во многих сигнальных каскадах и считается важным медиатором в процессах обучения и памяти [222]. Она также участвует в сохранении гомеостазиса ионов Ca^{2+} в кардиомиоцитах (в его обратном захвате) [223], в транспорте хлорида в эпителиальных клетках [224], в регуляции селекции Т-клеток [225] и активации Т-клеток CD8 [226]. В конечном итоге, активность СаМК обуславливает регуляцию перестройки сети цитоскелета клеток, их жизненного цикла, и механизмов, участвующих в обучении и памяти [227].

Заметим, что Ca^{2+} -зависимая экспрессия генов имеет решающее значение для роста, пролиферации, пластичности и адаптации клеток [228–230].

4. Сигнальные пути МАРК. МАРКs (митоген-активируемые протеинкиназы, англ. *mitogen-activated protein kinases*) – представляют собой семейство киназ, которое относится к группе CMGC-протеинкиназ. Различные члены этого семейства имеют ряд общих структурных особенностей и общих особенностей их управления. Все они интегрированы в сигнальные пути, называемые путями МАРК. Составляют эти пути: МАРКs, активатор МАРК (киназа МАРК, МКК, МАР2К или МЕК) и активатор МКК (киназа МКК: МККК, МАР3К или МЕКК), которые последовательно активируются в ответ на огромное количество внутри- и внеклеточных раздражителей. Различные пути МАРК участвуют в трансдукции внеклеточных изменений в скоординированные и интегрированные адаптивные внутриклеточные ответы. Вследствие этого они участвуют в регуляции многих клеточных функций, включая транскрипцию генов, биосинтез белка, пролиферацию, клеточную дифференцировку, скорость метаболизма, апоптоз, миграцию или взаимодействие с другими клетками [231, 232].

5. Кальпаин/кальпастиновый сигнальный путь. Кальпаины – это внутриклеточные Ca^{2+} -зависимые цистеиновые протеиназы [233–236]. Они локализируются в цитозоле и субклеточных структурах (например, митохондриях [237]). Большинство молекул кальпаинов находятся в неактивном состоянии [238]. Они становятся активными в результате образования комплексов с ионами Ca^{2+} . При этом их отдельные домены изменяют позицию по отношению друг к другу, оптимизируя структуру активного центра. Кальпаины активно участвуют в таких физиологических процессах, как передача внеклеточных сигналов, регуляция экспрессии генов, ремоделирование цитоскелета, клеточный цикл, апоптоз и др. [239–242].

В результате расщепления белков активными молекулами кальпаина образуются большие полипептидные их фрагменты [237]. Степень активности этого процесса регулируется изменением концентрации ионов Ca^{2+} и его основным ингибитором – молекулами кальпастина. Две основные формы кальпаина (μ и m), кальпастин и ионы Ca^{2+} формируют кальпаин/кальпастиновую протеолитическую систему, которая в конечном итоге осуществляет процесс катализа реакций ограниченного протеолиза, необходимого для регуляции клеточного метаболизма. Эта система представлена во всех типах клеток [237, 243].

Кальпаин/кальпастиновая протеолитическая система играет важную роль в широком спектре физиологических явлений, осуществляя ограничение расщепления протеинов-мишеней, которое происходит в ответ на Ca^{2+} -зависимую сигнализацию [244–247]. Также она принимает участие в самых разнообразных процессах организма человека: в регуляции апоптоза клеток, функционировании эндотелия и легочной системы, возрастных изменениях, развитии различных гипометаболических состояний, артериальной гипертензии, развитии диабета, хронических болезней почек и опухолевого роста [248].

XVII. Молекулярные и субклеточные структурные образования клетки, обеспечивающие транспорт ионов Ca^{2+} в её цитозоль

Поступление ионов Ca^{2+} из внеклеточной среды осуществляется при активации потенциалуправляемых кальциевых каналов (*voltage-gated Ca^{2+} -channels, VGCC*), каналов ионотропных глутаматных (NMDA) и ацетилхолиновых рецепторов, а также каналов транзитного рецепторного потенциала (TRPV-каналов) плазматической мембраны [171].

В клетке различают три пула кальция: а) свободный (или ионизированный – Ca^{2+}); б) хелатированный (связанный с белками); в) внутри органелл. Важно отметить, что кальций, поступающий в клетку или высвобождающийся из кальциевых депо, интенсивно связывается с цитозольными белками, такими как тропонин, парвальбумин, кальмодулин, кальренин, кальцийнейрин и др.

Во всех клетках ионы Ca^{2+} депонируются в ER, а в миоцитах – в SR. В эти органеллы они поступают в результате активности сарко/эндоплазматической АТФ-азы (SERCA), на что расходуется энергия, получаемая при гидролизе АТФ. Внутри них ионы Ca^{2+} могут быть связаны с буферным Ca^{2+} -связывающим гликопротеином кальретикулином и белком кальсеквестрином. **Высвобождение ионов Ca^{2+} из внутриклеточных депо имеет вид осциллирующий и зависит от активности каналов в мембранах Ca^{2+} -связывающих клеточных органелл** (ER или SR, митохондрий, аппарата Гольджи, ядра).

Дополнительное увеличение цитозольной концентрации ионов Ca^{2+} происходит посредством их выброса из ER/SR в результате открывания каналов инозитол-3-фосфатных рецепторов (IP_3R) и/или риадиноновых рецепторов (RyR) [249]. Этот процесс можно разделить на два этапа. Первым является опосредованное RyR или IP_3R локальное высвобождение кальция из ER/SR, вызванное быстрым входом ионов Ca^{2+} через

VGCC или NMDA-рецепторы плазматической мембраны. Второй этап соответствует процессу распространения кальциевого сигнала по всей клетке при активации соседних каналов (например, RyR) под действием самого диффундирующего кальция. Это приводит к более глобальным эффектам – увеличению ионов Ca^{2+} в пределах всей клетки или отдельных клеточных компартментов.

Таким образом, резкое изменение концентрации ионов Ca^{2+} в цитоплазме клетки происходит при воздействии на неё управляющих сигналов, регулирующих открытие кальциевых каналов и включение *кальциевых насосов* (Ca^{2+} -АТФ-аз) в плазматической мембране и мембранах ER, SR, митохондрий, содержащих внутриклеточный запас этих ионов.

Кальциевые каналы – семейство ионных каналов, избирательно проницаемых для ионов кальция (Ca^{2+}). Во многих работах показаны исключительное многообразие и важная роль кальциевых каналов в ряде клеточных и системных функций организма [250–253]. В настоящее время известны два их вида: потенциал-зависимые и лиганд-зависимые [254].

Молекулярная структура потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов имеет значительные сходства с натриевыми, но представлена пятью белковыми субъединицами: α_1 , α_2 , β , γ , δ . Их комбинации могут формировать сотни разновидностей Ca^{2+} -каналов [255–259]. Это обусловливается тем, что α_1 -субъединицу кодируют семь различных генов (обозначаеьх: А, В, С, D, E, F и G), а β -субъединицу – четыре (обозначаеьх: 1, 2, 3 и 4).

Наиболее крупная α_1 -субъединица Ca^{2+} -канала, состоящая, как и в Na^+ -каналах, из 4 повторяющихся доменов I–IV, каждый из которых содержит 6 α -спиральных трансмембранных сегментов S1–S6. Она обуславливает большинство функциональных свойств каналов этой группы: селективность, проводимость, чувствительность к мембранному потенциалу и блокирующим агентам [260, 261]. Ca^{2+} -каналы с α_1 -субъединицами локализованы в мембранах фибробластов и клеток лёгких, сердца, почек, печени, поджелудочной железы, нейроэндокринной ткани, центральной и периферической нервной системы, сетчатки глаза, гладких и скелетных мышц.

Субъединицы α_2 и σ погружены в мембрану и модулируют функциональную активность канала, увеличивая амплитуду Ca^{2+} -токов. Они экспрессируются одним геном и связаны между собой дисульфидными мостиками. Ca^{2+} -каналы с субъединицами α_2 и σ локализованы в мембранах клеток лёгких, сердца, мозга, яичек, тонкой кишки, поджелудочной железы и скелетных мышц.

Субъединицы β локализованы в Ca^{2+} -каналах мембран клеточных оргanelл и имеют цАМФ-зависимые протеинкиназные участки фосфорилирования. Они модифицируют ток, потенциалозависимость, активацию, инактивацию, т.е. осуществляют регуляторные функции. Ca^{2+} -каналы с β -субъединицами выявлены в клетках лёгких, мозга, сердца, аорты, селезенки, почек, скелетных мышц [262]. Подтипы β -субъединиц могут связываться в мембране с различными α_1 -субъединицами: β_1 ассоциирована с α_{1S} , β_{1B} – с α_{1B} и α_{1E} , β_4 – с α_{1A} .

Субъединица γ Ca^{2+} -каналов встроена в мембрану клетки, цитоплазматического домена не имеет, осуществляет регуляторные функции, вызывая небольшое увеличение пика Ca^{2+} -токов и частоты активации каналов, и сдвигает порог активации в сторону гиперполяризации мембранного потенциала. Локализованы в мембранах клеток лёгких, нервной ткани, скелетных мышц.

Локализация Ca^{2+} -каналов, наличие и комбинация тех или иных их типов в различных клетках, их частях и в мембранах клеточных оргanelл специфичны и определяются соответствующими их функциями [263].

Выделяют различные типы Ca^{2+} -каналов, отличающихся друг от друга уровнями порога и кинетики активации и инактивации [264], временем нахождения в открытом состоянии, величиной проводимости и фармакологическими свойствами [265–270]. По порогу их активации выделяют низкопороговые каналы (LVA), в которых она развивается при деполаризации мембраны чуть выше потенциала покоя (ПП), и высокопороговые (HVA), в которых порог их активации значительно выше ПП.

Согласно классификации, на основе структурной молекулярной организации Ca^{2+} -каналов различают следующие их типы:

- 1) потенциал-управляемые;
- 2) лиганд-управляемые;
- 3) Ca^{2+} -сенсоры [271, 272].

Среди потенциал-управляемых Ca^{2+} -каналов выделяют различные их виды, прежде всего по типу формирующих их α_1 -субъединиц:

- 1) L-тип (Long lasting) формируется субъединицами α_{1C} , α_{1D} , α_{1F} или α_{1S} , $\alpha_{2\sigma}$ и β_{3A} ;
- 2) N-тип – субъединицами α_{1B} , $\alpha_2\sigma$ и β_{1B} . В его структуре отсутствует γ -субъединица. Канал этого типа модулируется неизвестным гомологом протеинкиназозвязанного белка, который взаимодействует с протеинкиназой C (PKC);
- 3) P-тип – субъединицами α_{1A} , $\alpha_2\sigma$ и β_{4A} . Каналы этого типа участвуют в высвобождении трансмиттера;
- 4) Q-тип – субъединицами α_{1A} , $\alpha_2\sigma$ и β_{4A} . Субъединица α_{1A} является вариантом измененной α_{1A} в P-типе канала;
- 5) R-тип – субъединицами α_{1E} , $\alpha_2\sigma$ и β_{1B} . Основная функция каналов этого типа – высвобождение трансмиттера и инсулина;
- 6) T-тип (транзиторный) формируется с:
 - α_{1C} -субъединицей;
 - α_{1H} -субъединицей (инактивации каналов этого типа происходит опосредовано β_2 - и γ_2 -субъединицами G-белка);
 - α_{1I} -субъединицей (уровень активности каналов этого типа регулируется с помощью рецепторов, связанных с G-белком).

Следует обратить внимание на то, что результаты исследования Ca^{2+} -каналов подтверждают объективность теории функциональных универсальных блоков, которая лежит в основе представлений системной структурно-функциональной организации организма человека и его клеток на атомно-молекулярном её уровне [160, 273].

Среди лигандуправляемых Ca^{2+} -каналов выделяют группу:

- 1) Ca^{2+} -транспортной АТФ-азы, в которой описаны 4 их разновидности;
- 2) каналов выходящего Ca^{2+} -тока, связанного с Ca^{2+} -рианодиновым рецептором (RYR); 3) внутриклеточных Ca^{2+} -каналов.

К внутриклеточным лиганд-управляемым Ca^{2+} -каналам относятся рецепторы инозитол-1,4,5-трифосфата (InsP_3), структурно похожие на ррианодиновые рецепторы. Они локализованы в мембранах ER/SR. При формировании комплекса из этих рецепторов и InsP_3 ионы Ca^{2+} высвобождаются из них. Рецепторы InsP_3 активируются при увеличении внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} в результате активации соответствующих рецепторов цитоплазматической мембраны, связанных с G-белками.

В результате воздействия InsP_3 и некоторых других стимулов на мембранные рецепторы ER/SR ионы Ca^{2+} высвобождаются из него путём диффузии. Их возврат туда обеспечивается соответствующими ионными каналами мембран посредством активного транспорта против градиентов их концентрации больших порядков. И поступление ионов Ca^{2+} в ER/SR, и высвобождение его из них находится в конкретной взаимосвязи с физиологическими состояниями как клеток, так и организма в целом.

Из других внутриклеточных Ca^{2+} -каналов известны никотинамидадениндинуклеотидфосфатный рецептор (НАДФ) и сфинголипидный рецептор (EDG1). НАДФ-рецепторы осуществляют функцию сигнального триггера. Они блокируются высокими концентрациями НАДФ, а низкими – активируются, в результате чего ионы Ca^{2+} высвобождаются из тапсигаргин-нечувствительных запасов.

Среди Ca^{2+} -сенсоров различают два типа: А и В. Тип А – экспрессируется в фоторецепторных клетках. Он модулируется реверерином, визиномом и S-модулином. Тип В – нейрональный кальциевый сенсор-1 (NCS1), который выявляется в нейронах, где он ассоциирован с секреторными гранулами.

Ионные каналы – порообразующие белки (одиночные либо целые комплексы), поддерживающие разность потенциалов, которая существует между внешней и внутренней сторонами клеточной мембраны живых клеток. Ионные каналы относятся к транспортным белкам. Через них

ионы перемещаются сквозь мембрану соответственно их электрохимическим градиентам.

Мембраны клеток могут содержать различные типы ионных каналов. Они открываются с неодинаковыми скоростями, остаются открытыми на протяжении разных интервалов времени и являются избирательно проницаемыми для разных ионов: Na^+ , K^+ или Ca^{2+} . Согласно функциональной классификации (по способам управления их состоянием), среди них различают:

- 1) неуправляемые (независимые);
- 2) потенциал-управляемые (потенциал-чувствительные, потенциал-зависимые, voltage-gated);
- 3) лиганд-управляемые (хемоуправляемые, хемочувствительные, хемозависимые, лиганд-зависимые, рецептор-активируемые);
- 4) опосредованно-управляемые (вторично-управляемые, ион-активируемые, ион-зависимые, мессенджер-управляемые, управляемые метаболитными рецепторами);
- 5) совместно-управляемые (NMDA-рецепторно-канальный комплекс), которые открываются одновременно как лигандами, так и определённым электрическим потенциалом мембраны;
- 6) стимул-управляемые (механочувствительные, механосенситивные, активируемые растяжением (stretch) липидного бислоя, протон-активируемые, температурно-чувствительные);
- 7) актин-управляемые (актин-регулируемые, actin-regulated, actin-gated channels);
- 8) коннексоны (двойные поры) [274].

Наиболее часто встречаются два типа каналов: ионные каналы с потенциал-зависимыми и с лиганд-зависимыми воротами.

Лиганд-управляемые (лиганд-зависимые, хемоуправляемые, хемозависимые, рецептор-активируемые) ионные каналы, также называемые ионотропными рецепторами, представляют собой группу трансмембранных белков, которые позволяют ионам, например, Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и/или Cl^- , проходить сквозь биологическую мембрану, посредством изменения конформации (открытия) в ответ на связывание с лигандом (химическим мессенджером), таким как, например, молекулы нейромедиатора [275, 276].

В настоящее время, по мнению многих исследователей, основным сенсором и регулятором концентрации ионов Ca^{2+} в цитоплазме клетки являются митохондрии, которые их аккумулируют. Поступление ионов Ca^{2+} в митохондрии зависит от митохондриального мембранного потенциала, а также от внутримитохондриальной концентрации ионов Ca^{2+} .

Митохондрии являются динамичными и пластичными структурными образованиями клеток, которые обеспечивают их биохимическими источниками энергии (АТФ), являются переключателями, декодерами и интеграторами многих клеточных сигнальных каскадов и участвуют во множестве их метаболических процессов (цикл трикарбоновых кислот, β -окисление жирных кислот, окислительное фосфорилирование, клеточная сигнализация). Нарушения биохимических и физиологических процессов в митохондриях играют определяющую роль в развитии многих патологических процессов. Процесс деполяризации их мембраны влияет на аккумуляцию в них ионов Ca^{2+} , что имеет важное значение как в кальциевой сигнализации в норме, так и в развитии патофизиологических процессов.

Аккумуляция ионов Ca^{2+} в митохондриях происходит посредством унипортера, а их высвобождение – посредством $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ и $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ антипортера [187–189, 277]. Унипорт осуществляет потенциал-зависимый анионный канал (voltage-dependent anion channel, VDAC), который проницаем для ионов Ca^{2+} и регулируется ими. Его активность модулируется потенциалом внешней мембраны митохондрий. Способ $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ антипорт, осуществляемый транспортным белком, является главным путём оттока ионов Ca^{2+} из митохондрий. Осуществление их оттока способом $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ антипорта происходит медленно. При транспорте ионов Ca^{2+} способом антипорта затрачивается энергия градиента концентрации других ионов, в первую очередь используют энергию градиента концентрации ионов H^+ . Этот тип его транс-

порта не является электрогенным – перенос заряда компенсируется переносом ионов K^+ (или других катионов) в противоположном направлении.

Ряд митохондриальных белков участвует в связывании ионов Ca^{2+} , например, в межмембранном пространстве идентифицирован гликопротеин калвектин (*calvectin*) с высоким сродством к ним, из внутренней митохондриальной мембраны выделен низкомолекулярный интегральный белок – высокоаффинный кальциевый переносчик – кальцифорин (*calciphorin*).

Напомним, что определённые белки функционируют как элементы “контранспортных систем” (рис. 13), в которых перенос одного растворённого вещества зависит от одновременного или последовательного переноса другого вещества либо в том же направлении (симпорт), либо в противоположном (антипорт).

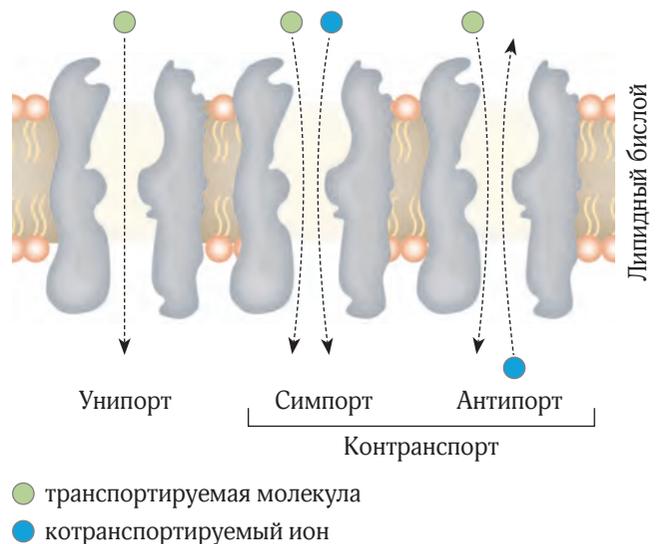


Рис. 13. Способы деятельности транспортных белков

Являясь регулятором кальциевого гомеостазиса клетки, митохондрии соответствующим образом обуславливают реализацию их метаболизма, важнейших функций, пролиферацию, выживаемость. Избыточное накопление в митохондриях клеток ионов Ca^{2+} приводит к формированию в их мембранах пор высокой проницаемости (*permeability transition pore, PTP*), функционирование которых обуславливает их гибель при многих патологиях. Через PTP происходит истечение из митохондрий апоптотических факторов (например, цитохрома c) и субстратов каспаз.

Каспазы (англ. *caspase* < англ. *cysteine-dependent aspartate specific protease*) – протеолитические ферменты, относящихся к семейству цистеиновых протеаз, расщепляющих белки исключительно после аспарата. Каспазы играют важную роль в процессах апоптоза, некроза и воспалительных процессах.

XVIII. Явление “автоволна”

Автоволны (англ. *autowaves*) – это самоподдерживающиеся нелинейные волны в активных средах, имеющие устойчивые параметры [278, 279]. Этот термин в основном применяется к процессам, где волной переносится относительно малая энергия, которая необходима для синхронизации либо из-

менения состояния активной среды. После её прохождения среда восстанавливает свои свойства за счёт поступающей извне энергии и становится способной к проведению следующей. Необходимое время для восстановления прежнего её состояния называется рефрактерным периодом, в течение которого она не способна к проведению волны. Рефрактерность активной среды является одним из важнейших отличительных её свойств.

Термин “автоволны” введён в 1970-х гг. советской школой физиков и биофизиков, занимающихся изучением нелинейных волновых процессов, и с тех пор широко используется в русскоязычной научной литературе. В иностранной научной литературе соответствующий термин “autowaves” встречается редко [280].

Волна – изменение некоторой совокупности физических величин (характеристик некоторого физического поля или материальной среды), которые способны перемещаться, удаляясь от места их возникновения, или колебаться внутри ограниченных областей пространства [59]. По математическому описанию различают линейные и нелинейные волны.

Линейные волны – волны с небольшой амплитудой, свойства которых описываются стандартным волновым уравнением для идеальной субстанции. Важным частным случаем волн являются линейные волны, для которых справедлив принцип суперпозиции.

Принцип суперпозиции – один из самых общих законов во многих разделах физики. В самой простой формулировке он гласит:

- 1) результат воздействия на частицу нескольких внешних сил есть векторная сумма воздействия этих сил;
- 2) любое сложное движение можно разделить на два и более простых.

Также принцип суперпозиции может принимать и иные формулировки, которые полностью эквивалентны приведённой выше:

- 1) энергия взаимодействия всех частиц в многочастичной системе есть просто сумма энергий парных взаимодействий между всеми возможными парами частиц. В системе нет многочастичных взаимодействий;
- 2) уравнения, описывающие поведение многочастичной системы, являются линейными по количеству частиц.

Нелинейные волны – волны с достаточно большой амплитудой, при которой начинают сказываться нелинейные свойства среды, что приводит к возникновению совершенно новых эффектов и существенно изменяет характер уже известных явлений [281]. Они имеют много общего с нелинейными колебаниями и совместно с ними рассматриваются в теории нелинейных колебаний и волн [282]. Нелинейные волны могут быть как стационарными (сохраняющими свою форму), так и нестационарными. Особое значение среди стационарных волн имеют так называемые солитоны – нелинейные уединённые волны.

Солитон (< лат. *solus* – один) – структурно устойчивая уединённая волна, распространяющаяся в нелинейной среде [283]. Солитон характеризуется следующими свойствами:

- 1) локализован в конечной области;
- 2) распространяется без деформации, перенося энергию, импульс, момент импульса (на основании этого свойства (нервные импульсы рассматривают как солитоны [284];
- 3) сохраняет свою структуру при взаимодействии с другими такими же нелинейными волнами [285];
- 4) может образовывать связанные состояния, ансамбли [286, 287].

История его изучения началась Д. С. Расселом в 1834 г. (англ. JS Russell) после того, как он назвал уединённой волной “solitary wave” наблюдаемое им на поверхности воды явление [288].

Автоволна является примером самоподдерживающегося волнового процесса в пространстве нелинейных систем. Её характеристики: частота, амплитуда, скорость распространения и др. – определяются исключительно локальными свойствами среды [281]. Для автоволн законы отражения

и преломления, а также коэффициенты поглощения в неоднородной нелинейной среде отличаются от тех, которые проявляются в однородной активной среде.

Отличительной особенностью автоволн от линейных волн является то, что, сохраняя свою форму и амплитуду, они сохраняют энергию и не осуществляют принцип суперпозиции [289]. При взаимодействии автоволн возникают явления интерференции и отражения, но они отличаются от таких же явлений при взаимодействии линейных волн. Хотя в некоторых случаях возможны эффекты, похожие на аннигиляцию солитонов [290]. Пожалуй, единственное свойство, объединяющее автоволны с линейными волнами, – это принцип Гюйгенса, позволяющий говорить также о дифракции автоволн.

Отражение – физический процесс взаимодействия волн или частиц с поверхностью: изменение направления волнового фронта на границе двух сред с разными свойствами, в котором он возвращается в среду, из которой пришёл. Одновременно с отражением волн на границе раздела сред, как правило, происходит преломление волн (за исключением случаев полного внутреннего отражения).

Преломление (рефракция) – изменение направления луча (волны), возникающее на границе двух сред, через которые он проходит, или в одной среде, но с меняющимися свойствами, в которой скорость его распространения неодинакова [291].

Принцип Гюйгенса, введённый в 1678 г. Х. Гюйгенсом (нидерл. Ch. Huygens) постулирует: каждая точка фронта (поверхности, что достигнута волной) является вторичным (т.е. новым) источником сферических волн. Огибающая фронтов волн всех вторичных источников становится фронтом волны в следующий момент времени. О. Ж. Френель (фр. A.-J. Fresnel) в 1815 г. дополнил принцип Гюйгенса, введя представления о когерентности и интерференции элементарных волн, что позволило рассматривать на основе принципа Гюйгенса – Френеля и дифракционные явления.

Волновой фронт – поверхность, до которой дошёл волновой процесс к определённому моменту времени.

Принцип Гюйгенса – Френеля постулирует: каждый элемент волнового фронта можно рассматривать как центр вторичного возмущения, порождающего вторичные сферические волны, а результирующее волновое поле в каждой точке пространства будет определяться интерференцией этих волн.

Интерференция волн (лат. *interferens* < *inter* – между + *-ferens* – несущий, переносящий) (рис. 14) – взаимное увеличение или уменьшение результирующей амплитуды двух или нескольких когерентных волн при их наложении друг на друга [59]. Другими словами, это взаимное усиление или ослабление двух (или большего числа) волн при их наложении друг на друга при одновременном распространении в пространстве. Обычно под интерференционным эффектом понимается отличие результирующей интенсивности волнового поля от суммы интенсивностей исходных волн. Интерференция волн является одним из основных свойств волн любой природы (электромагнитных, упругих и др.). С интерференцией связаны такие характерные волновые явления, как излучение, распространение и дифракция.

Интерференция может быть стационарной и нестационарной. Стационарную интерференционную картину могут давать только полностью когерентные волны.

Когерентность (< лат. *cohaerens* – находящийся в связи) – в физике скоррелированность (согласованность) нескольких колебательных или волновых процессов во времени, проявляющаяся при их сложении. Колебания (осцилляции) когерентны, если разность их фаз постоянна во времени и при сложении колебаний получается колебание той же частоты. Изучение когерентности световых волн приводит к понятиям временной и пространственной когерентности. Без когерентности невозможно наблюдать такое явление, как интерференция.

Когерентность волны означает, что в различных пространственных точках волны осцилляции происходят синхронно, т.е. разность фаз между двумя точками не зависит от времени.

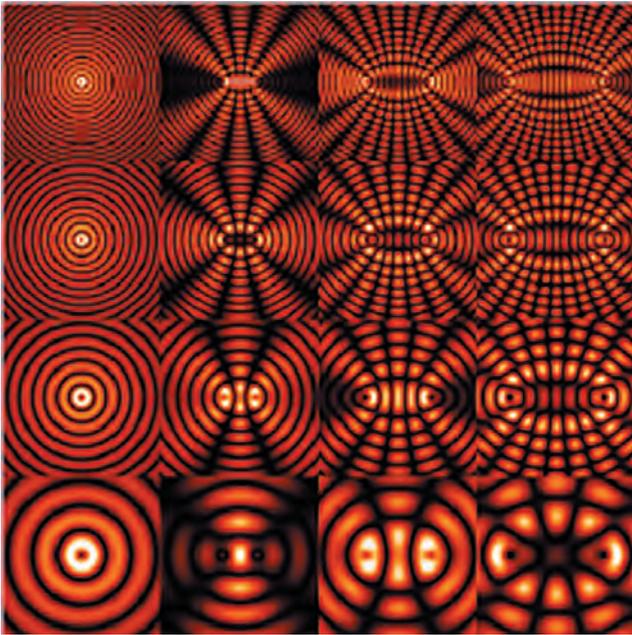


Рис. 14. Картина интерференции большого количества круговых когерентных волн в зависимости от длины волны и расстояния между источниками (CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=531699>)

Корреляция (< лат. *correlatio* – соотношение, взаимосвязь), или **корреляционная зависимость**, – статистическая взаимосвязь двух или более случайных величин (либо величин, которые можно с некоторой допустимой степенью точности считать таковыми). При этом изменения значений одной или нескольких из этих величин сопутствуют систематическому изменению значений другой или других величин [292].

Дифракция волн (лат. *diffractus* – разломанный, переломанный) (рис. 15) – явление, которое проявляет себя как отклонение от законов геометрической оптики при распространении волн в среде с резкими неоднородностями. Она представляет собой универсальное волновое

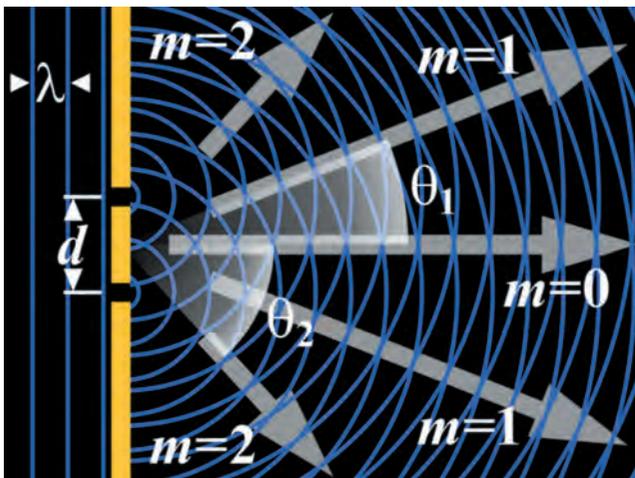


Рис. 15. Дифракция первого и второго порядка как интерференция волн, образованных при падении плоской волны на непрозрачный экран с парой щелей. Стрелками показаны линии, проходящие через линии интерференционных максимумов – m ; λ – длина волны; d – расстояние между щелями; θ – угол скольжения – дополнительный угол к углу падения

явление и характеризуется одними и теми же законами для волновых полей разной природы. Общим свойством всех явлений дифракции является зависимость степени её проявления от соотношения между длиной волны λ и размером ширины волнового фронта d , либо непрозрачного экрана на пути его распространения, либо неоднородностей структуры самой волны. Она может проявляться в:

- 1) преобразовании пространственного строения волн. В одних случаях такое преобразование можно рассматривать как “огибание” волнами препятствий, в других случаях – как расширение угла распространения волновых пучков или их отклонение в определённом направлении;
- 2) разложении волн по их частотному спектру;
- 3) преобразовании поляризации волн;
- 4) изменении фазового строения волн.

Для вторичных источников справедлив принцип суперпозиции: излучение одних участков волновой поверхности не влияет на излучение других (если часть волновой поверхности прикрыть непрозрачным экраном, вторичные волны будут излучаться открытыми участками так, как если бы экрана не было).

Автоволны возникают в различных по происхождению средах – физических, химических и биологических. Например, концентрационные волны в реакции Белоусова – Жаботинского [93], волны химической сигнализации в колониях некоторых микроорганизмов [293], волны в межзвездном газе, приводящие к образованию спиральных галактик [294].

Автоволны могут иметь различные характеристики в зависимости от того, в какой размерности рассматривается активная среда. Так, в одномерном случае автоволна представляет собой распространяющийся определённой формы, амплитуды и с определенной скоростью импульс. В двухмерном или трёхмерном – она характеризуется ещё и формой своего фронта. Также в этих случаях рефрактерный период активной среды обуславливает появление особых режимов распространения автоволн – из волновых фронтов развиваются вращающиеся автоволны со свободным концом. В достаточно больших средах они имеют вид вращающихся спиралей, в которых кончик спирали (обрыв волны возбуждения) вращается “вокруг самого себя”. Различные авторы называют это явление спиральными волнами, ревербераторами, роторами или автоволновыми вихрями. Это явление представляет собой пример самоорганизации, поскольку существование и местоположение такого вихря в среде не связаны с какой-либо неоднородностью, а определяются только эволюцией волнового фронта. Автоволновые вихри демонстрируют удивительную стабильность своих свойств, они ведут себя “по их собственному усмотрению”, и на их поведение могут существенно влиять только те события, которые происходят вблизи их основы.

Автоволны играют важную роль в осуществлении физиологических функций живых организмов. Изучение их свойств и определение закономерностей их проявления формирует основу для понимания многих наблюдаемых процессов и явлений в нервной системе, при работе мышц, в морфогенезе, динамике экосистем и многих биофизических событиях. Нарушение порядка или процесса распространения автоволн ведёт к серьёзным нарушениям жизнедеятельности живых организмов. Например, в сердечной мышце возникновение спиральных волн приводит к некоторым опасным для жизни аритмиям.

Огромная роль в развитии и исследовании различных типов моделей автоволн в миокарде принадлежит одному из пионеров системной биологии Д. Ноблю (D. Noble) и его сотрудникам из Оксфордского университета. Он стал первым, кто разработал адекватную математическую модель работающего сердца [295]. Совместно с международными партнерами, его команда использовала суперкомпьютеры для создания первого вир-

туального органа – виртуального сердца. Его исследования направлены на использование компьютерных моделей биологических органов и систем для интерпретации функции организма человека от его молекулярного уровня до уровня в целом.

В основе большинства процессов управления (регуляции и согласования) в биологических системах лежат автоволновые процессы. Например, в регуляции сократительной функции миокарда. Классическая аксиоматическая модель автоволн в миокарде была опубликована в 1946 г. Н. Винером (англ. N. Wiener) и А. Розенблютом (англ. A. Rosenblueth) [296, 297].

Исследования также показывают, что автоволны играют важную роль не только в информационно-обменных процессах организма человека, но и в процессах свёртывания крови, явлениях кратковременной памяти, морфогенеза и предбиологической эволюции.

Например, анализ моделей свёртывания крови указывает на то, что она является активной средой с очень необычными волновыми свойствами [298, 299]. В ней различают два типа автоволн, определяющих пространственную динамику свертывания крови: 1) автоволны с периодически изменяющейся амплитудой; 2) волны, распространяющиеся сначала как классические автоволны, с постоянной скоростью и амплитудой, а затем на достаточно большом расстоянии от места активации резко останавливающиеся. В зависимости от параметров волна может затухнуть или превращаться в стационарный пик, локализованный в пространстве.

XIX. Значение флуктуаций (шумов) в динамике нелинейных систем

Представления о том, что динамику нелинейных систем нужно анализировать с учётом флуктуаций (шумов), сформировались в первой трети XX века [300]. Было показано, что флуктуации способны упорядочивать структуру нелинейных систем и их поведение, и что они могут индуцировать в них образование новых структур. Это стало основой утверждения того, что флуктуации могут оказывать конструктивное влияние на структуру нелинейной системы и её динамику. В связи с этим, например, работы R. Benzi и соавт. [301] положили начало исследованиям в области стохастического резонанса – явления, при котором шум определённой амплитуды способен усилить периодический сигнал [302–305].

Конструкция (< лат. *constructio* – составление, построение) – 1) устройство, взаимное расположение частей, состав какого-либо строения, механизма и т.п.; 2) строение, механизм и т.п., характеризующийся какими-либо признаками [6–9].

Конструктивный (нем. *konstruktiv*, фр. *constructif* < лат. *constructio* – построение, составление) – 1) относящийся к конструкции; 2) такой, который можно положить в основу чего-либо, плодотворный.

Осуществление явления стохастического резонанса происходит только в нелинейных системах. Он является одним из демонстративных примеров индуцированного их перехода в новый режим функционирования. Говоря об этом, следует учитывать, что переход нелинейных систем в новый

режим функционирования детерминирован одновременно возбуждаемым информационным сигналом и шумом.

Среди других явлений, подобных стохастическому резонансу, необходимо выделить индуцированные шумом колебания [306–308] и такой эффект, как когерентный резонанс, при котором имеет место максимум когерентности колебательного ответа системы на воздействие определённой силы и соответствующих свойств шума [309–311].

XX. Физиологическое значение электромагнитного поля

В процессе эволюции живые организмы выработали определённые механизмы, позволяющие им существовать в условиях внешних магнитных полей [312, 313]. Ю. А. Холодов образно написал, что физические поля Земли могут играть роль своеобразного дирижёра, благодаря деятельности которого согласованно играет оркестр, называемый жизнью [314].

Множество данных в исследованиях в области гелиобиологии указывают на то, что биологическое воздействие слабых переменных магнитных полей, связанных с солнечной и геомагнитной активностью, является реальностью [315]. Геомагнитные возмущения вызывают в организме человека неспецифическую реакцию по типу общего адаптационного синдрома [316], а экранирование природного магнитного поля может привести к нарушению его состояния здоровья. Например, “нулевое” магнитное поле снижает адгезивные свойства и жизнеспособность первичных эмбриональных фибробластов мыши в культуре *in vitro* [317].

В современной литературе появляется всё больше научных данных, которые указывают на ведущую роль ЭМП в процессах жизнедеятельности организма человека [318–325]. Например, ЭМП влияет на процессы экспрессии генов [326], клеточной дифференцировки [327], на рост нервных волокон, миграцию клеток, пространственную ориентацию делящихся клеток и интенсивность процессов деления, на активность репаративных процессов [328, 329].

По мнению многих авторов, практически системы атомно-молекулярного и субклеточного иерархических уровней системной организации живых организмов реагируют на ЭМП в широком диапазоне частот и напряженностей [330, 331] и специфично [332, 333]. Теоретически как электрические, так и магнитные сигналы низкой интенсивности способны вызывать нетепловые биологические эффекты:

- 1) электрическое поле может воздействовать на заряженные молекулы, электрические диполи макромолекул и поверхности мембран клеток;
- 2) магнитное поле может взаимодействовать с магнитными диполями электронных спинов неспаренных электронов, которые присутствуют в парамагнитных молекулах (ионах металлов и активных форм кислорода) [334].

Есть основания полагать, что именно электроны играют ведущую роль в механизмах биорегуляторных эффектов слабых магнитных полей, поскольку они являются непосредственными участниками любой биохимической реакции, и магнитное поле способно влиять на его поведение благодаря наличию у него магнитного дипольного момента [335]. При рассмотрении воздействия ЭМП на клетку необходимо учитывать то, что оно неразрывно сопряжено с процессами, связанными с градиентом концентрации химических веществ [336].

Исследования показывают, что в живых организмах, подверженных воздействию комбинации слабых, параллельных статических и переменных магнитных полей, регистрируется отчётливый отклик. Он наблюдается, когда частота их переменного компонента формально равна циклотронным частотам для ионов Ca^{2+} , Mg^{2+} или других биологически важных ионов [337]. В то же время образование АТФ в митохондриях зависит от спина и магнитного момента ядра магния в ионе Mg^{2+} креатинкиназы и АТФ-азы [334, 338–342]. Это указывает на то, что ферментативный синтез АТФ является ион-радикальным процессом. Он находится в зависимости от внешнего магнитного поля и микроволновых полей, которые, управляя спиновым состоянием ион-радикальных пар, влияют на синтез АТФ [343]. Исследования подтверждают существование механизма ядерного спинового катализа в клетках живого организма [344].

В настоящее время есть много данных о том, что ЭМП нарушают иммунную функцию вследствие инициации различных аллергических и воспалительных реакций, а также воздействия на процессы восстановления тканей. В результате этого увеличивается риск появления различных заболеваний, в том числе рака. Исследования также показывают другие патогенные воздействия ЭМП, например, повреждение ДНК, неврологические эффекты и т.д. [345].

XXI. Понятие “поле”

В физике поле – физический объект, классически описываемый математическим скалярным, векторным, тензорным, спинорным полем (или некоторой совокупностью таких математических полей), подчиняющимся динамическим уравнениям [59]. Другими словами, физическое поле представляется некоторой динамической физической величиной (называемой полевой переменной), определённой во всех точках пространства (и принимающей, вообще говоря, разные значения в разных точках пространства, к тому же меняющейся со временем. В современном изложении это обычно выглядит как поле на (в) пространстве-времени; таким образом, зависимость полевой переменной от времени рассматривается почти равноправно с зависимостью от пространственных координат.

В зависимости от математического вида этой величины различают скалярные, векторные, тензорные и спинорные поля. Среди физических полей организма человека – ЭМП является наиболее изученным.

Электромагнитное поле (рис. 16) – фундаментальное физическое поле, взаимодействующее с электрически заряженными телами, а также с телами, имеющими собственные

дипольные и мультипольные электрические и магнитные моменты. Представляет собой совокупность электрического и магнитного полей, которые могут, при определённых условиях, порождать друг друга, а по сути являются одной сущностью, формализуемой через тензор электромагнитного поля.

Электрическое поле – одна из двух компонент электромагнитного поля, представляющая собой векторное поле, существующее вокруг тел или частиц, обладающих электрическим зарядом, а также возникающее при изменении магнитного поля (например, в электромагнитных волнах). Электрическое поле непосредственно невидимо, но может быть обнаружено благодаря его силовому воздействию на заряженные тела.

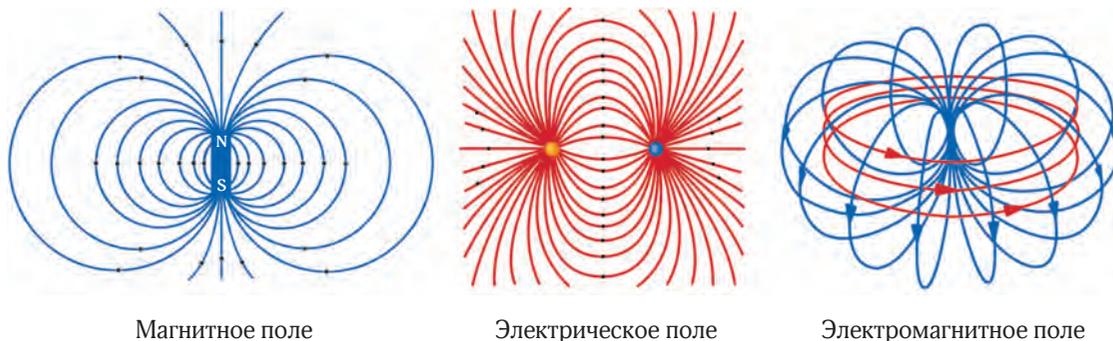
Электростатический потенциал – скалярная энергетическая характеристика электростатического поля, характеризующая потенциальную энергию, которой обладает единичный положительный пробный заряд, помещённый в данную точку поля. Его единицей измерения в Международной системе единиц (СИ) является вольт.

Электрический заряд (количество электричества) – это физическая скалярная величина, определяющая способность тел быть источником электромагнитных полей и принимать участие в электромагнитном взаимодействии. Единица измерения электрического заряда в Международной системе единиц (СИ) – кулон.

Электрический дипольный момент – векторная физическая величина электрического поля, создаваемого системой заряженных частиц. Она характеризует это поле наравне с суммарным их зарядом и их распределением. Считается, что эта величина является главной характеристикой конфигурации зарядов частиц системы после суммарного их заряда и её положения (радиуса-вектора).

Магнитное поле – поле, действующее на движущиеся электрические заряды и тела, обладающие магнитным моментом, независимо от состояния их движения. Оно возникает в результате изменения во времени электрического поля. Основной количественной характеристикой магнитного поля является **вектор магнитной индукции**.

Магнитный момент, магнитный дипольный момент – основная величина, характеризующая магнитные свойства вещества. Их источником, согласно классической теории электромагнитных явлений, являются электрические макро- и микроток. Магнитными свойствами обладают элементарные частицы, атомные ядра, электронные оболочки атомов и молекул. Магнитный момент элементарных частиц (электронов, протонов, нейтронов и др. частиц) обусловлен наличием у них соб-



Магнитное поле

Электрическое поле

Электромагнитное поле

Рис. 16. Графическое представление электромагнитного поля силовыми линиями

ственного механического момента – спина (< англ. *spin* – вращение, вращаться).

Электромагнитные волны или **электромагнитное излучение** – распространяющееся в пространстве возмущение (изменение состояния) электромагнитного поля.

XXII. Понятия, имеющие концептуальное значение для формализации представления организма человека как системы

Клиническое мышление изначально должно основываться на системе терминов, которая описывает системную структурно-функциональную организацию организма человека как системы. Система таких терминов изначально формирует основу для:

- 1) уточнения формулировки дефиниций процессов, предметов, событий, феноменов, которые применяются в лексике клинического доктора;
- 2) формирования новых терминов и понятий, которые наделяются специально заданным семантическим потенциалом, когда это обуславливает научная необходимость, соблюдая при этом принцип познания – непротиворечие;
- 3) формирования объективного представления организма человека как системы и соответствующей методологии его познания;
- 4) анализа его системности и системного его анализа;
- 5) адекватного определения его состояния (или формулирования адекватного диагноза), которое детерминирует необходимость формирования соответствующего комплекса профилактических (или лечебных) мероприятий.

Термин (< лат. *terminus* – граница, предел) – слово или сочетание слов, обозначающее специальное понятие, употребляемое в науке, технике, искусстве [6–9].

Понятия – это средство отображения в мышлении единства существенных свойств, связей и отношений предметов или явлений.

Единство определённых процессов и предметов проявляется их взаимосвязями, которые обуславливают соответствующие их свойства и определяют их отношения. Основу взаимосвязей между ними формирует взаимодействие.

Научно-познавательная деятельность доктора должна основываться на принципах:

- 1) **преемственности** – позволяет исследовать действительность, последовательно увеличивая семантический потенциал уже сформированных научных понятий. Дефиниции и термины в данном случае формируются на основании умозаключений и результатов практических опытов;
- 2) **непротиворечия** – предполагает создание новых терминов и понятий, наделённых специально заданным семантическим потенциалом. Это даёт возможность выдвигать новые гипотезы, но в тех же рамках существующих концепций;
- 3) **комплементарности** – даёт возможность взаимодействия нескольких научных дисциплин для решения одной комплексной задачи. Благодаря этому принципу возникли психофизиология, биофизика, биохимия и др.;

- 4) **взаимодополняемости** – объединение и эффективное дополнение всех существующих принципов всестороннего исследования объективной реальности, что создаёт условия взаимного обогащения и развития концепций каждой конкретной научной дисциплины.

Терминами, имеющими наиболее важное концептуальное значение для клинического мышления, являются: “среда”, “система”, “организм человека”, “иерархичность”, “упорядоченность”, “организация”, “структура”, “уровень организации”, “пространство”, “среда”, “связь”, “отношение”, “взаимодействие”, “причина”, “условие”, “время”.

Концепция (< лат. *conceptio* – понимание, система) – 1) определённый способ понимания, трактовки каких-либо идей; 2) основная точка зрения, руководящая идея, ведущий замысел, конструктивный принцип различных видов деятельности.

Формальный аппарат теории систем, синергетики и термодинамики даёт возможность для формулирования понятия **“организм человека”**. С их точки зрения, он представляет собой открытую, нелинейную, самоорганизующуюся, колебательную, саморегулирующуюся, самообучающуюся, динамическую, перманентно развивающуюся систему, которая существует в неразрывной связи и постоянном взаимодействии с окружающей средой [20]. “Организм без внешней среды, поддерживающей его существование, невозможен; поэтому в научное определение организма должна входить и среда, влияющая на него” [346].

Заметим, что общепризнанным считается: самоорганизация организма человека осуществляется аутохтонными, аутостохастическими, системно организованными, перманентными, векторными, целенаправленными, согласованными, последовательными, каскадными, цепными и разветвлёнными процессами его жизнедеятельности.

На основе формального аппарата теории систем авторами этой статьи была сформулирована дефиниция феномена **“боль”**: **“Боль** – это актуализированное в сознании психо-неврологическими механизмами проявление (симптом) реакции или определённого состояния системной структурно-функциональной организации организма человека, которое детерминируется транзиторным, локальным или локально сформированным патогенным изменением морфофункционального его гомеостатизиса” [347].

Данная дефиниция организма человека даёт основу для формулирования понятия феномена **“здоровье”**: **“Здоровье** – это психофизиологическое состояние организма человека, которое детерминируется определённой формой системной структурно-функциональной его организации с соответствующими показателями её системных свойств: устойчивостью (резистентностью), надёжностью, адаптивностью”.

В данном случае: **“устойчивость”** – способность организма человека сохранять текущее состояние при воздействиях на него внешних раздражителей; **“надёжность”** – это способность выполнять присущие организму человека и его структурным элементам функции в определённом диапазоне соответствующих условий”.

Форма (лат. *forma*, гр. *μορφή*) – 1) внешнее выражение чего-либо, обусловленное определённым содержанием, сущностью; 2) тип, устройство, способ организации чего-либо.

Структурой (< лат. *structūra* – строение, устройство; связь или расположение составных частей) **определяют совокупность устойчивых связей** частей объекта, обеспечивающих его целостность и тождественность самому себе, т.е. сохранение основных свойств при различных внешних и внутренних изменениях.

Связь – философская категория, “выражающая взаимообусловленность существования явлений, разделённых в пространстве и (или) во времени” [348], а также сами “отношения между объектами, проявляющиеся в том, что состояния или свойства любого из них меняются при изменении состояния и свойств других” [21]. Она предполагает, что факт наличия (отсутствия) одних объектов есть условие наличия (отсутствия) других [349]. Наличие любой связи ограничивает возможные изменения объекта; в то же время отсутствие связи как таковой между объектами выражает их обоюдную самостоятельность [21]. Исследование многих форм связи начинается с теоретического исследования их общих характеристик сначала на уровне содержания, затем на уровне формы.

Понятие “**взаимодействие**” отражает процессы воздействия объектов (субъектов) друг на друга, их изменения, взаимную обусловленность и порождение одним объектом других. По сути, оно представляет собой разновидность опосредованной или непосредственной, внутренней или внешней связи. Вследствие этого – свойства любого объекта могут проявить себя или быть познанными только во взаимодействии с другими объектами. С философской точки зрения понятие “взаимодействие”, нередко выступая в роли интеграционного фактора, обуславливает объединение отдельных элементов в некий новый вид целостности и, таким образом, имеет непосредственную связь с понятием структуры.

Структура образует пространство, а система отношений, которая отображает координацию сменяющихся друг друга состояний предметов или явлений, образует время.

Координация (< лат. *co(n)* – совместно + *ordinatio* – упорядочение) – взаимосвязь, согласование, приведение в соответствие чего-либо с чем-либо.

Пространство – одна из форм (наряду со временем) существования бесконечно развивающейся материи, характеризующаяся протяжённостью и объёмом. Вне времени и пространства нет движения материи.

Время – форма протекания физических и психических процессов, усло-

вие возможности изменения [21]. Физическая модель, дополняющая пространство равноправным временным измерением, создаёт **теоретико-физическую конструкцию**, которая называется **пространственно-временным континуумом**.

Континуум (< лат. *continuum*) – непрерывное: непрерывность, неразрывность процессов, явлений.

Условие – категория философии, обозначающая отношение предмета к окружающей действительности, явлениям объективной реальности, а также относительно себя и своего внутреннего мира. Предмет выступает как некое обусловленное, а условие – как относительно внешнее предмету многообразие объективного мира. Условие следует отличать от понятия причины, так как, в отличие от причины, непосредственно порождающей то или иное явление или процесс, условие характеризует ту среду, в которой последние возникают, существуют и развиваются.

Процесс (< лат. *processus* – течение, ход) – взаимодействие физических или химических, в более широком смысле – всевозможных сил и факторов, постоянно выражающееся в каком-нибудь явлении.

Процессы осуществляются в определённой среде, характеристика которой отражается понятием “**условие**”. Условия среды определяют качество и динамику процессов взаимодействия предметов, которые в ней происходят. Вследствие этого среда обуславливает формирование определённой структуры предметов и соответствующие связи и отношения между ними. Объективность этого тезиса подтверждается не только теоретическими заключениями и применением силовых полей метода молекулярной динамики, но и результатами экспериментальных исследований (рис. 17) [350, 351].

Динамика (< гр. *δύναμις* – сила, мощь) – состояние движения, ход развития, изменение какого-либо явления под влиянием действующих на него факторов [3–6].

Диполь – идеализированная система, служащая для приближённого описания поля, создаваемого более сложными системами зарядов, а также для приближённого описания действия внешнего поля на такие системы.

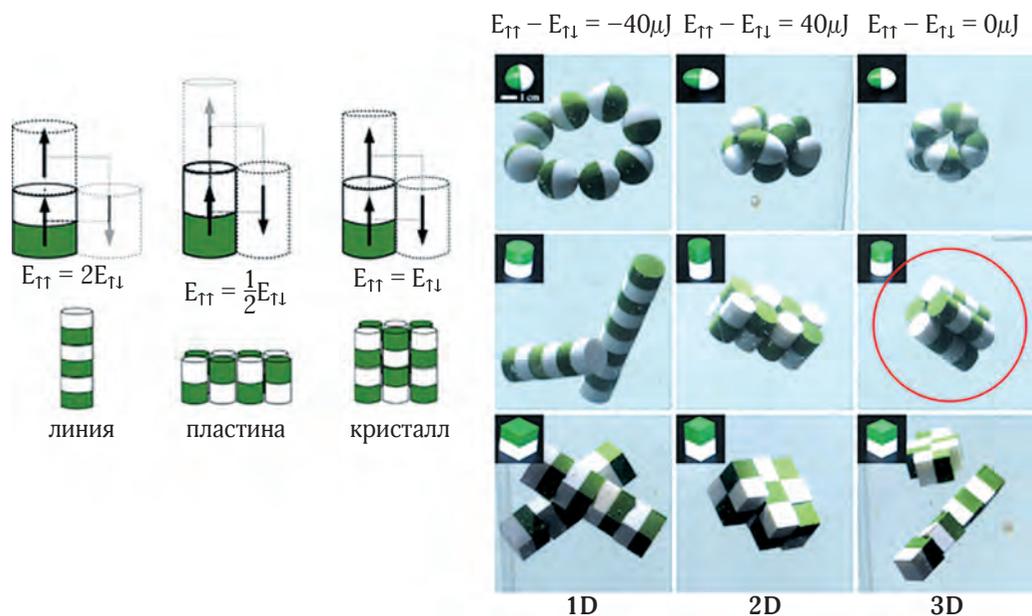


Рис. 17. Схема самосборки диполей в 3D, управляемая внешним магнитным полем, и реконфигурация многокомпонентных надчастиц, которая происходит при изменении его напряжённости (E) [306]

Кардинальным компонентом и фактором любой биологической среды является электромагнитное поле (ЭМП).

Фактор (< лат. *factor* – делающий, производящий) – причина, движущая сила какого-либо процесса, явления, определяющая его характер или отдельные его черты [3–6].

К сожалению, ЭМП как фактор внутренней среды организма человека, интерстициального пространства и внутриклеточной среды, имеющий кардинальное биологическое значение, не замечается или не рассматривается, а во многих случаях просто демонстративно игнорируется как в клинических исследованиях, так и в областях клинической деятельности.

ЭМП организма человека предопределяет процессы самоорганизации в нём, обуславливая направленность и интенсивность физико-химических процессов. Вследствие этого существует взаимосвязь:

- 1) между формами пространственно-временной организации в определённых её частях и структурными организациями соответствующих образований его организма;
- 2) между изменением её формы в течение определённого времени и степени интенсивности происходящих в организме физиологических процессов [1, 352].

Это явление лежит в основе многих современных методов диагностики, например, различные виды томографии (магнитно-резонансная, функциональная магнитно-резонансная, диффузионная спектральная магнитно-резонансная спектроскопия и др.), магнитоэнцефалография, компьютерная энцефалография и др. Также это явление лежит и в основе давно применяемых, например, электроэнцефалография (H. Berger, 1924), электромиография (von H. Piper, 1912) и электрокардиография (W. Einthoven, 1908).

На основании представления о пространственно-временной организации ЭМП организма человека созданы медико-технические средства, осуществляющие неинвазивным способом диагностику и мониторинг (в режиме реального времени) определённых физиологических процессов и явлений, происходящих в организме человека, по электропотенциалам соответствующих зон кожи кистей рук человека (рис. 18).

На основе данной аппаратуры создаётся метод электропульмографии – неинвазивный метод диагностики и мониторинга (в режиме реального времени) нейрореспираторного драйвера при заболеваниях лёгких по пространственно-временной организации электромагнитного поля организма. С точки зрения клинической интерпретации, результаты исследования аналогичны результатам исследования методом пикфлоуметрии. Многочисленные результаты этих исследований указывают на то, что этот метод также даёт возможность определять изменение степени обструкции лёгких (например, при обструктивном бронхите и бронхиальной астме) при применении лекарственных средств и визуализировать результаты исследования в режиме реального времени (рис. 19).

Заключение

Клинические доктора должны иметь представление о системной структурно-функциональной организации организма человека, для того чтобы определять, какие её изменения имеют патогенный характер и какие процессы лежат в их основе. Только знание этого может формировать основу корректного комплекса лечебных мероприятий с адекватным механизмом действия. Применяя различные лечебные средства, способы и методы доктора должны знать не “как это работает”, а “почему это работает”.

Процесс познания, уникальность личностей пациентов и состояния их организма в соответствующем интервале времени обуславливают необходимость для докторов перманентно развивать свою понятийную форму мышления.

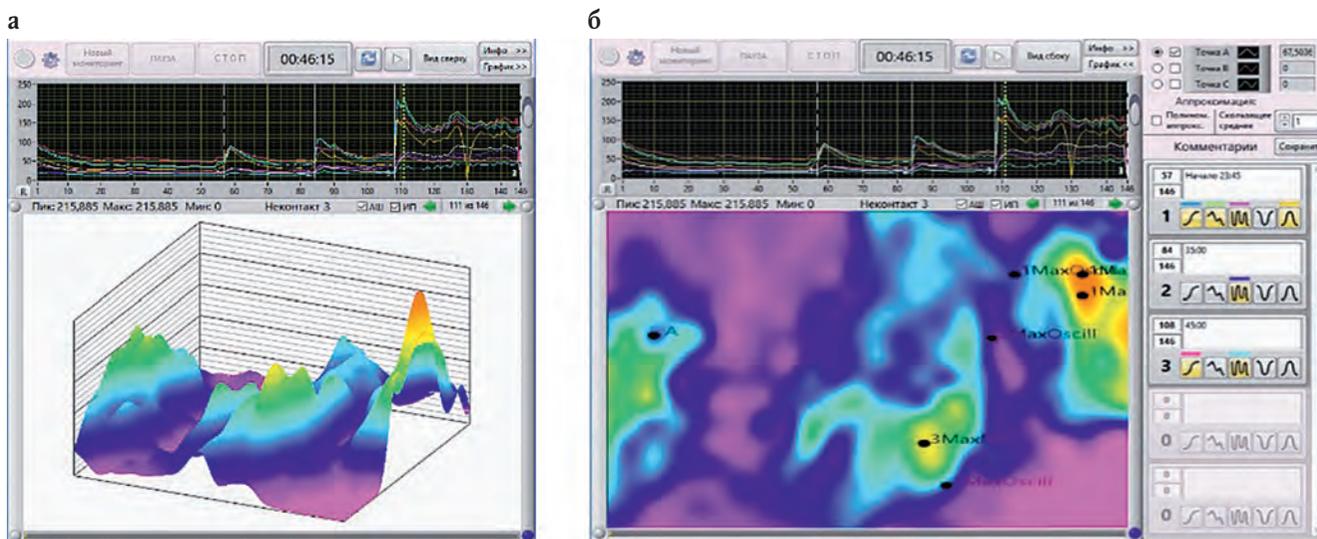


Рис. 18. Визуализация топографии (а) и изменения величины (б) электропотенциалов 384-х точек соответствующих участков кожи кисти

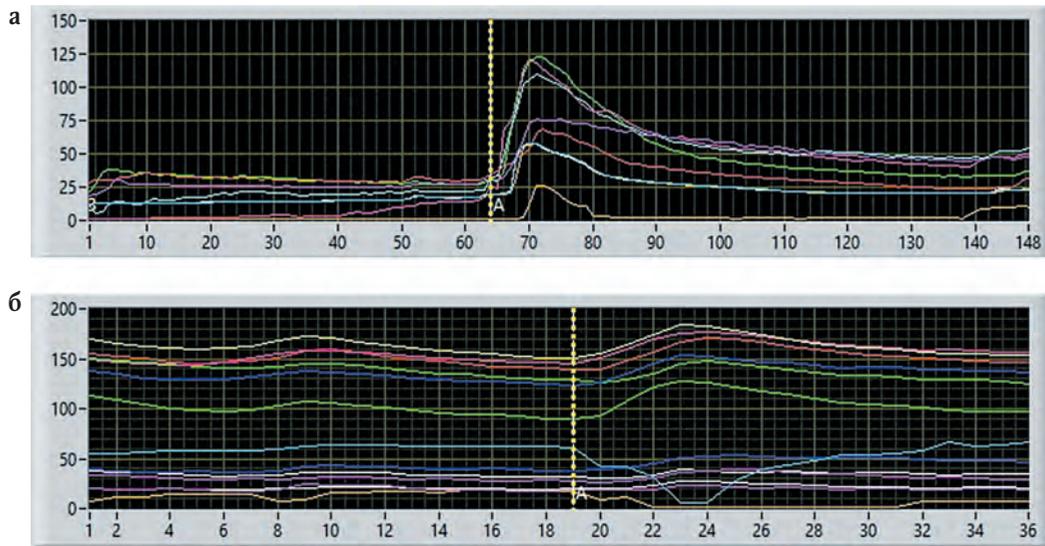


Рис. 19. Графики динамики изменения величины электропотенциалов точек на коже кисти, которая коррелирует с динамикой процесса спокойного, глубокого вдоха: а) у здорового человека; б) у человека с установленным диагнозом: Бронхиальная астма. Вертикальная линия, отмеченная буквой А, – начало вдоха. Интервал времени между регистрацией электропотенциала – 0,5 сек.

References

- Poberezhny VI, Katilov AV, Marchuk AV, Shvydyuk OS, Pertrik IYu., Logvinov A S On the basis of the formalization of clinical thinking. The main concepts of conceptual significance. *Pain Medicine / Medicine Pain*, 2019;4(2):5–41.
- Rubinstein SL Being and consciousness. Petersburg: Peter, 2003:120.
- Chupakhina IYa, Brotsky IN: Formal logic. Leningrad: Leningrad University, 1977:4–357.
- Leontiev AN Thinking. *Philosophical Encyclopedia: in 5 volumes: Soviet Encyclopedia*, 1964;3:514–519.
- Vygotsky LS Psychological systems, collected works in 6 Vol. Pedagogic, Moscow, 1982.
- Dictionary of foreign words: 13th ed., Stereotype: C48 Rus. Yaz., 1986:608.
- Ozhegov SI, Shvedova NY Explanatory dictionary of the Russian language: 80000 words and phraseological expressions. enlarged. Azbukovnik, 1997:94.
- Britannica IE Encyclopædia Britannica. Encyclopaedia Britannica, Incorporated 1997.
- Zenovich ES, Dictionary of foreign words and expressions. LLC "Agency", KRPA "Olimp": LLC "Publishing house AST", 2002:778.
- Vygotsky LS Thinking and speech. Collected works: in 6 volumes / Ch. ed. Zaporozhets AV Pedagogy, 1982;2:103–104.
- Vygotsky LS Pedagogy of a teenager. Pedagogy, 1982;4:89.
- Rozin VM Thinking: essence and development: concepts of thinking, the role of the thinking person, the cycles of development of thinking. Lenand, 2015:368.
- Leontiev AN, Lectures on general psychology. Sense, 2000:511.
- Ilyenkov EV Philosophy and culture. Politizdat, 1991:464.
- World Health Organization. The Preamble of the Constitution of the World Health Organization: Basic Documents, Forty-fifth edition, Supplement, October, 2006.
- Merskey H Taxonomy and Classification of Chronic Pain Syndromes. *Practical Management of Pain* [Internet]. Elsevier; 2014;13–18.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-08340-9.00002-5>
- Frolova IT, *Philosophical Dictionary: 7th ed., Revised. and additional: Moscow: Republic*, 2001:719.
- Konstantinova FV, *Philosophical Encyclopedia. Soviet Encyclopedia*, 1962;2:592
- Frolova IT, *Philosophical Dictionary. Politizdat*, 1981:445.
- Poberezhny VI, Marchuk AV The applied value of the formalization of the definition of "pain" based on a functional systems approach. A brief presentation of the general theory of systems and its figurative-conceptual apparatus. Scheme of the pathogenesis of the phenomenon of "pain". *Pain Medicine / Medicine of Pain*, 2016;2:7–26.
- A new philosophical encyclopedia: in four volumes, 2nd ed., Rev. and add. / Institute of Philosophy of the Russian Academy of Sciences: Thought, 2010;2:816
- Blauberg IV, Sadovsky VN, Yudin EG, A systems approach in modern science. *Problems of the methodology of system research: Thought*, 1970:7–48.
- Blauberg IV, Sadovsky VN, Yudin EG The philosophical principle of systemicity and a systems approach. *Questions of Philosophy*, 1978;8:39–52.
- Sadovsky VN The foundations of the general theory of systems. *Logical and methodological analysis. Nauka*, 1974:280.
- Yudin EG *Methodology of science. Consistency. Activity. Editorial URSS*, 1997:440.
- Bertalanffy L von. *General System Theory: Foundations, Development, Applications: George Braziller Inc.*, 1968:289.
- Hall AD, Fagin RE Definition of the concept of a system. *Studies in the general theory of systems. Collection of translations from Polish and English: Progress*, 1969:252–286.
- Bertalanffy L von. *General systems theory: "Deutsche Universitätszeitung"*, 1957;5(6):9.
- Hall AD, Fagin RE Definition of the concept of a system. *Studies in the general theory of systems. Collection of translations from Polish and English: Progress*, 1969:252–286.
- Blauberg IV, Sadovsky VN, Yudin EG *System approach in modern science. Problems of the methodology of system research: Thought*, 1970:7–48.
- Blauberg IV, Yudin EG The formation and essence of the systems approach: *SCIENCE*, 1973:267.
- Uyomov AI *Systems approach and general theory of systems. Thought*, 1978:272.
- Malinovskiy AA *Tektotologiya. Theory of Systems. The Theoretical Biology. Editorial URSS*, 2000:448.
- Ashby WR *Principles of the Self-Organizing Dynamic System J of General Psychology*, 1947;37:125–128.
- Haken G *Synergetics. Mir*, 1980:406.
- Loskutov A Yu., Mikhailov A S *Introduction to synergetics: Nauka*, 1990.
- H Haken, G Schiepek (Hrsg) *Synergetik in der Psychologie. Psychotherapeut [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2007 Jul 21;52(5):390–6. Available from: https://doi.org/10.1007/s00278-007-0556-8*
- Landsberg GS – *Elementary textbook of physics. 13th ed. : FIZMATLIT*, 2003;3:41–44.
- Prokhorov AM, *Great Encyclopedic Dictionary. Soviet Encyclopedia*, 1993:1632
- Thomson W *Mathematical and Physical Papers; 1, 1882, Article "Ther-*

- mo-electric Currents" 1854:232.
41. Thermodynamics. Basic concepts. Terminology. Letter designations of quantities / Resp. ed. II Novikov: Academy of Sciences of the USSR Scientific and Technical Committee terminology. Collection of Definitions. 103. Nauka, 1984;6:40.
 42. Prigogine I, Condepudi D Modern thermodynamics. From heat engines to dissipative structures. Mir, 2002:461.
 43. GOST R 57700. 4–2017. Numerical simulation of physical processes. Terms and definitions in the field of continuum mechanics: hydromechanics, gas dynamics. Standartinform, 2018:32.
 44. Physics. Big Encyclopedic Dictionary / Ch. ed. AMProkhorov: Big Russian Encyclopedia, 1998;944
 45. The course of physical chemistry. 2nd ed. / Under the total. ed. ME AND Gerasimova: Chemistry, 1970:92.
 46. Rem GD, Technical thermodynamics: Mir, 1977:519.
 47. Haywood R Thermodynamics of equilibrium processes. A guide for engineers and scientists: Mir, 1983:493.
 48. Khachkuruzov GA Fundamentals of general and chemical thermodynamics: Higher School, 1979:268.
 49. Atkins P, de Paula J Physical chemistry. In 3 parts. Part 1. Equilibrium thermodynamics: Mir, 2007:495.
 50. 50. International Electrotechnical Dictionary. Part 113. Physics in Electrical Engineering IEC 60050–113: 2011:17.
 51. Storotkin AV, Thermodynamics of heterogeneous systems. Parts 1 and 2. Publishing house Leningra. University, 1967:448.
 52. Glazov VM Fundamentals of physical chemistry: M: Higher school, 1981:456.
 53. Kubo R Thermodynamics: Мир, 1970:304.
 54. Isaev SI Course of chemical thermodynamics. 2nd ed: Higher school, 1986:272.
 55. Munster A Chemical thermodynamics / Per. with him. under. ed. ME AND Gerasimova: Mir, 1971:296
 56. Bazarov I Thermodynamics: 5th ed: Pb.: Doe, 2010:384
 57. Voronin GF The basics of thermodynamics: Publishing House of Moscow University, 1987:192
 58. Seleznev YuA Fundamentals of elementary physics. 4th ed., Revised: Higher School, 1974:544
 59. Physical encyclopedia: in 5 tons / Ch. ed. AMProkhorov: Soviet Encyclopedia, 1988:1999;(3–5).
 60. Kirillin VA, Sychev VV, Sheindlin AE Technical thermodynamics. 5th ed., Revised. and add: Publishing. House of MPEI, 2008:496
 61. Bazhin NM, Ivanchenko VA, Parmon VN Thermodynamics for chemists: 2nd ed., Revised. and add: Chemistry, 2004:416
 62. Prigogine I Introduction to the thermodynamics of irreversible processes: Publishing house of foreign literature, 1960:128
 63. Haase R Thermodynamics of irreversible processes: Mir, 1967:544
 64. The Great Russian Encyclopedia: Moscow, 2017;33:126.
 65. Onsager L Reciprocal Relations in Irreversible Processes I Physical Review [Internet]. American Physical Society (APS); 1931 Feb 15;37(4):405–26. Available from: <https://doi.org/10.1103/physrev.37.405>
 66. Onsager L Reciprocal Relations in Irreversible Processes. II Physical Review [Internet]. American Physical Society (APS); 1931 Dec 15;38(12):2265–79. Available from: <https://doi.org/10.1103/physrev.38.2265>
 67. Poberezhny VI, Marchuk AV, Shvydyuk OS Petrik IYU Fundamentals of the modern theory of the phenomenon of "pain" from the perspective of a systems approach. To questions of its psychological component. The terminology of the systematic approach and a brief presentation of the human body as a system" Pain Medicine / Pain Medicine, 2018;3; 2:6–23.
 68. The new philosophical encyclopedia. In 4 volumes / Scientific Ed. tip: VS Stepin, AA Huseynov, GYu Semigin: M, Thought, 2010;I:666.
 69. Knyazeva EN, Kurdyukov SP The Foundations of Synergetics: Synergetic worldview. t. Petersburg: Publishing Group URSS 2014:256
 70. Migulin V V, Medvedev VI, Mustel E R, Parygin V N Fundamentals of the theory of oscillations. 2nd ed: Nauka, 1988:391
 71. Landsberg GS – Elementary textbook of physics. 13th ed.: FIZMATLIT, 2003;3:41–44.
 72. The Great Soviet Encyclopedia. 3rd ed. / Ch. ed. AMProkhorov: Great owl. Encyclopedia, 1971;5:7:640
 73. Bertalanffy L von. The biological world view: Bern, 1949.
 74. Bertalanffy L von. Theoretical biology. 2 vol. Berlin, 1932–1942;2. 1951;I:5.
 75. Bernstein NA On the construction of movements: M, 1947.
 76. Poberezhny VI, Marchuk AV To the issues of the "pain" phenomenon. Formulation of the definition of "pain" based on a systematic approach. Pain Medicine / Medicine Pain, 2016;1;1:7–20.
 77. Sudakova KV – Fundamentals of the physiology of functional systems: Medicine, 1983:272
 78. Sudakova KV – The functional systems of the body. Leadership: Medicine, 1987:432
 79. Sudakova KV – Normal physiology: The course of the physiology of functional systems: Medical News Agency, 1999:718
 80. St. Gyordi A Introduction to submolecular biology: M, 1964:22.
 81. Bauer E Theoretical biology: M, State. ed. honey. literature, 1936.
 82. Schuster G Deterministic chaos: Mir, 1988.
 83. Neymark Yul, LandaS Stochastic and chaotic oscillations: Science, 1987.
 84. Ashby WR Principles of the Self-Organizing Dynamic System J of General Psychol., 1947;37 (2):125–128.
 85. Glandsdorff, Prigogine I Thermodynamic Theory of Structure, Stability and Fluctuations: Wiley – Interscience, London, 1971:306.
 86. Nikolis G, Prigogine I Self-organization in nonequilibrium systems: from dissipative structures to ordering through fluctuations: Mir, 1979:512
 87. Vanag VK Dissipative structures in reaction-diffuse systems. Experiment and theory: RHD, 2008:300
 88. Field RJ, Burger M Oscillations and Traveling Waves in Chemical Systems. 1st ed: Wiley-Interscience, 1985:681
 89. Belousov BP Periodically acting reaction and its mechanism. Collection of abstracts on radiation medicine for 1958: M: Medgiz, 1959:145.
 90. Sinful MT – Belousov BP Periodically acting reaction and its mechanism. Sat: Autowave processes in systems with diffusion: Gorky: Inst. Physics of the Academy of Sciences of the USSR, 1981:287
 91. Jabotinsky AM The periodic course of oxidation of malonic acid in solution (study of the kinetics of the Belousov reaction). Biophysics, 1964;9:306–311.
 92. Jabotinsky AM Concentration fluctuations: Nauka, 1974:179
 93. ZAIKIN AN, ZHABOTINSKY AM Concentration Wave Propagation in Two-dimensional Liquid-phase Self-oscillating System. Nature [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 1970 Feb;225(5232):535–7. Available from: <https://doi.org/10.1038/225535b0>
 94. Gyorgyi L, Turanyi T, Field RJ Mechanistic details of the oscillatory Belousov-Zhabotinskii reaction. The Journal of Physical Chemistry [Internet]. American Chemical Society (ACS); 1990 Sep;94(18):7162–70. Available from: <https://doi.org/10.1021/j100381a039>
 95. Self-assembly Wikipedia, the free Encyclopedia: <http://en.wikipedia.org/wiki/Self-assembly>
 96. Goodilin EA Dictionary of nanotechnology and nanotechnology related terms: Rusnano.
 97. Smith AM, Williams RJ, Tang C, Coppo P, Collins RF, Turner ML, et al. Fmoc-Diphenylalanine Self Assembles to a Hydrogel via a Novel Architecture Based on π - π Interlocked β -Sheets. Advanced Materials [Internet]. Wiley; 2008 Jan 7;20(1):37–41. Available from: <https://doi.org/10.1002/adma.200701221>
 98. Berillo D, Mattiasson B, Galaev IY, Kirsebom H Formation of macro-porous self-assembled hydrogels through cryogelation of Fmoc-Phe-Phe. Journal of Colloid and Interface Science [Internet]. Elsevier BV; 2012 Feb;368(1):226–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2011.11.006>
 99. Godwin RC, Melvin R, Salsbury FR Molecular Dynamics Simulations and Computer-Aided Drug Discovery. Computer-Aided Drug Discovery [Internet]. Springer New York; 2015;1–30. Available from: https://doi.org/10.1007/978-94-007-7653-2_15
 100. Hybrid Computing Clusters To Study Protein Structure, Function And Regulation. Bulletin of the South Ural State University Series "Computational Mathematics and Software Engineering" [Internet]. FSAEIH South Ural State University (National Research University); 2017 Nov;6(4). Available from: <https://doi.org/10.14529/cmse170406>
 101. Allen MP, Tildesley DJ Computer simulation of liquids: New York: Oxford University Press, 1989:385
 102. Haile JMM Molecular Dynamics Simulation: Elementary Methods: Wiley, 1992:489.
 103. Allen MP, Rapaport DJDC The Art of Molecular Dynamics. Simulation: Cambridge: Cambridge University Press, 1996:564
 104. Guvench O, MacKerell AD Comparison of Protein Force Fields for Molecular Dynamics Simulations. Molecular Modeling of Proteins [Internet]. Humana Press; 2008;63–88. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-59745-177-2_4
 105. Vanommeslaeghe K, MacKerell AD CHARMM additive and polarizable force fields for biophysics and computer-aided drug design. Biochimica et Biophysica Acta (BBA): General Subjects [Internet]. Elsevier BV;

- 2015 May;1850(5):861–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.08.004>
106. Maier JA, Martinez C, Kasavajhala K, Wickstrom L, Hauser KE, Simmerling C ff14SB: Improving the Accuracy of Protein Side Chain and Backbone Parameters from ff99SB *Journal of Chemical Theory and Computation* [Internet]. American Chemical Society (ACS); 2015 Jul 23;11(8):3696–713. Available from: <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.5b00255>
 107. Dokumentacija k programnomu obespečeniju AMBER [AMBER Software Manual]. Available at: <http://ambermd.org/doc12/Amber17.pdf>
 108. Weiner SJ, Kollman PA, Case DA, Singh UC, Ghio C, Alagona G, et al. A new force field for molecular mechanical simulation of nucleic acids and proteins. *Journal of the American Chemical Society* [Internet]. American Chemical Society (ACS); 1984 Feb;106(3):765–84. Available from: <https://doi.org/10.1021/ja00315a051>
 109. Weiner SJ, Kollman PA, Nguyen DT, Case DA An all atom force field for simulations of proteins and nucleic acids. *Journal of Computational Chemistry* [Internet]. Wiley; 1986 Apr;7(2):230–52. Available from: <https://doi.org/10.1002/jcc.540070216>
 110. Lin FY, MacKerell AD Jr. Force Fields for Small Molecules *Methods Mol. Biol.*, 2019;2022:21–54.
 111. Bhattarai A, Wang J, Miao Y G Protein Coupled Receptor–Membrane Interactions Depend on the Receptor Activation State. *Journal of Computational Chemistry* [Internet]. Wiley; 2019 Oct 10;41(5):460–71. Available from: <https://doi.org/10.1002/jcc.26082>
 112. Schmidt FK Physicochemical fundamentals of catalysis: Fractal, 2004:9.
 113. Khodakov YuV, Epstein DA, GloriosovA *Inorganic Chemistry: Textbook for Grades 7–8*. 18th ed. Education, 1987:220–222.
 114. Rudenko AP The theory of self-development of open catalytic systems: Publishing House of Moscow State University, 1969:276
 115. Loskutov AYu., Mikhailov AS Fundamentals of the theory of complex systems:M-lzhevsk: Institute for Computer Research, 2007:620
 116. Mikhailov AS, Calenbuhr V From Cells to Societies: Models of Complex Coherent Action:Springer Science & Business Media, 200:299.
 117. Manrubia SC, Mikhailov AS, Zanette DH Emergence of Dynamical Order. *World Scientific Lecture Notes in Complex Systems* [Internet]. WORLD SCIENTIFIC; 2004 Apr; Available from: <https://doi.org/10.1142/5506>
 118. Zanette DH, Arroyo SI Synchronization of a forced self-sustained Duffing oscillator. *The European Physical Journal Special Topics* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2014 Dec;223(13):2807–17. Available from: <https://doi.org/10.1140/epist/e2014-02294-7>
 119. Guotmi A, Cunningham R The effect of the crystal face in catalysis:In the book: Catalysis. Investigation of the surface of the catalyst: IL, 1960, : 74–117.
 120. Tverdislov VA, Yakovenko LV Active media, autowaves and self-organization. From physical and chemical systems to biological and social systems. *Ros. Chem. Zh.*, 2000;44;3:21–32.
 121. Loskutov AYu., Mikhailov AS Introduction to Synergetics. Textbook leadership: Science. Ch. ed. Phys.-Math. lit., 1990:272
 122. Hodgkin AL, Huxley AF A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of Physiology* [Internet]. Wiley; 1952 Aug 28;117(4):500–44. Available from: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004764>
 123. Gorelova NA, Bure? J Spiral waves of spreading depression in the isolated chicken retina. *Journal of Neurobiology* [Internet]. Wiley; 1983 Sep;14(5):353–63. Available from: <https://doi.org/10.1002/neu.480140503>
 124. Noble D A modification of the Hodgkin-Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pacemaker potentials. *The Journal of Physiology* [Internet]. Wiley; 1962 Feb 1;160(2):317–52. Available from: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1962.sp006849>
 125. GRAY RA, JALIFE J SPIRAL WAVES AND THE HEART *International Journal of Bifurcation and Chaos* [Internet]. World Scientific Pub Co Pte Lt; 1996 Mar;06(03):415–35. Available from: <https://doi.org/10.1142/s0218127496000163>
 126. 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. Cardiol. de Mexico*, 1946, T. XVI, № 3–4:205–265.
 127. Winfree AT, Winfree EM, Seifert H Organizing centers in a cellular excitable medium. *Physica D: Nonlinear Phenomena* [Internet]. Elsevier BV; 1985 Aug;17(1):109–15. Available from: [https://doi.org/10.1016/0167-2789\(85\)90138-1](https://doi.org/10.1016/0167-2789(85)90138-1)
 128. Jenkins A Self-oscillation *ArXiv.org*, 2011:1–17.
 129. Vavilin VA Self-oscillations in liquid-phase chemical systems. *Nature*, 2000: 5.
 130. Rabinovich MI, Trubetskov DI Introduction to the theory of oscillations and waves: Nauka, 1984:432
 131. Frova A, Marenzana M Thus spoke Galileo: the great scientist's ideas and their relevance to the present day:Oxford University Press, 2006:133–137.
 132. Drake S, Swerdlow NM, Levere TH *Essays on Galileo and the history and philosophy of science:University of Toronto Press*, 1999:41–42.
 133. Davydov AS The theory of contraction of proteins under their excitation *J Theoretic. Biol.*, 1973;38 (3):559–569.
 134. Gil-Santos E, Ruz JJ, Malvar O, Favero I Lemaître A, Kosaka PM, et al. Optomechanical detection of vibration modes of a single bacterium. *Nature Nanotechnology* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2020 Apr 13;15(6):469–74. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41565-020-0672-y>
 135. Ford LH Estimate of the vibrational frequencies of spherical virus particles *Phys. Rev.*, 2003;67, 051924.
 136. ZininV, Allen JS, Levin VM Mechanical resonances of bacteria cells *Phys. Rev.*, 2005:72, 061907.
 137. Conner JG, Zamorano-Sánchez D, Park JH, Sondermann H, Yildiz FH The ins and outs of cyclic di-GMP signaling in *Vibrio cholerae*. *Current Opinion in Microbiology* [Internet]. Elsevier BV; 2017 Apr;36:20–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.01.002>
 138. Sirotkin S, Mermet A, Bergoin M, Ward V, Van Etten JL Viruses as nanoparticles: Structure versus collective dynamics. *Physical Review E* [Internet]. American Physical Society (APS); 2014 Aug 27;90(2). Available from: <https://doi.org/10.1103/physreve.90.022718>
 139. Hanay MS, Kelber S, Naik AK, Chi D, Hentz S, Bullard EC, et al. Single-protein nanomechanical mass spectrometry in real time. *Nature Nanotechnology* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2012 Aug 26;7(9):602–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/nnano.2012.119>
 140. Alsteens D Chapter on:Microbial Cells Analysis by Atomic Force Microscopy//*Methods in Enzymol.*, 2012;506:3–17.
 141. Longo G, Rio LM, Trampuz A, Dieter G, Bizzini A, Kasas S Antibiotic-induced modifications of the stiffness of bacterial membranes. *Journal of Microbiological Methods* [Internet]. Elsevier BV; 2013 May;93(2):80–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2013.01.022>
 142. Korneeva TV *Explanatory Dictionary of Metrology, Measurement Technology and Quality Management*. Key terms: about 7000 terms: Rus. Yaz., 1990:464
 143. Allain PE, Damiron D, Miyazaki Y, Kaminishi K, Pop FV, Kobayashi D, et al. Color atomic force microscopy: A method to acquire three independent potential parameters to generate a color image. *Applied Physics Letters* [Internet]. AIP Publishing; 2017 Sep 18;111(12):123104. Available from: <https://doi.org/10.1063/1.4991790>
 144. Huber F, Lang HP, Glatz K, Rimoldi D, Meyer E, Gerber C Fast Diagnostics of BRAF Mutations in Biopsies from Malignant Melanoma. *Nano Letters* [Internet]. American Chemical Society (ACS); 2016 Aug 9;16(9):5373–7. Available from: <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.6b01513>
 145. Xu D, Xiao Y-F Listening to the sound of a bacterium *Nat. Nanotechnol.*, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41565-020-0681-x>
 146. Updegrove TB, Ramamurthi KS Geometric protein localization cues in bacterial cells. *Current Opinion in Microbiology* [Internet]. Elsevier BV; 2017 Apr;36:7–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2016.12.001>
 147. Girasole M, Dinarelli S, Boumis G Structure and function in native and pathological erythrocytes: A quantitative view from the nanoscale. *Micron* [Internet]. Elsevier BV; 2012 Dec;43(12):1273–86. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.micron.2012.03.019>
 148. Persat A Bacterial mechanotransduction//*Current Opinion in Microbiol.*, 2017;36:1–6.
 149. Hay S, Scrutton NS Good vibrations in enzyme-catalyzed reactions *Nat. Chemistry*, 2012;4:161–168.
 150. Henzler-Wildman KA, Lei M, Thai V, Kerns SJ, Karplus M, Kern D A hierarchy of timescales in protein dynamics is linked to enzyme catalysis. *Nature* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2007 Nov 18;450(7171):913–6. Available from: <https://doi.org/10.1038/nature06407>
 151. Wang L, Goodey NM, Benkovic SJ, Kohen A Coordinated effects of distal mutations on environmentally coupled tunneling in dihydrofolate reductase. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. Proceedings of the National Academy of Sciences; 2006 Oct 10;103(43):15753–8. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.0606976103>
 152. Hammes-Schiffer S Catalytic Efficiency of Enzymes: A Theoretical Analysis. *Biochemistry* [Internet]. American Chemical Society (ACS); 2012 Dec

- 20;52(12):2012–20. Available from: <https://doi.org/10.1021/bi301515j>
153. Venkitakrishnan RP, Zaborowski E, McElheny D, Benkovic SJ, Dyson HJ, Wright PE Conformational Changes in the Active Site Loops of Dihydrofolate Reductase during the Catalytic Cycle†. *Biochemistry* [Internet]. American Chemical Society (ACS); 2004 Dec;43(51):16046–55. Available from: <https://doi.org/10.1021/bi048119y>
154. Boehr DD, McElheny D, Dyson HJ, Wright PE The Dynamic Energy Landscape of Dihydrofolate Reductase Catalysis. *Science* [Internet]. American Association for the Advancement of Science (AAAS); 2006 Sep 15;313(5793):1638–42. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.1130258>
155. Boehr DD, McElheny D, Dyson HJ, Wright PE Millisecond timescale fluctuations in dihydrofolate reductase are exquisitely sensitive to the bound ligands. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. Proceedings of the National Academy of Sciences; 2010 Jan 8;107(4):1373–8. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.0914163107>
156. Agarwal PK, Doucet N, Chennubhotla C, Ramanathan A, Narayanan C Conformational Sub-states and Populations in Enzyme Catalysis. *Computational Approaches for Studying Enzyme Mechanism Part B* [Internet]. Elsevier; 2016;273–97. Available from: <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2016.05.023>
157. Adamczyk AJ, Cao J, Kamerlin SCL, Warshel A Catalysis by dihydrofolate reductase and other enzymes arises from electrostatic preorganization: conformational motions. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. Proceedings of the National Academy of Sciences; 2011 Aug 10;108(34):14115–20. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.1111252108>
158. Nelson DL, Cox M Lehninger Principles of Biochemistry. 4th Ed:WH Freeman, 2004:1100.
159. Krauss G *Biochemistry of Signal Transduction and Regulation*. 5th, Completely Revised Edition:Wiley-VCH, 2014:844.
160. Poberezhny VI, Shvydyuk OS, Prokhorov DD Theoretical representations of the molecular-cell hierarchical level of the systemic structural and functional organization of the human body. Its applied value. *Pain Medicine / Medicine of Pain*, 2016;1;2:50–58.
161. Stout T, Foster P, Matthews D High-Throughput Structural Biology in Drug Discovery: Protein Kinases. *Current Pharmaceutical Design* [Internet]. Bentham Science Publishers Ltd.; 2004 Apr 1;10(10):1069–82. Available from: <https://doi.org/10.2174/1381612043452695>
162. Talking glossary of genetic terms: genome:National Human Genome Research Institute.
163. Filmore D It's a GPCR world MDD, 2004, V 7 (11):24–28.
164. Katritch V, Cherezov V, Stevens RC Diversity and modularity of G protein-coupled receptor structures. *Trends in Pharmacological Sciences* [Internet]. Elsevier BV; 2012 Jan;33(1):17–27. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2011.09.003>
165. Unal H, Karnik SS Domain coupling in GPCRs: the engine for induced conformational changes. *Trends in Pharmacological Sciences* [Internet]. Elsevier BV; 2012 Feb;33(2):79–88. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2011.09.007>
166. Syrovatkina V, Alegre KO, Dey R, Huang X-Y Regulation, Signaling, and Physiological Functions of G-Proteins. *Journal of Molecular Biology* [Internet]. Elsevier BV; 2016 Sep;428(19):3850–68. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2016.08.002>
167. Handy LN, Yao J, Wollman R Signal Transduction at the Single-Cell Level: Approaches to Study the Dynamic Nature of Signaling Networks. *Journal of Molecular Biology* [Internet]. Elsevier BV; 2016 Sep;428(19):3669–82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2016.07.009>
168. Bjarnadóttir TK, Gloriam DE, Hellstrand SH, Kristiansson H, Fredriksson R, Schiöth HB Comprehensive repertoire and phylogenetic analysis of the G protein-coupled receptors in human and mouse. *Genomics* [Internet]. Elsevier BV; 2006 Sep;88(3):263–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2006.04.001>
169. ALDERTON WK, COOPER CE, KNOWLES RG Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochemical Journal* [Internet]. Portland Press Ltd.; 2001 Jul 25;357(3):593–615. Available from: <https://doi.org/10.1042/bj3570593>
170. Berridge MJ, Lipp P, Bootman MD The versatility and universality of calcium signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2000 Oct;1(1):11–21. Available from: <https://doi.org/10.1038/35036035>
171. Shkryl VM Intracellular calcium fluxes in excitable cells. *Neurophysiol./Neurophysiol.*, 2017;49;5:424–433.
172. Rooney TA, Sass EJ, Thomas AP Agonist-induced cytosolic calcium oscillations originate from a specific locus in single hepatocytes *J Biol. Chem.*, 1990;265 (18):10792–10796.
173. Berridge MJ, Irvine RF Inositol phosphates and cell signalling. *Nature* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 1989 Sep;341(6239):197–205. Available from: <https://doi.org/10.1038/341197a0>
174. Jacob R Agonist-stimulated divalent cation entry into single cultured human umbilical vein endothelial cells. *The Journal of Physiology* [Internet]. Wiley; 1990 Feb 1;421(1):55–77. Available from: <https://doi.org/10.1111/jphysiol.1990.sp017933>
175. Avdonin V, Tkachuk VA (1994) Receptors and intracellular calcium: *Science*:29–42.
176. Di Capite J, Ng SW, Parekh AB Decoding of Cytoplasmic Ca²⁺ Oscillations through the Spatial Signature Drives Gene Expression. *Current Biology* [Internet]. Elsevier BV; 2009 May;19(10):853–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.03.063>
177. Kar P, Nelson C, Parekh AB Selective Activation of the Transcription Factor NFAT1 by Calcium Microdomains near Ca²⁺-Release-activated Ca²⁺(CRAC) Channels. *Journal of Biological Chemistry* [Internet]. American Society for Biochemistry & Molecular Biology (ASBMB); 2011 Feb 16;286(17):14795–803. Available from: <https://doi.org/10.1074/jbc.m111.220582>
178. Kar P, Bakowski D, Di Capite J, Nelson C, Parekh AB Different agonists recruit different stromal interaction molecule proteins to support cytoplasmic Ca²⁺ oscillations and gene expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. Proceedings of the National Academy of Sciences; 2012 Apr 16;109(18):6969–74. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.1201204109>
179. Hajnóczky G, Robb-Gaspers LD, Seitz MB, Thomas AP Decoding of cytosolic calcium oscillations in the mitochondria. *Cell* [Internet]. Elsevier BV; 1995 Aug;82(3):415–24. Available from: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90430-1](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90430-1)
180. Robb-Gaspers LD Integrating cytosolic calcium signals into mitochondrial metabolic responses. *The EMBO Journal* [Internet]. Wiley; 1998 Sep 1;17(17):4987–5000. Available from: <https://doi.org/10.1093/emboj/17.17.4987>
181. Robb-Gaspers LD, Rutter GA, Burnett P, Hajnóczky G, Denton RM, Thomas AP Coupling between cytosolic and mitochondrial calcium oscillations: role in the regulation of hepatic metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA):Bioenergetics* [Internet]. Elsevier BV; 1998 Aug;1366(1–2):17–32. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0005-2728\(98\)00118-2](https://doi.org/10.1016/s0005-2728(98)00118-2)
182. Samanta K, Parekh AB Spatial Ca²⁺-profiling: decrypting the universal cytosolic Ca²⁺-oscillation. *The Journal of Physiology* [Internet]. Wiley; 2016 Dec 30;595(10):3053–62. Available from: <https://doi.org/10.1113/jp272860>
183. Kar P, Parekh AB Distinct Spatial Ca²⁺ Signatures Selectively Activate Different NFAT Transcription Factor Isoforms. *Molecular Cell* [Internet]. Elsevier BV; 2015 Apr;58(2):232–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.02.027>
184. Rizzuto R, Brini M, Murgia M, Pozzan T Microdomains with high Ca²⁺ close to IP₃-sensitive channels that are sensed by neighboring mitochondria. *Science* [Internet]. American Association for the Advancement of Science (AAAS); 1993 Oct 29;262(5134):744–7. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.8235595>
185. Rizzuto R Close Contacts with the Endoplasmic Reticulum as Determinants of Mitochondrial Ca²⁺ Responses. *Science* [Internet]. American Association for the Advancement of Science (AAAS); 1998 Jun 12;280(5370):1763–6. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.280.5370.1763>
186. Moreau B, Nelson C, Parekh AB Biphasic Regulation of Mitochondrial Ca²⁺ Uptake by Cytosolic Ca²⁺ Concentration. *Current Biology* [Internet]. Elsevier BV; 2006 Aug;16(16):1672–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.06.059>
187. De Stefani D, Raffaello A, Teardo E, Szabó R A forty-kilodalton protein of the inner membrane is the mitochondrial calcium uniporter. *Nature* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2011 Jun 19;476(7360):336–40. Available from: <https://doi.org/10.1038/nature10230>
188. Baughman JM, Perocchi F, Girgis HS, Plovanich M, Belcher-Timme CA, Sancak Y, et al. Integrative genomics identifies MCU as an essential component of the mitochondrial calcium uniporter. *Nature* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2011 Jun 19;476(7360):341–5. Available from: <https://doi.org/10.1038/nature10234>
189. Samanta K, Douglas S, Parekh AB Mitochondrial Calcium Uniporter MCU Supports Cytoplasmic Ca²⁺ Oscillations, Store-Operated Ca²⁺ Entry and

- Ca²⁺-Dependent Gene Expression in Response to Receptor Stimulation. Currie K, editor. PLoS ONE [Internet]. Public Library of Science (PLoS); 2014 Jul 8;9(7):e101188. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101188>
190. Samanta K, Parekh AB Spatial Ca²⁺-profiling: decrypting the universal cytosolic Ca²⁺-oscillation. *The Journal of Physiology* [Internet]. Wiley; 2016 Dec 30;595(10):3053–62. Available from: <https://doi.org/10.1113/jp272860>
 191. Rizzuto R Close Contacts with the Endoplasmic Reticulum as Determinants of Mitochondrial Ca²⁺ Responses. *Science* [Internet]. American Association for the Advancement of Science (AAAS); 1998 Jun 12;280(5370):1763–6. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.280.5370.1763>
 192. De Stefani D, Raffaello A, Teardo E, Szabò IRizzuto R A forty-kilodalton protein of the inner membrane is the mitochondrial calcium uniporter. *Nature* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2011 Jun 19;476(7360):336–40. Available from: <https://doi.org/10.1038/nature10230>
 193. RappE, Berridge MJThe control of transepithelial potential oscillations in the salivary gland of *Calliphora erythrocephala* *J Exp. Biol.*, 1981;93:119–132.
 194. Holl RH, Thorner HO, Mandell GL, Sullivan JA, Sinha YN, Leong DA Spontaneous oscillations of intracellular calcium and growth hormone secretion *J Biol. Chem.*, 1988;263:9682–9685.
 195. Stojilkovic SS, Tabak J, Bertram R Ion Channels and Signaling in the Pituitary Gland. *Endocrine Reviews* [Internet]. The Endocrine Society; 2010 Dec 1;31(6):845–915. Available from: <https://doi.org/10.1210/er.2010-0005>
 196. Lee HC Cyclic ADP-ribose and Nicotinic Acid Adenine Dinucleotide Phosphate (NAADP) as Messengers for Calcium Mobilization. *Journal of Biological Chemistry* [Internet]. American Society for Biochemistry & Molecular Biology (ASBMB); 2012 Jul 20;287(38):31633–40. Available from: <https://doi.org/10.1074/jbc.r112.349464>
 197. Petersen OH Calcium signalling and secretory epithelia. *Cell Calcium* [Internet]. Elsevier BV; 2014 Jun;55(6):282–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2014.01.003>
 198. Zhang X, Gueguinou M, Trebak M Store-Independent Orai Channels Regulated by STIM Calcium Entry Channels in Non-Excitable Cells [Internet]. CRC Press; 2017 Jul 14;197–214. Available from: <https://doi.org/10.1201/9781315152592-11>
 199. Putney JW Store-Operated Calcium Entry: An Historical Overview. *Membrane Dynamics and Calcium Signaling* [Internet]. Springer International Publishing; 2017;205–14. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-55858-5_9
 200. Enomoto M, Nishikawa T, Siddiqui N, Chung S, Ikura M, Stathopoulos PB From Stores to Sinks: Structural Mechanisms of Cytosolic Calcium Regulation. *Membrane Dynamics and Calcium Signaling* [Internet]. Springer International Publishing; 2017;215–51. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-55858-5_10
 201. Kozak JA, Putney JW, editors. Calcium Entry Channels in Non-Excitable Cells. CRC Press; 2017 Jul 14; Available from: <https://doi.org/10.1201/9781315152592>
 202. Shrestha N, Bacsa B, Ong HL, Scheruebel S, Bischof H, Malli R, et al. TRIC-A shapes oscillatory Ca²⁺ signals by interaction with STIM1/Orai1 complexes. Scorrano L, editor. *PLOS Biology* [Internet]. Public Library of Science (PLoS); 2020 Apr 24;18(4):e3000700. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000700>
 203. Wacquier B, Voorsluijs V, Combettes L, Dupont G Coding and decoding of oscillatory Ca²⁺ signals. *Seminars in Cell & Developmental Biology* [Internet]. Elsevier BV; 2019 Oct;94:11–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.01.008>
 204. Lock JT, Smith IF, Parker ISpatial-temporal patterning of Ca²⁺ signals by the subcellular distribution of IP3 and IP3 receptors. *Seminars in Cell & Developmental Biology* [Internet]. Elsevier BV; 2019 Oct;94:3–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.01.012>
 205. Curcica S, Schoberb R, Schindler R, Groschner K TRPC-mediated Ca²⁺ signaling and control of cellular functions *Semin. Cell Dev. Biol.*, 2019;94:28–39.
 206. Kar P, Samanta K, Kramer H, Morris O, Bakowski D, Parekh AB Dynamic Assembly of a Membrane Signaling Complex Enables Selective Activation of NFAT by Orai1. *Current Biology* [Internet]. Elsevier BV; 2014 Jun;24(12):1361–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.04.046>
 207. Smedler E, Uhlén Frequency decoding of calcium oscillations. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA):General Subjects* [Internet]. Elsevier BV; 2014 Mar;1840(3):964–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.11.015>
 208. Shakhidzhanov SS, Balabin FA, Obyednyy SI, Ataullakhanov FI, Sveshnikova AN Calcium oscillations in blood platelets and their possible role in “interpreting” extracellular information by cells. *Uspekhi Fizicheskikh Nauk* [Internet]. Uspekhi Fizicheskikh Nauk (UFN) Journal; 2018 May;189(07):703–19. Available from: <https://doi.org/10.3367/ufnr.2018.05.038335>
 209. Uhlén, Fritz N Biochemistry of calcium oscillations *Biochem. Biophys. Research Communications*, 2010;396 (1):28–32.
 210. Sage SO, Adams DJ, van Breemen C Synchronized oscillations in cytoplasmic free calcium concentration in confluent bradykinin-stimulated bovine pulmonary artery endothelial cell monolayers *J Biol. Chem.*, 1989;264 (1):6–9.
 211. Weissberg PL, Little PJ, Bobik A Spontaneous oscillations in cytoplasmic calcium concentration in vascular smooth muscle. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* [Internet]. American Physiological Society; 1989 May 1;256(5):951–957. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1989.256.5.c951>
 212. Graf P, vom Dahl S, Sies H Sustained oscillations in extracellular calcium concentrations upon hormonal stimulation of perfused rat liver. *Biochemical Journal* [Internet]. Portland Press Ltd.; 1987 Feb 1;241(3):933–6. Available from: <https://doi.org/10.1042/bj2410933>
 213. Jacob R, Merritt JE, Hallam TJ, Rink TJ Repetitive spikes in cytoplasmic calcium evoked by histamine in human endothelial cells. *Nature* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 1988 Sep;335(6185):40–5. Available from: <https://doi.org/10.1038/335040a0>
 214. Crabtree GR, Olson EN NFAT Signaling. *Cell* [Internet]. Elsevier BV; 2002 Apr;109(2):67–S79. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(02\)00699-2](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)00699-2)
 215. Macián F, López-Rodríguez C, Rao A Partners in transcription: NFAT and AP-1. *Oncogene* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2001 Apr;20(19):2476–89. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1204386>
 216. Pan M-G, Xiong Y, Chen F NFAT Gene Family in Inflammation and Cancer. *Current Molecular Medicine* [Internet]. Bentham Science Publishers Ltd.; 2013 Apr 1;13(4):543–54. Available from: <https://doi.org/10.2174/1566524011313040007>
 217. Rao A, Luo C, Hogan PG TRANSCRIPTION FACTORS OF THE NFAT FAMILY: Regulation and Function. *Annual Review of Immunology* [Internet]. Annual Reviews; 1997 Apr;15(1):707–47. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.15.1.707>
 218. de Sompayrac LMHow the immune system works: 6th ed:Wiley-Blackwell, 2019:168
 219. Nguyen T, Di Giovanni S NFAT signaling in neural development and axon growth. *International Journal of Developmental Neuroscience* [Internet]. Wiley; 2007 Nov 17;26(2):141–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2007.10.004>
 220. Berridge MJModule 2: Cell signaling pathways 2 *Cell Signalling Biology*: Portland Press Limited, 2012:130.
 221. Davis RE, Brown KD, Siebenlist U, Staudt LM Constitutive Nuclear Factor κ B Activity Required for Survival of Activated B Cell–like Diffuse Large B Cell Lymphoma Cells. *Journal of Experimental Medicine* [Internet]. Rockefeller University Press; 2001 Dec 17;194(12):1861–74. Available from: <https://doi.org/10.1084/jem.194.12.1861>
 222. Yamauchi T Neuronal Ca²⁺/Calmodulin-Dependent Protein Kinase II—Discovery, Progress in a Quarter of a Century, and Perspective: Implication for Learning and Memory. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* [Internet]. Pharmaceutical Society of Japan; 2005;28(8):1342–54. Available from: <https://doi.org/10.1248/bpb.28.1342>
 223. ANDERSON M Calmodulin kinase signaling in heart: an intriguing candidate target for therapy of myocardial dysfunction and arrhythmias. *Pharmacology & Therapeutics* [Internet]. Elsevier BV; 2005 Apr;106(1):39–55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2004.11.002>
 224. Fähmann M, Kaufhold M-A Functional partitioning of epithelial protein kinase CaMKII in signal transduction. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA):Molecular Cell Research* [Internet]. Elsevier BV; 2006 Jan;1763(1):101–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2005.11.012>
 225. McGargill MA, Sharp LL, Bui JD, Hedrick SM, Calbo S Active Ca²⁺/Calmodulin-Dependent Protein Kinase II β Impairs Positive Selection of T Cells by Modulating TCR Signaling. *The Journal of Immunology* [Internet].

- The American Association of Immunologists; 2005 Jul 7;175(2):656–64. Available from: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.2.656>
226. Lin MY, Zal T, Ch'en IL, Gascoigne NRJ, Hedrick SM A Pivotal Role for the Multifunctional Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase in T Cells: From Activation to Unresponsiveness. *The Journal of Immunology* [Internet]. The American Association of Immunologists; 2005 Apr 20;174(9):5583–92. Available from: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.9.5583>
227. Swulius MT, Waxham MN Ca²⁺/Calmodulin-dependent Protein Kinases. *Cellular and Molecular Life Sciences* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2008 May 9;65(17):2637–57. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00018-008-8086-2>
228. Carafoli E Calcium signaling: A tale for all seasons. *PNAS USA*, 2002;99(3):1115–1122.
229. Clapham DE Calcium Signaling Cell, 2007;131(6):1047–1058.
230. Parekh AB Decoding cytosolic Ca²⁺ oscillations. *Trends in Biochemical Sciences* [Internet]. Elsevier BV; 2011 Feb;36(2):78–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2010.07.013>
231. Bradshaw R, Dennis E – Handbook of Cell Signaling: 2nd ed.:Acad. Press, 2009:3048.
232. Berridge MJ Module 2: Cell Signalling Pathways 2 Cell Signalling Biology: Portland Press Limited, 2012:130.
233. Campbell R L, Davies L Structure–function relationships in calpains. *Biochem J*, 2012;447(3):335–351.
234. Sorimachi H, Mamitsuka H, Ono Y Understanding the substrate specificity of conventional calpains. *Biological Chemistry* [Internet]. Walter de Gruyter GmbH; 2012 Sep 1;393(9):853–71. Available from: <https://doi.org/10.1515/hsz-2012-0143>
235. D'Orsi B, Bonner H, Tuffy LP, Dussmann H, Woods ICourtney MJ, et al. Calpains Are Downstream Effectors of bax-Dependent Excitotoxic Apoptosis. *Journal of Neuroscience* [Internet]. Society for Neuroscience; 2012 Feb 1;32(5):1847–58. Available from: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2345-11.2012>
236. Ono Y, Sorimachi H Calpains – An elaborate proteolytic system. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA):Proteins and Proteomics* [Internet]. Elsevier BV; 2012 Jan;1824(1):224–36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2011.08.005>
237. Smith MA, Schnellmann RG Calpains, mitochondria, and apoptosis. *Cardiovasc. Res.*, 2012;96(1):32–37.
238. Goll D E, Thompson V F, Li H, Wei W, Cong J The Calpain System. *Physiol. Rev.*, 2003;83(3):731–801.
239. Campbell R L, Davies L Structure–function relationships in calpains. *Biochem J*, 2012;447(3):335–351.
240. Maruyama K, Usami M, Kametani F, Tomita T, Iwatsubo T, Saido TC, et al. Molecular interactions between presenilin and calpain: inhibition of m-calpain protease activity by presenilin-1, 2 and cleavage of presenilin-1 by m-, mu-calpain. *International Journal of Molecular Medicine* [Internet]. Spandidos Publications; 2000 Mar 1; Available from: <https://doi.org/10.3892/ijmm.5.3.269>
241. Popescu BO, Ankarcona M Neurons bearing presenilins: weapons for defense or suicide? *Journal of Cellular and Molecular Medicine* [Internet]. Wiley; 2000 Oct;4(4):249–61. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2000.tb00124.x>
242. Farr C, Berger S Measuring Calpain Activity in Fixed and Living Cells by Flow Cytometry. *Journal of Visualized Experiments* [Internet]. MyJove Corporation; 2010 Jul 8;(41). Available from: <https://doi.org/10.3791/2050>
243. Liu J, Liu MC, Wang KKW Calpain in the CNS: From Synaptic Function to Neurotoxicity. *Science Signaling* [Internet]. American Association for the Advancement of Science (AAAS); 2008 Apr 8;1(14):re1–re1. Available from: <https://doi.org/10.1126/stke.114re1>
244. Sorimachi H, Mamitsuka H, Ono Y Understanding the substrate specificity of conventional calpains. *Biological Chemistry* [Internet]. Walter de Gruyter GmbH; 2012 Sep 1;393(9):853–71. Available from: <https://doi.org/10.1515/hsz-2012-0143>
245. Campbell RL, Davies L Structure–function relationships in calpains. *Biochem J*, 2012;447(3):335–351.
246. Farr C, Berger S Measuring Calpain Activity in Fixed and Living Cells by Flow Cytometry. *Journal of Visualized Experiments* [Internet]. MyJove Corporation; 2010 Jul 8;(41). Available from: <https://doi.org/10.3791/2050>
247. Netti G, Novak SM, Thompson VF, Goll DE Properties of easily releasable myofilaments: are they the first step in myofibrillar protein turnover? *American Journal of Physiology-Cell Physiology* [Internet]. American Physiological Society; 2009 Jun;296(6):1383–C1390. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00022.2009>
248. Starodub NF, Samokhina LM, Koval SN, Snegurskaya IA Calpains: general characteristics and role in various states of the organism. *The Ukrainian Biochemical Journal* [Internet]. National Academy of Sciences of Ukraine (Co. LTD Ukrinformnauka); 2014 Feb 27;86(1):5–20. Available from: <https://doi.org/10.15407/ubj86.01.005>
249. Futagi D, Kitano K Ryanodine-receptor-driven intracellular calcium dynamics underlying spatial association of synaptic plasticity. *Journal of Computational Neuroscience* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2015 Oct 24;39(3):329–47. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10827-015-0579-z>
250. Kostyuk PG, Mironov SL, Tepikin AV, Belan PV Cytoplasmic free Ca in isolated snail neurons as revealed by fluorescent probe fura-2: Mechanisms of Ca recovery after Ca load and Ca release from intracellular stores. *The Journal of Membrane Biology* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 1989 Aug;110(1):11–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/bf01870988>
251. Krutetskaya ZI, Lebedev OE The structural and functional organization of G-proteins and related receptors. *Cytology*, 1992;34;11(12):24–45.
252. Levitsky DO Calcium and biological membranes: Higher School, 1990:127
253. Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K Voltage-Gated Ion Channels and Hereditary Disease. *Physiological Reviews* [Internet]. American Physiological Society; 1999 Jan 10;79(4):1317–72. Available from: <https://doi.org/10.1152/physrev.1999.79.4.1317>
254. Striggow F, Ehrlich BE Ligand-gated calcium channels inside and out. *Current Opinion in Cell Biology* [Internet]. Elsevier BV; 1996 Aug;8(4):490–5. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0955-0674\(96\)80025-1](https://doi.org/10.1016/s0955-0674(96)80025-1)
255. Snutch TP, Leonard JP, Gilbert MM, Lester HA, Davidson N Rat brain expresses a heterogeneous family of calcium channels. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. Proceedings of the National Academy of Sciences; 1990 May 1;87(9):3391–5. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.87.9.3391>
256. Birnbaumer L, Campbell KP, Catterall WA, Harpold MM, Hofmann F, Horne WA, et al. The naming of voltage-gated calcium channels. *Neuron* [Internet]. Elsevier BV; 1994 Sep;13(3):505–6. Available from: [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(94\)90021-3](https://doi.org/10.1016/0896-6273(94)90021-3)
257. Isom L Auxiliary subunits of voltage-gated ion channels. *Neuron* [Internet]. Elsevier BV; 1994 Jun;12(6):1183–94. Available from: [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(94\)90436-7](https://doi.org/10.1016/0896-6273(94)90436-7)
258. Perez-Reyes E, Cribbs LL, Daud A, Lacerda AE, Barclay J, Williamson MP, et al. Molecular characterization of a neuronal low-voltage-activated T-type calcium channel. *Nature* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 1998 Feb;391(6670):896–900. Available from: <https://doi.org/10.1038/36110>
259. Melnikov KN Variety and properties of calcium channels of excitatory membranes. *Psychopharm. and biol. Narcology*, 2006;6;1–2:1139–1155.
260. Herlitze S, Hockerman GH, Scheuer T, Catterall WA Molecular determinants of inactivation and G protein modulation in the intracellular loop connecting domains I and Iof the calcium channel 1A subunit. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. Proceedings of the National Academy of Sciences; 1997 Feb 18;94(4):1512–6. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.94.4.1512>
261. McPhee JC, Ragsdale DS, Scheuer T, Catterall WA A Critical Role for Transmembrane Segment IVS6 of the Sodium Channel α Subunit in Fast Inactivation. *Journal of Biological Chemistry* [Internet]. American Society for Biochemistry & Molecular Biology (ASBMB); 1995 May 19;270(20):12025–34. Available from: <https://doi.org/10.1074/jbc.270.20.12025>
262. Foell JD, Balijepalli RC, Delisle BP, Yunker AMR, Robia SL, Walker JW, et al. Molecular heterogeneity of calcium channel β -subunits in canine and human heart: evidence for differential subcellular localization. *Physiological Genomics* [Internet]. American Physiological Society; 2004 Apr 13;17(2):183–200. Available from: <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00207.2003>
263. Timmermann DB, Lund TM, Belhage B, Schousboe A Localization and pharmacological characterization of voltage dependent calcium channels in cultured neocortical neurons. *International Journal of Developmental Neuroscience* [Internet]. Wiley; 2001 Feb;19(1):1–10. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0736-5748\(00\)00091-5](https://doi.org/10.1016/s0736-5748(00)00091-5)
264. Chad J, Eckert R, Ewald D Kinetics of calcium-dependent inactivation of calcium current in voltage-clamped neurones of *Aplysia californica*. *The Journal of Physiology* [Internet]. Wiley; 1984 Feb 1;347(1):279–300. Available from: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1984.sp015066>
265. Vislobokov AI, Kopylov AG, Bovtushko VG Calcium channels of cell membranes. *Usp. fiziol. Sciences.*, 1995;26;1:93–110.

266. Kostyuk G, Shuba Ya M, Savchenko AN Three types of calcium channels in the membrane of mouse sensory neurons. *Biol. Membranes*, 1987;4:4:366–373.
267. Crest M, Watanabe K, Gola M Two subtypes of C current in identified Helix neurons. *Brain Research* [Internet]. Elsevier BV; 1990 Jun;518(1–2):299–302. Available from: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)90986-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)90986-1)
268. Janis RA, Triggie DJ Drugs acting on calcium channels Calcium channels: their properties, function, and clinical relevance, 1991: 195–249.
269. Timmermann DB, Westenbroek RE, Schousboe A, Catterall WA Distribution of high-voltage-activated calcium channels in cultured α -aminobutyric acidergic neurons and mouse cerebral cortex. *Journal of Neuroscience Research* [Internet]. Wiley; 2001 Dec 13;67(1):48–61. Available from: <https://doi.org/10.1002/jnr.10074>
270. Tsien RW, Lipscombe D, Madison DV, Bley KR, Fox AP Multiple types of neuronal calcium channels and their selective modulation. *Trends in Neurosciences* [Internet]. Elsevier BV; 1988 Jan;11(10):431–8. Available from: [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(88\)90194-4](https://doi.org/10.1016/0166-2236(88)90194-4)
271. Melnikov KN Variety and properties of calcium channels of excitable membranes. *Psychopharm. and Biol. Narcology*, 2006;6:1–2:1139–1155.
272. Ertel EA, Campbell KP, Harpold MM, Hofmann F, Mori Y, Perez-Reyes E, et al. Nomenclature of Voltage-Gated Calcium Channels. *Neuron* [Internet]. Elsevier BV; 2000 Mar;25(3):533–5. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)81057-0](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)81057-0)
273. Ivashkin VT, Minasyan GA, Ugolev AM Theory of functional blocks and problems of clinical medicine. L.: Nauka, 1990:272
274. Sazonov VF Functional classification of membrane ion channels. *Scientific Proceedings of the III Congress of Physiologists of the CIS Medicine-Health*, 2011:72.
275. Gene Family: Ligand gated ion channels: HUGO Gene Nomenclature Committee.
276. Dale, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia A-S, McNamara JO, White LE *Neuroscience*. 4th ed. Sinauer Associates, 2008:156–157:810.
277. Zavodnik I Mitochondria, calcium homeostasis and calcium signaling. *Biomed. Chemistry*, 2016;62:3:311–317.
278. Yelkin Yu E Excitation waves in biological systems and a kinematic approach to their study. In: *Computers and supercomputers in biology*. Moscow-Izhevsk: Institute for Computer Research, 2002:247–273.
279. Elkin Yu E Autowave processes. *Mat. Biol. and bioinform.*, 2006;1:1:27–40.
280. Zhabotinsky AM, Zaikin AN Autowave processes in a distributed chemical system. *Journal of Theoretical Biology* [Internet]. Elsevier BV; 1973 Jul;40(1):45–61. Available from: [https://doi.org/10.1016/0022-5193\(73\)90164-1](https://doi.org/10.1016/0022-5193(73)90164-1)
281. Vasiliev VA, Romanovsky Yu M, Yakhno VG Autowave processes: Nauka, 1987:240
282. Vinogradova MB, Rudenko OV, Sukhorukov AP *Wave theory: a textbook for the physical specialties of universities*: 2nd edition, revised. and add: Nauka, 1990:432
283. Ablowitz M, Sigur H *Solitons and the inverse problem method*: Mir, 1987:480
284. Filippov AT *The Many-Faced Soliton*. Quantum Library. Ed. 2, rev. and add: Nauka, 1990:288
285. Zabusky NJ, Kruskal MD Interaction of “Solitons” in a Collisionless Plasma and the Recurrence of Initial States. *Physical Review Letters* [Internet]. American Physical Society (APS); 1965 Aug 9;15(6):240–3. Available from: <https://doi.org/10.1103/physrevlett.15.240>
286. Lam DL *Introduction to the theory of solitons*: Mir, 1983:294
287. Davydov AS *Solitons in molecular systems*: Kiev: Science. Dumka, 1984:288
288. Russell JS Report of the committee on waves: Report of the 7th Meeting of British Association for the Advancement of Science, John Murray, London, 1838:417–496.
289. Krinsky VI, Mikhailov AS *Autowaves: Knowledge*, 1984:64
290. Mornev OA, Aslanidi OV, Chaylakhyan LM The soliton regime in the FitzHugh-Nagumo system of equations: dynamics of a rotating spiral wave. *DAN*, 1997;353:682–686.
291. *Great Soviet Encyclopedia: in 30 tons / Ch. ed. AM Prokhorov*, 3rd ed: Soviet Encyclopedia, 1969–1978.
292. Shmoilova RA – *General theory of statistics: Textbook*, 3rd edition, revised.: Moscow: Finance and Statistics, 2002:560
293. ALCANTARA F, MONK M Signal Propagation during Aggregation in the Slime Mould *Dictyostelium discoideum*. *Journal of General Microbiology* [Internet]. Microbiology Society; 1974 Dec 1;85(2):321–34. Available from: <https://doi.org/10.1099/00221287-85-2-321>
294. Madore BF, Freedman WL Self-organizing structures. *Am. Sci.*, 1987. V 75:252–259.
295. Noble D A modification of the Hodgkin-Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pacemaker potentials. *The Journal of Physiology* [Internet]. Wiley; 1962 Feb 1;160(2):317–52. Available from: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1962.sp006849>
296. 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. Cardiol. de Mexico*, 1946, T. XVI, № 3–4:205–265.
297. Wiener N, Rosenblut A Conducting pulses in the heart muscle. *Mathematical formulation of the problem of conducting pulses in a network of related excitable elements, in particular in the heart muscle / Cyber. compilation. Issue 3: Publishing. foreign lit.*, 1961:7–56.
298. Ataullakhanov FI, Zarnitsyna VI, Kondratovich AYu., Lobanova ES, Sarbash VI A special class of autowaves — autowaves with a stop — determines the spatial dynamics of blood coagulation. *UFN*, 2002;172;6:671–690.
299. Атауллаханов ФИ, Лобанова ЕС, Морозова ОЛ, Шноль ЭЭ, Ермакова ЕА, Бутылин АА, et al. Сложные режимы распространения возбуждения и самоорганизация в модели свертывания крови. *Uspekhi Fizicheskikh Nauk* [Internet]. Uspekhi Fizicheskikh Nauk (UFN) Journal; 2007;177(1):87. Available from: <https://doi.org/10.3367/ufnr.0177.200701d.0087>
300. Pontryagin LS, Andronov AA, Witt AA On the statistical analysis of dynamical systems. *ZhETF*, 1933;3:165–180.
301. Benzi R, Sutera A, Vulpiani A The mechanism of stochastic resonance. *Journal of Physics A: Mathematical and General* [Internet]. IOP Publishing; 1981 Nov 1;14(11):L453–L457. Available from: <https://doi.org/10.1088/0305-4470/14/11/006>
302. BENZI R, PARISI G, SUTERA A, VULPIANI A Stochastic resonance in climatic change. *Tellus* [Internet]. Informa UK Limited; 1982 Feb;34(1):10–6. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.2153-3490.1982.tb01787.x>
303. Wiesenfeld K, Moss F Stochastic resonance and the benefits of noise: from ice ages to crayfish and SQUIDS. *Nature* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 1995 Jan;373(6509):33–6. Available from: <https://doi.org/10.1038/373033a0>
304. Dykman MI, Luchinsky DG, Mannella R, McClintock PVE, Stein ND, Stocks NG Stochastic resonance in perspective. *Il Nuovo Cimento D* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 1995 Jul;17(7–8):661–83. Available from: <https://doi.org/10.1007/bf02451825>
305. Anischenko VS, Neyman AB, Moss F, Shimansky-Gayer L Stochastic resonance as a noise-induced effect of an increase in the degree of order. *UFN*, 1999;169;1:7–38.
306. Horsthemke W *Noise Induced Transitions*. Springer Series in Synergetics [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 1984;150–60. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-642-70196-2_23
307. Tsimring LS, Pikovsky A Noise-Induced Dynamics in Bistable Systems with Delay. *Physical Review Letters* [Internet]. American Physical Society (APS); 2001 Nov 28;87(25). Available from: <https://doi.org/10.1103/physrevlett.87.250602>
308. Moss F, McClintock V Noise in nonlinear dynamical systems: Theory of noise induced processes in special applications, 1989;2.
309. Pikovsky AS, Kurths J Coherence Resonance in a Noise-Driven Excitable System. *Physical Review Letters* [Internet]. American Physical Society (APS); 1997 Feb 3;78(5):775–8. Available from: <https://doi.org/10.1103/physrevlett.78.775>
310. Neiman A, Saporin PI, Stone L Coherence resonance at noisy precursors of bifurcations in nonlinear dynamical systems. *Physical Review E* [Internet]. American Physical Society (APS); 1997 Jul 1;56(1):270–3. Available from: <https://doi.org/10.1103/physreve.56.270>
311. Postnov DE, Han SK, Yim TG, Sosnovtseva OV Experimental observation of coherence resonance in cascaded excitable systems. *Physical Review E* [Internet]. American Physical Society (APS); 1999 Apr 1;59(4):R3791–R3794. Available from: <https://doi.org/10.1103/physreve.59.r3791>
312. Plekhanov GF – Biological mechanisms and mechanism of action of low-frequency and static electromagnetic fields on living systems.. *Materials of the All-Union Symposium: Tomsk: Publishing house Tom. Unta*, 1984:158
313. Vladimirovsky BM, Kislovsky AD Solar activity and the biosphere. *Knowledge*, 1982:62
314. Kholodov Yu A A man in a magnetic web. *Knowledge*, 1972:144
315. Bingia VN, Savin AV Physical problems of the action of weak magnetic fields on biological systems. *Physic:Uspekhi*, 2003;173;3:265–300.
316. Breus TK, Binh VN, Petrukovich AA Magnetic factor of the solar terrestrial

- relations and its impact on the human body: physical problems and prospects for research. *Uspekhi Fizicheskikh Nauk* [Internet]. *Uspekhi Fizicheskikh Nauk (UFN) Journal*; 2016; 186(5):568–76. Available from: <https://doi.org/10.3367/ufnr.2015.12.037693>
317. Osipenko MA, Mezhevichina LM, Krasts IV, Yashin VA, Novikov VV, Fesenko EE The influence of a “zero” magnetic field on the growth of embryonic cells and early mouse embryos in an in vitro culture. *Biophysics*, 2008;53;4, 705–712.
318. Hardell L, Sage C Biological effects from electromagnetic field exposure and public exposure standards. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [Internet]. Elsevier BV; 2008 Feb;62(2):104–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2007.12.004>
319. Carpenter DO, Sage C Setting Prudent Public Health Policy for Electromagnetic Field Exposures. *Reviews on Environmental Health* [Internet]. Walter de Gruyter GmbH; 2008 Jan;23(2):91–118. Available from: <https://doi.org/10.1515/reveh.2008.23.2.91>
320. Mycielska ME, Djamgoz MBA Cellular mechanisms of direct-current electric field effects: galvanotaxis and metastatic disease. *Journal of Cell Science* [Internet]. The Company of Biologists; 2004 Mar 29;117(9):1631–9. Available from: <https://doi.org/10.1242/jcs.01125>
321. Slack JMW The Spark of Life: Electricity and Regeneration. *Science’s STKE* [Internet]. American Association for the Advancement of Science (AAAS); 2007 Sep 18;2007(405):pe54–pe54. Available from: <https://doi.org/10.1126/stke.405.2007.pe54>
322. Zaporozhan VN, Ponomarenko AI Evidences of regulatory and signaling role of electromagnetic fields in biological objects: review of literature and own studies Proceedings of the 4th WSEAS Int. Conf. on Cellular and Mol. Biology, Bioph. and Bioengin., 2008:43–47.
323. McCaig CD, Song B, Rajnicek AM Electrical dimensions in cell science. *Journal of Cell Science* [Internet]. The Company of Biologists; 2009 Nov 18;122(23):4267–76. Available from: <https://doi.org/10.1242/jcs.023564>
324. Geesink HJH, Meijer DKF Quantum Wave Information of Life Revealed: An Algorithm for Electromagnetic Frequencies that Create Stability of Biological Order. With Implications for Brain Function and Consciousness. *NeuroQuantology* [Internet]. *NeuroQuantology Journal*; 2016 Jan 29;14(1). Available from: <https://doi.org/10.14704/nq.2016.14.1.911>
325. Hammerschlag R, Levin M, McCraty R, Bat N, Ives JA, Lutgendorf SK, et al. Biofield physiology: A Framework for an emerging discipline. *Global Advances in Health and Medicine* [Internet]. SAGE Publications; 2015 Jan;4(1_suppl):gahmj.2015.015. Available from: <https://doi.org/10.7453/gahmj.2015.015.suppl>
326. Zaporozhan VM, Ponomarenko AI Mechanisms of Weak Magnetic Field Influence on Gene Expression: Basics of Physical Epigenetics. *Nauka ta innovacii* [Internet]. National Academy of Sciences of Ukraine (Co. LTD Ukrinformnauka); 2011 Nov 30;7(6):50–69. Available from: <https://doi.org/10.15407/scin7.06.050>
327. Ventura C, Maioli M, Asara Y, Santoni D, Mesirca P, Remondini D, et al. Turning on stem cell cardiogenesis with extremely low frequency magnetic fields. *The FASEB Journal* [Internet]. Wiley; 2004 Oct 26;19(11):155–7. Available from: <https://doi.org/10.1096/fj.04–2695fje>
328. McCaig CD, Rajnicek AM, Song B, Zhao M Controlling Cell Behavior Electrically: Current Views and Future Potential. *Physiological Reviews* [Internet]. American Physiological Society; 2005 Jul;85(3):943–78. Available from: <https://doi.org/10.1152/physrev.00020.2004>
329. Hardell L, Sage C Biological effects from electromagnetic field exposure and public exposure standards. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [Internet]. Elsevier BV; 2008 Feb;62(2):104–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2007.12.004>
330. Kholodova YuA, Abdulina ZMSat scientific Tr. Kyrgyz honey – The magnetic field in medicine: Materials for the symposium: The effect of artificial magnetic fields on biological objects. in-that:Frunze, 1974:172
331. Buchachenko A L, Kuznetsov D A, Berdinsky V L New mechanisms of biological effects of electromagnetic fields. *Biophysics*, 2006;51;3:545–552.
332. Fursa EY Magnetic resonance as a channel of directed transmission of electromagnetic energy in animate nature, 2002. *arXiv:physics/0212030*
333. Simko M Cell Type Specific Redox Status is Responsible for Diverse Electromagnetic Field Effects. *Current Medicinal Chemistry* [Internet]. Bentham Science Publishers Ltd.; 2007 Apr 1;14(10):1141–52. Available from: <https://doi.org/10.2174/092986707780362835>
334. Buchachenko AL, Kuznetsov DA, Berdinsky VL New mechanisms of biological effects of electromagnetic fields. *Biophysics*, 2006;51 : 3:545–552.
335. Dynamic spin chemistry: magnetic controls and spin dynamics of chemical reactions/ Eds. S Nagakura, H Hayashi; Azumi. 1998, Tokyo, New York: Kodansha; Wiley:297
336. McCaig CD, Song B, Rajnicek AM Electrical dimensions in cell science. *Journal of Cell Science* [Internet]. The Company of Biologists; 2009 Nov 18;122(23):4267–76. Available from: <https://doi.org/10.1242/jcs.023564>
337. Zakharov SD On the possible fundamental unity of magnetobiological “resonances”. *Biophysics* [Internet]. Pleiades Publishing Ltd; 2010 Aug;55(4):561–4. Available from: <https://doi.org/10.1134/s000635091004007x338>. Picard M, Jensen A-ML, Sørensen TL-M, Champeil P, Møller JV, Nissen Ca²⁺ versus Mg²⁺ Coordination at the Nucleotide-binding site of the Sarcoplasmic Reticulum Ca²⁺-ATPase. *Journal of Molecular Biology* [Internet]. Elsevier BV; 2007 Apr;368(1):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2007.01.082>
338. Mazon H, Marcillat O, Forest E, Vial C Changes in MM-CK Conformational Mobility upon Formation of the ADP–Mg²⁺–NO³⁻–Creatine Transition State Analogue Complex As Detected by Hydrogen/Deuterium Exchange. *Biochemistry* [Internet]. American Chemical Society (ACS); 2003 Nov;42(46):13596–604. Available from: <https://doi.org/10.1021/bi035208m>
339. Bong SM, Moon JH, Nam KH, Lee KS, Chi YM, Hwang KY Structural studies of human brain-type creatine kinase complexed with the ADP–Mg²⁺–NO³⁻–creatine transition-state analogue complex. *FEBS Letters* [Internet]. Wiley; 2008 Oct 31;582(28):3959–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2008.10.039>
340. Picard M, Jensen A-ML, Sørensen TL-M, Champeil P, Møller JV, Nissen Ca²⁺ versus Mg²⁺ Coordination at the Nucleotide-binding site of the Sarcoplasmic Reticulum Ca²⁺-ATPase. *Journal of Molecular Biology* [Internet]. Elsevier BV; 2007 Apr;368(1):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2007.01.082>
341. Bernstein BE, Michels PAM, Hol WGJ Synergistic effects of substrate-induced conformational changes in phosphoglycerate kinase activation. *Nature* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 1997 Jan;385(6613):275–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/385275a0>
342. Kubala M ATP-binding to P-type ATPases as revealed by biochemical, spectroscopic, and crystallographic experiments. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics* [Internet]. Wiley; 2006 Apr 28;64(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1002/prot.20969>
343. Avdeeva LV, Kolover VK Nuclear spin catalysis in wildlife. *Vestn. Mosk. University. ser. 2:Chemistry*, 2016;57;3:145–153.
344. Johansson O Disturbance of the immune system by electromagnetic fields—A potentially underlying cause for cellular damage and tissue repair reduction which could lead to disease and impairment. *Pathophysiology* [Internet]. Elsevier BV; 2009 Aug;16(2–3):157–77. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2009.03.004>
345. Sechenov IM Selected works: Publishing. USSR Academy of Sciences, 1952;1:533.
346. Poberezhny VI, Marchuk AV, Shvydyuk OS Petrik IYu Fundamentals of modern formalization of the theory of pain from the perspective of a systems approach. The theory of the “phenomenon of pain” (psychological basis). New approaches to the study of this phenomenon. *Pain Medicine / Medicine Pain*, 2017;2:2:7–23.
347. *Philosophical Encyclopedic Dictionary: “Soviet Encyclopedia”*, 1983:840
348. Konstantinova FV – *Philosophical Encyclopedia. T 2: Soviet Encyclopedia*, 1962:104–106:592
349. Abelmann L, Hageman TAG, Löthman PA, Mastrangeli M, Elwenspoek MC Three-dimensional self-assembly using dipolar interaction. *Science Advances* [Internet]. American Association for the Advancement of Science (AAAS); 2020 May;6(19):eaba2007. Available from: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aba2007>
350. Al Harraq A, Lee JG, Bharti B Magnetic field-driven assembly and reconfiguration of multicomponent supraparticles. *Science Advances* [Internet]. American Association for the Advancement of Science (AAAS); 2020 May;6(19):eaba5337. Available from: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aba5337>
351. Poberezhny VI, Prokhorov DD, Shvydyuk OS New approaches to the study of the electromagnetic field of the human body and its internal organs as the basis for creating innovative diagnostic methods. *Pain Medicine / Medicine Pain*, 2016;1;1:7–23.

Основні поняття і фізико-хімічні явища, які мають концептуальне значення для формування системного клінічного мислення і формалізації уявлення про системну структурно-функціональну організацію організму людини

¹Побережний В. І., ²Марчук О. В., ²Катілов О. В., ³Швидюк О. С., ³Логвінов О. С

¹ПП “Медичні інноваційні технології”

²Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

³Вінницький обласний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф

Резюме. З точки зору процесів усвідомлення та узагальнення розрізняють комплексну, логічну і понятійну форми мислення. Понятійна форма є вищим результатом процесу взаємодії мислення і мовлення. Здійснюючи його, людина використовує поняття – логічно оформлені думки, які являють собою засіб відображення в мисленні єдності істотних властивостей, зв'язків і відношень предметів або явищ об'єктивної реальності.

Спеціальні поняття, які використовуються в науці і техніці, називаються термінами. Вони виконують функцію відповідного, спеціального, точного позначення предметів і явищ, їх властивостей і взаємодій. Таким чином, наукове знання є об'єктивним відображенням матеріальної дійсності у нашій свідомості. Певна сукупність термінів формує термінологічну систему, яка лежить в основі відповідної області наукового знання і обумовлює відповідні форму і спосіб мислення.

Клінічне мислення – це понятійна його форма, яка проявляється і виражається спеціалізованою внутрішньою мовою і в основі якої лежить пізнавальна мотивація. Його структурними елементами є відповідні дефініції, терміни і поняття. Одночасно з цим вони є і його засобами, і способами. Кардинальними властивостями клінічного мислення є системність, критичність, обґрунтованість і доказовість.

У статті викладено принципи пізнання і основні поняття, а також представлено короткі описи фізико-хімічних явищ, які мають концептуальне значення для формування системного клінічного мислення і формалізації уявлення про системну структурно-функціональну організацію організму людини.

Ключові слова: мислення, принцип механіцизму, принцип системності, система, організм людини, ієрархічність, упорядкованість, організація, структура, рівень організації, простір, середовище, фізичне поле, зв'язок, відношення, взаємодія, причина, умова, час

Basic concepts and physical-chemical phenomena, that have conceptual meaning for the formation of systemic clinical thinking and formalization of the knowledge of systemic structural-functional organization of the human's organism

¹Poberezhnyi V. I., ²Marchuk O. V., ²Katilov O. V., ¹Shvidyuk O. S., ³Logvinov O. S.

¹Private enterprise “Medical innovative technologies”

²National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

³Vinnytsia Regional Center of Emergency Medical Care and Disaster Medicine

Abstract. From the point of view of perception and generalization processes there are complex, logic and conceptual forms of thinking. Its conceptual form is the highest result of interaction between thinking and speech. While realizing it, human uses the concept, which are logically formed thoughts, that are the meaning of representation in thinking of unity of meaningful features, relations of subjects or phenomena of objective reality.

Special concepts, that are used in the science and technique are called terms. They perform a function of corresponding, special, precise marking of subjects and phenomena, their features and interactions. Scientific knowledge are in that way an objective representation of material duality in our consciousness. Certain complex of terms forms a terminological system, that lies in the basis of corresponding sphere of scientific knowledge and conditions a corresponding form and way of thinking.

Clinical thinking is a conceptual form, that manifests and represents by the specialized internal speech with gnostic motivation lying in its basis. Its structural elements are corresponding definitions, terms and concepts. Cardinal features of clinical systems are consistency, criticality, justification and substantiation.

Principles of perception and main concepts are represented in the article along with short descriptions of physical and chemical phenomena, that have conceptual meaning for the formation of systematic clinical thinking and formalization of the knowledge of systemic structural-functional organization of the human's organism.

Key words: thinking, principle of mechanism, principle of systematicity, human's organism, ierarchical pattern, regulating, organization, structure, level of organization, space, environment, physical field, connection, relation, in-teraction, cause, condition, time.