

**MATHEMATICAL MODELING OF MICROORGANISM GROWTH
(ANALYTICAL APPROACH)**

M.V. Glagolev

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Corresponding author: M.V. Glagolev, m_glagolev@mail.ru

Цитирование: Glagolev M.V. 2021. Mathematical modeling of microorganism growth (analytical approach) // Environmental Dynamics and Global Climate Change. V. 12. No. 2. P. 107-122. DOI: doi.org/10.17816/edgcc90125

This work is a report «Mathematical modeling of the growth of microorganisms», written at the suggestion of the teacher of mathematics L.S. Akinfieva in 1982, when the author was a school-boy of the 10th grade of a specialized (with in-depth study of biology) school No. 11 in Moscow. All students of this class were asked to write reports (as a «gift for the 60th anniversary of the USSR») within the framework of the general theme «Mathematics in my future profession».

The report contains the basic equations of the kinetics of growth and dying of microorganisms, as well as their consumption of a nutrient substrate (Malthus, Monod's equations, Herbert's model). In addition to the equations of microbiological kinetics themselves, some methods of obtaining their approximate solutions in the form of elementary functions (without using numerical methods) are demonstrated.

Keywords: biological kinetics, microbiological kinetics, kinetics of microbial growth.

Данная работа представляет собой доклад¹ «Математическое моделирование роста микроорганизмов», написанный по предложению преподавателя математики Л.С. Акинфиевой в 1982 г. в бытность автора учеником 10-го класса специализированной (с углубленным изучением биологии) школы №11 г. Москвы. Всем учащимся данного класса было предложено написать доклады (в качестве «подарка к 60-летию СССР») в рамках общей темы «Математика в моей будущей профессии».

¹ Окончательный вариант доклада представлял собой общую тетрадь (48 листов) и был передан автором в 1985 г. О.В. Готовой, в связи с чем оказался после этого недоступен. Публикуемый ныне текст восстановлен нами по сохранившимся наброскам и черновикам (здесь же заметим, что в связи с вышесказанным одному из издателей пришлось собственноручно переделать все рисунки, используя современные технические средства, ибо в указанных черновиках рисунки были выполнены наскоро от руки). Поскольку, во-первых, объем черновиков был весьма значительным и, во-вторых, нам не известно в точности — что же из них вошло в окончательный вариант доклада, перед нами встал вопрос об отборе материала для данной краткой публикации. Мы решили опубликовать ряд вполне завершенных теоретических построений, имеющих, как нам показалось, не только исторический, но и некоторый научный (или, по крайней мере, педагогический) интерес даже в настоящее время. При этом **ссылки и список литературы были оформлены нами** по правилам данного журнала (в исходном тексте ссылки были только на отечественные и переводные издания). Из числа не вошедших в настоящую публикацию разделов отметим два: классическую стационарную теорию хемостата, полностью переписанную автором из [Pirt, 1975]; и несколько наивные попытки построения нестационарной теории хемостата. Кроме того, из текста были безжалостно изъяты (к счастью, немногочисленные) ритуальные камлания, типа такого (автор разместил его после того, как вывел формулу вычисления концентрации субстрата s_1 , выше которой можно применять модель мальтузианского роста): «Если один и тот же вычислительный процесс приходится применять многократно, то для всего этого процесса целесообразно выбрать особый символ, обозначающий, как говорит Маркс, «стратегему действий», его образующих. Почему, однако, так целесообразно вводить при этом новый символ (s_1)? Ответ Маркса состоит в том, что это дает нам возможность не выполнять всякий раз заново весь нужный процесс, а пользуясь тем, что мы уже умеем выполнять его в некоторых случаях, сводить выполнение его в более сложных случаях к выполнению в этих простых [Яновская, 1968, с. 10]». Относительно же философского Введения (сколь обширного, столь и бессмысленного) мы долго колебались: включать его или элиминировать. В конце концов решено было его оставить, во-первых, чтобы на читателя пахнуло, так сказать, духом времени. И (главное!), во-вторых, чтобы читатель мог явственно осознать какой опасности избежал Михаил Владимирович в период становления своей личности — в какого махрового демагога он мог бы превратиться, если бы вовремя не порвал с губительным (для любого серьезного ученого) увлечением философскими мудрствованиями, тем более, ограниченными лишь рамками бесплодного марксизма-ленинизма. — *Примечание издателей*

В докладе приводятся основные уравнения кинетики роста и отмирания микроорганизмов, а также потребления ими питательного субстрата (уравнения Мальтуса, Моно, модель Герберта). Кроме самих уравнений микробиологической кинетики продемонстрированы некоторые способы получения их приближенных решений в виде явных функций (без использования численных методов).

Ключевые слова: биологическая кинетика, микробиологическая кинетика, кинетика роста микробов.

Трудно себе представить в нашей стране человека, который, правильно взявшись за разматывание клубка... закономерностей развития... организма, не жаждал бы повышения своих знаний в этой области.

Акад. Т.Д. Лысенко [1948, с. 229]

ВВЕДЕНИЕ

Математика и биология

Президент АН СССР, акад. Вавилов [1948а, с. 22] установил, что «на Западе выросло замечательное новое естествознание». Что же это за естествознание? В чем его новизна? Чем оно характеризуется?

Характерной чертой науки второй половины XX в. является количественный подход к изучению сложных динамических систем. Такие системы широко распространены в окружающем нас мире. Примерами таких систем в естествознании могут быть, среди прочих, живые организмы, их популяции, биоценозы, экосистемы (биогеоценозы) и т.д. [Гильманов, 1978, с. 3]. А раз в биологию проникло число и мера, то это неизбежно должно было привлечь внимание специалистов в этой области — математиков. И таким образом, возникновение количественного подхода в биологии неизбежно должно было привести к широкому проникновению математики в эту науку. Но нужна ли математика в биологии или в отдельных ее отраслях, например — в микробиологии?

Еще в древности (почти 30 лет назад!), говоря о проблемах биологии, Дж. Бернал в разд. «Будущее биологии» своей выдающейся книги [Bernal, 1954], предрекал, что они будут решены с привлечением теоретических и прикладных средств математики: «Новые концепции... и применение статистической теории в сочетании с электронными вычислительными машинами могут помочь нам в анализе их..., начиная с внутреннего строения вирусов и кончая поведением животных сообществ».

Но почему же это действительно замечательное новое математическое естествознание выросло только на Западе, а не в СССР? Ответ хорошо известен.

Длившееся несколько веков иго монголо-кочевников, которого не пережила Западная Европа, затем затянувшееся по сравнению с другими странами Европы господство феодально-крепостнического строя, наконец, сохране-

ние вплоть до начала XX в. пережитков феодализма привело к отсталости России. Отсталость, тупость и деспотизм царских властей мешали раскрытию способностей и талантов, таившихся в народе, тормозили развитие науки. Царское самодержавие подавляло все прогрессивное в науке и культуре. Каждый шаг вперед в этих условиях достигался огромными усилиями [Микулинский, 1977, с. 3–4]. Но, по большому счету, для нас не столь важно кто виноват в сложившемся положении дел. Виновные — царские министры-капиталисты — давно уже понесли заслуженное наказание за это и все другие свои преступления. **Главный же вопрос:** теперь-то что делать? И здесь ответ хорошо известен: учиться, учиться и учиться, как завещал великий Ленин, как учит Коммунистическая Партия. А кроме этого: работать, работать и работать!

Великая Октябрьская социалистическая революция открыла новую эпоху в развитии русской науки. Она разбила тяжелые цепи царизма, сковывавшие материальную и духовную культуру нашей страны. Она вырвала науку из рук реакционных господствующих классов царской России, всячески старавшихся поставить ее в зависимость от капиталистической культуры зарубежных стран [Вавилов, 1948а, с. 58]. Торжество идей ленинизма, создание Советского государства, развивающегося на основе самой передовой теории, поставили нашу науку в совершенно новые условия и открыли перед ней широчайшие, ничем не ограниченные перспективы развития. Для русской науки открылась новая эпоха. Наука в нашей Социалистической стране стала предметом постоянного внимания и заботы государства. Неизмеримо возросло ее материальное оснащение и людские кадры. Перед ней стоят великие задачи обогащать и развивать культуру социалистического общества, укреплять его технико-экономическую основу [Вавилов, 1948].

Уже к 30-летней годовщине Великого Октября наша наука стала большой, сильной, разнообразной, со своим особенным лицом, отличающим ее от науки других стран

[Вавилов, 1948а, с. 55]. В чем же это отличие? На мой взгляд, одна из отличительных черт — динамический подход, рассмотрение процессов в их динамике, развитии. В доказательство этого приведу несколько примеров из разных сфер науки — из области генетики, теоретической физики и общественных наук:

- Президент Всесоюзной академии сельскохозяйственных наук им. В.И. Ленина акад. Т.Д. Лысенко [1948, с. 612, 614-615] писал: «Наследственное вещество наделяется Вейсманом свойством непрерывного существования, *не знающего развития*... Социалистическое сельское хозяйство, колхозно-совхозный строй породили принципиально новую... мичуринскую, советскую, биологическую науку... Мы, представители советского мичуринского направления, утверждаем, что *наследование свойств, приобретаемых* растениями и животными *в процессе их развития*, возможно и необходимо».
- В своей работе 1917 г. «Вопросы космологии и общая теория относительности» *Эйнштейн* написал космологическое релятивистское уравнение и *дал его стационарное решение*. Представитель советской теоретической физики Александр Александрович *Фридман* в работе 1922 г., анализируя уравнение Эйнштейна, *показал, что существуют* не только стационарные *решения*, но и *нестационарные*. Эйнштейн вынужден был признать свою ошибку [Кудрявцев, 1982, с. 376-377].
- В орбите так называемой «западной цивилизации», т.е. в капиталистических странах по обе стороны Атлантического океана к общественным наукам взывают лишь там, где они должны оправдать существующий строй либо прямо — указывая на гармонию, присущую данной общественной системе, либо косвенно — *указывая как на невозможность, так и на безнравственность любой попытки преобразовать* эту систему. Тем временем, в Советском Союзе возник новый тип общественной науки. Это наука, с помощью которой сами люди *изменяют* свои общественные отношения вместе со своей материальной средой и в то же время вскрывают принципы и механику действия общества [Bernal, 1954].

Можно было бы привести еще множество аналогичных примеров, но, к сожалению, сколько бы их не приводилось, критиканы всегда могут сказать, что этого недостаточно. Поэтому важнее вскрыть глубинную причину, одним махом объясняющую указанную особенность советской науки. Эта причина, по моему

мнению, заключается в том, что философской и методологической базой советской науки является диалектический материализм.

Краеугольный камень диалектического материализма — учение о материальной природе мира, о том, что в мире нет ничего кроме материи и *законов ее движения и изменения*. Природа развивается, достигая высших своих форм, включая жизнь и мыслящую материю, по причинам, заложенным в ее законах. Разработанная диалектическим материализмом *теория развития* указывает те общие законы, благодаря которым осуществляются процессы движения и изменения материи [Фролов, 1980, с. 97].

В математике *соотношения между изменениями физических величин позволяют выразить дифференциальные уравнения* [Korn and Korn, 1961]. И именно по теории дифференциальных уравнений очень многое, притом практически важное, достигнуто советскими аналитиками (хотя русская математика с начала XIX в. заняла одно из первых мест в мировой науке, но никогда не достигала она такой широты, разнообразия и глубины, как за советские годы) [Вавилов, 1948а, с. 47].

Поскольку в будущем я предполагаю избрать своей профессией микробиологию, то, в свете всего вышесказанного, становится очевидным, почему я ставлю перед собой в данной работе задачу моделирования *динамики микробного роста*, причем моделирования, главным образом, с использованием аппарата дифференциальных уравнений. Но по силам ли школьнику подобная задача? Пока не знаю. Однако, как всегда в сложных ситуациях, для получения ответа следует обратиться к кому-либо из классиков марксизма-ленинизма. В данном случае, источник оптимизма можно найти в известных словах Маркса.

В письме к Энгельсу от 11 января 1858 г. Маркс писал¹: «При разработке основ... меня так чертовски задерживают ошибки в подсчетах, что с отчаяния я снова засел за быстрое прохождение алгебры. Арифметика никогда не давалась мне. Но окольным алгебраическим путем я скоро опять возьму правильный прицел» [Яновская, 1968, с. 4]. Вот! Маркс учит нас, что можно познать алгебру, имея слабые познания в арифметике!!! Но тогда, по аналогии, предположу, что можно освоить дифференциальные уравнения микробиологической кинетики, имея пока еще слабые познания в более простых разделах математики!

¹ К. Маркс и Ф. Энгельс, Соч., т. 29, с. 210.— Цит. по [Яновская, 1968, с. 4].

Марксизм и вопросы математического анализа

Поскольку я собираюсь описывать рост микроорганизмов в терминах дифференциальных уравнений, то при выводе этих уравнений неизбежно придется оперировать с бесконечно малыми величинами. И тут важно учесть, что при работе с этими величинами марксизм (непосредственно устами классиков!) призывает нас к сугубой осторожности, ибо здесь возможны существенные методологические ошибки. Маркс [1968, с. 159] учит, что «...хотя в $x + \Delta x$... является столь же неопределенной, как и сама неопределенная переменная x , тем не менее Δx определена как отличная от x особая величина, как плод рядом со своей матерью до того, как та забеременела».

Очень образно осветил это положение вещей в своем «Анти-Дюринге» Энгельс: «Когда в математику были введены переменные величины и *когда их изменяемость была распространена до бесконечно малого и бесконечно большого*, — тогда и математика, вообще столь строго нравственная, совершила грехопадение: она вкусила от яблока познания и это открыло ей путь к гигантским успехам, но вместе с тем и к заблуждениям» [Яновская, 1968, с. 6]. Из этих слов Энгельса может показаться, что сложность заключена именно в бесконечной малости бесконечно малого и бесконечности бесконечно большого. Но Маркс учит нас, что подлинная сложность и подлинная тайна состоят несколько в другом.

Что такое «переменная величина»? Известный английский философ Б. Рассел говорит по этому поводу, что «это, конечно, одно из самых трудных для понимания понятий». Для выяснения понятий переменной величины — иначе говоря, функции — рукописи Маркса и сейчас представляют существенный интерес. Маркс прямо ставит в них вопрос о смысле понятия функции от « x », и специально останавливается на том, как следует отображать в математике изменение переменных, в чем состоит диалектика этого изменения [Яновская, 1968, с. 12].

А подлинная тайна дифференциального исчисления состоит, по Марксу, в том, что для определения значения производной функции в точке x (в которой производная существует) нужно не только выйти в окрестность этой точки, в отличную от x точку x_1 , и образовать отношение разностей, но и вернуться затем обратно в ту же точку x ; однако вернуться не непосредственно, а некоторым особым образом [Яновская, 1968, с. 13]. Осознавали ли эту тайну формальные математики прошлого (или хотя бы осознают ли ее столь же формальные математи-

ки современности)? С сожалением приходится признать, что в математической литературе — например, в [Пискунов, 1961; Мышкис, 1964; Korn and Korn, 1961; Дюбюк и др., 1965; Гильдерман, 1974; Смирнов, 1974; von Kamke, 1942] мне не удалось найти никакого упоминания о ней (честно говоря, пытаясь за последние полтора года освоить высшую математику¹, систематически я проработал только [Мышкис, 1964; Дюбюк и др., 1965], а в остальных перечисленных книгах лишь сейчас — в поисках упоминания тайны дифференциального исчисления — просмотрел разделы, относящиеся к производной и дифференцированию). Даже правильнее было бы сказать, что приходится признать не «с сожалением», а «с содраганием». Ибо сами собой вспоминаются горькие слова Энгельса: «Девственное состояние абсолютной значимости, неопровержимой доказанности всего математического навсегда ушло в прошлое; наступила эра разногласий, и мы дошли до того, что большинство людей дифференцирует и интегрирует не потому, что они понимают, *что* они делают, а просто потому, что верят в это, так как до сих пор результат всегда получался правильный»². Так не опасно ли нам следовать за такими людьми? Можно ли использовать формально-математические методы дифференцирования и интегрирования, которые, согласно великому Энгельсу, оказываются, основаны не на доказательствах и понимании, а всего лишь на вере? Но если будет нельзя им следовать, то — как же решить дифференциальные уравнения микробного роста? К счастью, марксизм указывает нам единственно верный путь в этих дебрях.

Яновская [1968, с. 15] учит нас: «Было бы крайне несправедливо представлять себе точку зрения Маркса как состоящую в отвержении всех методов, применяемых в дифференциальном исчислении. Если эти методы оказываются успешными, Маркс ставил перед собой задачу объяснить секрет их успеха. И после того, как это удаётся ему, Маркс считает переход к этому методу не только вполне оправданным, но и целесообразным». Конечно, в своих математических занятиях Маркс [1968] не мог тратить время на проверку вообще всех методов математического анализа и объяснение секретов успеха (а, следовательно, и допустимости применения) их всех. Но, анализируя сейчас те методы, которые Маркс счел нужным изучить, мы ясно

¹ Как известно, к занятиям по учебному пособию Мышкиса и задачку Дюбюка МВ приступил весной 1981 г. — Примечание издателей.

² Соч., т. 20, стр. 88-89. — Цит. по [Яновская, 1968, с. 6].

видим, что в каждом случае Марксу удалось с гениальной ясностью объяснить их успех и, тем самым, санкционировать оправданность и целесообразность их применения. Казалось бы, с формально-логической точки зрения, отсюда мы не можем сделать вывод, о том, что так было бы всегда. Т.е. из того, что Маркс посчитал оправданным применение всех изученных им методов, мы, *казалось бы*, не можем сделать вывод о целесообразности применения всех математических методов вообще. Это довольно тонкий вопрос. Давайте разберемся подробнее.

Общеизвестно, что Маркс — основатель научного коммунизма, диалектического и исторического материализма а также научной политической экономии [Фролов, 1980, с. 197], что, безусловно, свидетельствует о его гениальности, ибо гениальность (см., определение, например, в [Прохоров, 1979]) связана с созданием качественно новых, уникальных творений, открытием ранее неизведанных путей творчества. Итак, первое положение, которое нам понадобится, заключается в том, что Маркс — гений. Теперь перейдем ко второму положению, для чего внимательно еще раз вчитаемся в слова проф. С.А. Яновской: «*Если эти методы оказываются успешными*, Маркс ставил перед собой задачу объяснить секрет их успеха». Таким образом, второе наше положение состоит в том, что речь идет не о любых методах дифференциального исчисления, а лишь о тех, которые уже продемонстрировали себя как успешные. Зададимся вопросом: мог ли Маркс, поставив перед собой задачу объяснения секрета успеха этих методов, не решить данную задачу? Ответ очевиден из первого положения: не мог, ибо был гением. Кстати, то, как проф. Яновская строит свое утверждение, показывает, что и для нее этот ответ был очевиден. Ведь она не пишет «если это удастся ему» (что предполагало бы альтернативу — неудачу), а пишет «после того, как это удастся ему», т.е. альтернатива даже не подразумевается, ибо (раньше или позже) удастся всегда. Но что изменилось, если бы Маркс успел проанализировать все успешные методы? Он перестал бы быть гением? Понятно, что — нет. А раз — нет, то очевидно, что каждый раз, ставя перед собой задачу объяснения секрета успеха рассматриваемого метода, Маркс каждый раз со свойственной ему гениальностью решал бы эту задачу и, соответственно, каждый раз считал бы переход к этому методу оправданным и целесообразным. Таким образом, доказано, что применение любого метода, успешно используемого в дифференциальном исчислении, может считаться вполне оправданным и целесообразным, независимо от того, успел ли Маркс действительно проанализировать его или не стал

тратить время на данный конкретный метод. Следовательно, можно считать, что применение любого успешного метода санкционировано марксизмом, а, значит, мы можем применять все такие методы.

Таково, вкратце, учение марксизма по вопросам математического анализа и очевидные следствия из него. Именно на этом методологическом базисе в данной работе будет строиться аналитический подход к математическому моделированию микробного роста.

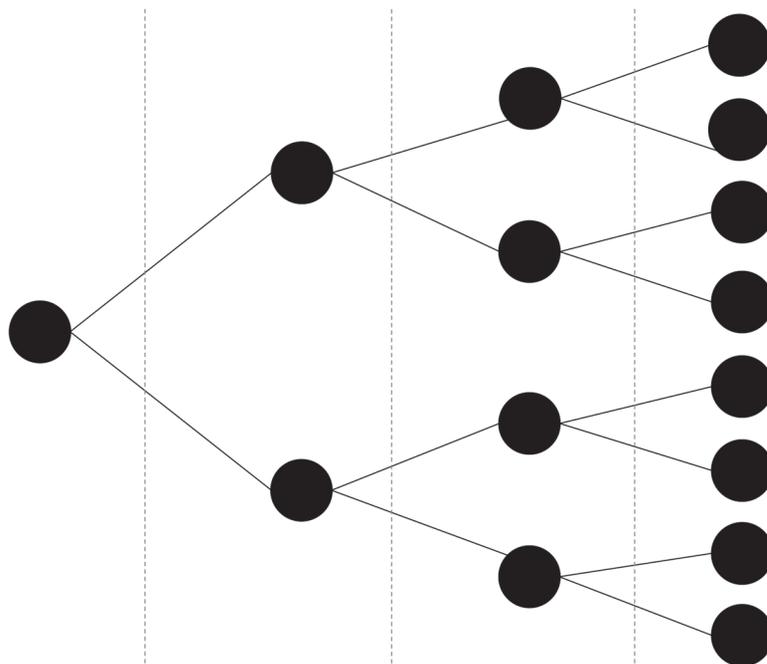
ЗАКОН МАЛЬТУСА

Живая природа развивалась и развивается на основе строжайших, присущих ей закономерностей [Лысенко, 1948, с. 652]. Открытие, по-видимому, наиболее простой из них традиционно связывается с именем Мальтуса.

Английский священник Т. Мальтус (1766—1834) сформулировал закон, согласно которому рост происходит в геометрической прогрессии [Фролов, 1980, с. 195], если, конечно, речь идет не о росте конкретного организма, а о росте популяции. В случае популяции бактерий из этого закона очень просто будет получить уравнение, являющееся одним из нескольких базовых уравнений микробиологической кинетики.

Рассмотрим некоторое исходное количество бактериальных клеток. Это количество можно характеризовать напрямую — *числом* клеток (n_0), но понятно, что в экспериментальной практике удобнее будет характеризовать его *суммарной массой* клеток (x_0), которую в первом приближении можно считать пропорциональной n_0 . На рис. 1 показана схема размножения бактерий путем простого деления: если в начальный (нулевой) момент времени было всего лишь n_0 клеток, весивших, в сумме, x_0 мг, то спустя время генерации Δt (пусть для примера $\Delta t = 1$ час) мы будем иметь уже $2x_0$ мг, а спустя еще час — $2(2x_0) = 4x_0$ мг. Подсчитаем скорость размножения бактерий.

В химии скорость выражается числом единиц массы одного из продуктов или реагентов, которое образуется (или прореагирует) в единицу времени в единице объема системы [Walas, 1959]. Совершенно аналогично это определение можно применить и к биологическим системам, если биомассу рассматривать как продукт системы некоторых биохимических реакций (а так оно и есть). Итак, *скорость роста биомассы выражается числом единиц ее массы, которое образуется в единицу времени в единице объема системы*. Вернемся к нашему примеру. В первый час образовалось $\Delta x_1 = (2x_0 - x_0) = x_0$ мг биомассы, поэтому скорость роста будет: $\Delta x_1 / \Delta t = x_0$ мг/час. В следую-



Биомасса	x_0	$2 \cdot x_0$	$4 \cdot x_0$	$8 \cdot x_0$...
Скорость	$(2 \cdot x_0 - x_0)/\text{час} = x_0/\text{час}$	$(4 \cdot x_0 - 2 \cdot x_0)/\text{час} = 2 \cdot x_0/\text{час}$	$(8 \cdot x_0 - 4 \cdot x_0)/\text{час} = 4 \cdot x_0/\text{час}$
Удельная скорость	$(x_0/\text{час})/x_0 = 1 \text{ час}^{-1}$	$(2 \cdot x_0/\text{час})/(2 \cdot x_0) = 1 \text{ час}^{-1}$	$(4 \cdot x_0/\text{час})/(4 \cdot x_0) = 1 \text{ час}^{-1}$

Рис. 1. К выводу уравнения Мальтуса. Если бактерии размножаются простым делением (одна клетка при делении порождает две), то скорость роста с каждым удвоением увеличивается вдвое, а удельная скорость роста (т.е. отношение скорости к биомассе) остается постоянной.

ший час образовалось $\Delta x_2 = (4x_0 - 2x_0) = 2x_0$ мг биомассы, поэтому скорость роста будет: $\Delta x_2/\Delta t = 2x_0$ мг/час. В третий час образовалось $\Delta x_3 = (8x_0 - 4x_0) = 4x_0$ мг биомассы, поэтому скорость роста будет: $\Delta x_3/\Delta t = 4x_0$ мг/час и т.д. Как мы видим, скорость возрастает с течением времени. Но разделим каждую скорость на исходное количество биомассы, по которому данная скорость вычисляется. Какие же были исходные количества биомассы в каждом случае? В начале первого часа — x_0 , в начале второго — $2x_0$, третьего — $4x_0$, поэтому: $\Delta x_1/\Delta t/x_0 = 1 \text{ час}^{-1}$, $\Delta x_2/\Delta t/(2x_0) = 1 \text{ час}^{-1}$, $\Delta x_3/\Delta t/(4x_0) = 1 \text{ час}^{-1}$.

Скорость роста единицы биомассы (μ) называется *удельной скоростью роста*. Она измеряется в единицах, обратных времени. Например, удельная скорость роста 0.1 час^{-1} эквивалентна скорости 10% в час [Pirt, 1975], соответственно, в нашем примере удельная скорость 1 час^{-1} означает прирост в течение часа 100% исходной биомассы. Не трудно заметить, что для рассмотренной выше схемы размножения бактерий удельная скорость роста постоянна:

$$\Delta x/\Delta t/x = \mu = 1 \text{ час}^{-1}. \quad (1)$$

Но в реальной популяции (культуре) бактерий размножение будет происходить не через дискретные промежутки времени, равные часу, а, фактически, непрерывно. Какая-то клетка разделилась только что, и в следующий раз ее потомки разделятся, действительно, через час. Но вот другая клетка разделилась не одновременно с ней, а чуть позднее, поэтому ее потомки разделятся не через час, а немного позднее, равно как и третья клетка разделилась немного раньше, и поэтому ее потомки разделятся не через час, а раньше. Как же быть в этом случае? Какой промежуток Δt взять для расчетов? Очевидно, что при сколько-нибудь макроскопическом количестве микробов, практически в любой момент времени можно будет обнаружить делящуюся клетку, прием не одну. Следовательно, промежуток времени, когда деления не происходит, можно считать бесконечно малым ($\Delta t \rightarrow 0$; $\Delta x/\Delta t \rightarrow dx/dt$). Но тогда уравнение (1) превращается в дифференциальное уравнение

$$dx/dt = \mu \cdot x. \quad (2)$$

Если $\mu = \text{const}$, то интегрирование уравнения (2) дает

$$\ln(x) = \ln(x_0) + \mu \cdot t \Rightarrow x = x_0 \cdot e^{\mu t}, \quad (3)$$

где x_0 — биомасса в начальный момент времени $t = 0$. Рост, подчиняющийся этому закону, называется экспоненциальным, или логарифмическим ростом [Pirt, 1975].

Как писал Мальтус, «закон этот состоит в проявляющемся во всех живых существах постоянном стремлении размножаться быстрее, чем это допускается находящимся в их распоряжении количеством пищи»¹. Действительно, согласно полученному уравнению, рост микробов ничем не ограничен, что, конечно, не может быть верным. Вполне естественно, что такое чрезмерное упрощение вызвало справедливую критику советских ученых (от сдержанной характеристики чл.-корр. АН СССР Фроловым [1980, с. 195] мальтузианства как «антинаучной концепции», до эмоционального возгласа акад. Лысенко [1948, с. 609] о «сумасбродной реакционной схеме Мальтуса»).

ЭКОНОМИЧЕСКИЙ КОЭФФИЦИЕНТ

Определение экономического коэффициента

Организмы и виды развиваются на основе природных, присущих им потребностей [Лысенко, 1948, с. 652]. Простейшей формой культуры является гомогенная суспензия организмов одного типа в водной среде, поддерживаемая в постоянных физических условиях и содержащая минимальное число определенных компонентов. Для роста биомассы в культуре необходимы следующие условия [Pirt, 1975]:

- жизнеспособность засева;
- наличие источника энергии;
- внесение пищевых добавок, содержащих все компоненты, необходимые для синтеза биомассы;
- отсутствие в среде ингибиторов, подавляющих рост клеток;
- поддержание в среде подходящих физико-химических условий.

Экономический коэффициент (или выход биомассы) определяется соотношением

$$Y = -dx/ds, \quad (4)$$

где x и s — соответственно концентрации биомассы и субстрата во время роста в культуре. Знак «минус» вводится потому, что значения x

и s изменяются в разные стороны [Pirt, 1975]². Например, если **прирост биомассы микробов** составил 1 г/л, то в среде произошла **убыль**, скажем, 2 г/л глюкозы (взятой в качестве питательного субстрата), что, с формальной точки зрения, соответствует **приросту концентрации глюкозы**, равному -2 г/л. И если мы хотим оперировать с положительным экономическим коэффициентом, то неизбежно приходится использовать «минус»: $Y = -1/(-2) = +0.5$.

Из определения экономического коэффициента (4) можно получить очевидное следствие, имеющее ясный биологический смысл. Найдем скорость изменения концентрации субстрата (ds/dt), для чего выразим из (4) ds и разделим на dt : $-Y^{-1} \cdot dx/dt = ds/dt$. Подставив сюда (2), получим

$$ds/dt = -\mu \cdot x/Y. \quad (4')$$

Биологический смысл этого уравнения состоит в том, что скорость потребления субстрата пропорциональна биомассе и удельной скорости ее роста. Действительно, чем больше организмов, тем больше им требуется пищи, поскольку каждый организм съедает некоторую порцию ее. И эта порция будет тем больше, чем быстрее данный организм растет.

Экономический коэффициент выражает потребности организма в пище. В 1942 г. Monod впервые показал, что если внешние условия в бактериальной культуре поддерживаются постоянными, то экономический коэффициент тоже будет постоянной, количественно воспроизводимой величиной. Интегрируя (4) при $Y = \text{const}$, получаем

$$s = s_0 - (x - x_0)/Y. \quad (5)$$

где x_0 и s_0 — начальные концентрации, соответственно, биомассы и субстрата [Pirt, 1975].

Численное значение экономического коэффициента

Основным строительным материалом, необходимым для синтеза бактериальных клеток, является органический углерод. На синтез расходуется энергия, выделяемая при реакции окисления субстрата. Для примера рассчитаем значение Y , когда субстратом является глюкоза, а клеточному веществу соответствует

² Экономический коэффициент использовал в 1869 г. Ролэн (Raulin M.J.) для выражения пищевых потребностей грибов. Последующие исследователи-микологи имели тенденцию называть экономическим коэффициентом величину $1/Y$ [Pirt, 1975]. Но, согласно И.Л. Работновой, в советской литературе термин «экономический коэффициент» относится именно к Y , поэтому я далее буду применять его только в этом смысле.

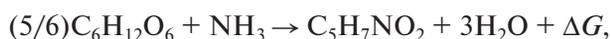
¹ Т. Мальтус. Опыт закона о народонаселении, 1908 г. стр. 31. — Цит. по [Лысенко, 1948, с. 609].

эмпирическая формула $C_5H_7NO_2$. Окисление органического вещества (дыхание) соответствует реакции



где $\Delta G_0 = 686$ ккал. Если через M_S обозначить относительную молекулярную массу субстрата (для глюкозы $M_S = 180$ г), то энергия, высвобождающаяся при окислении 1 г субстрата будет равна $\Delta G_0/M_S = 686/180 \approx 3.81$ ккал/г [Вавилин и Васильев, 1978, с. 6–7]. В расчете на 1 г углерода субстрата она составит $686/(12 \cdot 6) \approx 9.53$ ккал/гС.

С другой стороны, синтез клеточного вещества соответствует обобщенной реакции:



где $\Delta G = 120$ ккал. Обозначим через M относительную молекулярную массу клеточного вещества ($M = 113$ г), тогда энергия, необходимая для синтеза 1 г биомассы, составит $\Delta G/M = 120/113 \approx 1.06$ ккал/г [Вавилин и Васильев, 1978, с. 6, 8], а в расчете на 1 г углерода биомассы: $120/(12 \cdot 5) \approx 2$ ккал/гС.

Вавилин и Васильев [1978, с. 8] указывают, что из 1 г глюкозы при наличии NH_3 и O_2 образуется около 0.75 г клеточного вещества. Но правильнее было бы сказать, что такое количество *могло бы* образоваться, если бы вся глюкоза пошла бы на нужды конструктивного метаболизма. Действительно, в силу пропорции, вытекающей из последнего уравнения:

$$\left. \begin{array}{l} (5/6)M_S \text{ г глюкозы дает } M \text{ г клеточного вещества} \\ 1 \text{ г глюкозы дает } D \text{ г клеточного вещества} \end{array} \right\} \Rightarrow$$

$\Rightarrow D = M/[(5/6) \cdot M_S] = 113/[(5/6) \cdot 180] \approx 0.75$ г (если же проводить расчет по углероду, то, разумеется, получится 1: $12 \cdot 5 / \{[(5/6) \cdot 12 \cdot 6] = 1\}$). Но вся глюкоза не может идти на строительство клетки — часть ее пойдет в энергетический метаболизм и даст энергию для этого строительства.

Пусть окисляется g граммов глюкозы, а $(1 - g)$ граммов используется как строительный материал. Запишем следующее уравнение энергетического баланса:

$$\eta \cdot 3.81 \cdot g = 0.75 \cdot (1 - g) \cdot 1.06,$$

где в левой части уравнения описывается эффективная энергия, выделяемая при окислении глюкозы, а в правой — энергия, требуемая для образования клеточного вещества. Известно, что гидролиз фосфорэфирной связи в молекуле АТФ сопровождается выделением ~ 9 ккал/моль свободной энергии, а при окислении 1 молекулы глюкозы в клетке образуется 36 молекул АТФ. Отсюда эффективность преобразования

энергии окисления глюкозы в полезную работу при синтезе биомассы

$$\eta = 36 \cdot 9 / \Delta G_0 = 36 \cdot 9 / 686 \approx 0.472^1.$$

Действительно, экспериментальные исследования показали, что эффективность преобразования энергии в бактериальной клетке может достигать 40–60% [Вавилин и Васильев, 1978, с. 7–8].

Итак,

$$g = 0.75 \cdot 1.06 / (\eta \cdot 3.81 + 0.75 \cdot 1.06) \approx 0.75 \cdot 1.06 / (0.472 \cdot 3.81 + 0.75 \cdot 1.06) \approx 0.307 \text{ г.}^2$$

Это дает [Вавилин и Васильев, 1978, с. 8]: $Y = 0.75 \cdot (1 - 0.307) / 1 \approx 0.52$ г клеточного вещества на 1 г глюкозы³.

Здесь было использовано данное выше определение экономического коэффициента как отношения прироста биомассы к потребленному ею субстрату (в данном случае мы рассматривали сколько биомассы вырастет на 1 г глюкозы с учетом того, что часть этой глюкозы пойдет на производство энергии для обеспечения роста биомассы). Если же переходить к «углеродному» экономическому коэффициенту, то надо просто учесть, что 0.52 г клеточного вещества содержит $0.52 \cdot 60 / 113 \approx 0.276$ гС. А 1 г глюкозы содержит $6 \cdot 12 / 180 = 0.4$ гС. Следовательно, раз из 0.4 гС субстрата образовалось 0.276 гС биомассы, то $Y = 0.276 / 0.4 = 0.69$. И, кстати, такой экономический коэффициент будет уже безразмерным, поскольку гС мы делили именно на гС.

МОДЕЛИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ

Простейшая модель периодической культуры

Как уже было сказано выше, рост биомассы в культуре будет продолжаться только до тех пор, пока, среди прочего, имеются в наличии как источник энергии, так и пищевые компоненты, необходимые для синтеза биомассы. Следовательно, если их нет, то рост прекращается. Этих утверждений вкупе с уравнениями (3) и (5) достаточно для того, чтобы записать простейшую модель микроорганизмов в периодической культуре. Подставим (3) в (5):

$$s = s_0 - x_0 \cdot (e^{\mu t} - 1) / Y \quad (5')$$

и найдем такое значение времени (t'), при котором субстрат будет полностью исчерпан:

¹ Вавилин и Васильев [1978, с. 7] ошибочно приводят здесь значение 0.48.

² Вавилин и Васильев [1978, с. 8] ошибочно приводят здесь значение 0.24.

³ Вавилин и Васильев [1978, с. 8] ошибочно приводят здесь значение 0.523.

$$s(t^*) = 0 = s_0 - x_0 \cdot (e^{\mu \cdot t^*} - 1) / Y \Rightarrow t^* = \mu^{-1} \cdot \ln(Ys_0/x_0 + 1).$$

Очевидно, что если рост до момента $t = t^*$ удовлетворял непрерывно возрастающей функции (3), то максимальная концентрация биомассы (x_m) будет соответствовать именно моменту t^* . Уравнение (5) верно для любого момента времени. Рассмотрим его при $t = t^*$, т.е. подставим в (5) $x(t^*)$ и $s(t^*)$. Но $x(t^*) = x_m$, а $s(t^*) = 0$, поэтому $0 = s_0 - (x_m - x_0)/Y \Rightarrow x_m = x_0 + Ys_0$ (6) (биологический смысл последнего соотношения совершенно очевиден: максимально возможное количество биомассы складывается из начальной биомассы и той, что вырастет из s_0 г субстрата, если он будет использован с эффективностью, соответствующей экономическому коэффициенту Y).

Итак, до момента t^* рост биомассы будет иметь место (поскольку в среде имеется питательный субстрат, который можно использовать на нужды этого роста). И в первом приближении рост этот можно считать экспоненциальным. А после — рост остановится. В математической записи простейшая модель периодической культуры будет выглядеть так:

$$\begin{cases} x(t) = x_0 e^{\mu t}, s(t) = s_0 - \frac{x_0(e^{\mu t} - 1)}{Y} \text{ при } t \leq \mu^{-1} \ln\left(\frac{Ys_0}{x_0} + 1\right) \\ x(t) = x_0 + Ys_0, s(t) = 0 \text{ при } t > \mu^{-1} \ln\left(\frac{Ys_0}{x_0} + 1\right) \end{cases} \quad (7)$$

Влияние концентрации субстрата на скорость роста: уравнение Моно

Моно (Monod J.) в 1942 г. эмпирически установил, что выражение

$$\mu = \mu_m \cdot s / (s + K_s) \quad (8)$$

(где μ_m и K_s — соответственно максимальная удельная скорость роста и константа насыщения) хорошо соответствует зависимости скорости роста бактерий от концентрации субстрата [Pirt, 1975]. Будем называть (8) в дальнейшем «функцией Моно».

Эта функция дополнила закон роста биомассы (2) и соотношение между биомассой и субстратом (5) в модели, впервые предложенной Моно. Подставляя (8) и s , выраженное из (5), в (2), получим уравнение

$$dx/dt = \mu_m (Ys_0 - x + x_0) \cdot x / (Ys_0 - x + x_0 + YK_s),$$

которое может быть проинтегрировано методом разделения переменных [Pirt, 1975]:

$$\{(1 + YK_s/x_m) \ln(x/x_0) - (YK_s/x_m) \ln([x_m - x]/[Ys_0])\} / \mu_m = t, \quad (9)$$

где x_m определяется формулой (6).

Из уравнения накопления биомассы в периодической культуре (9) невозможно выразить концентрацию биомассы x как функцию времени t . Как же так? Ведь очевидно, что в каждый момент времени t концентрация биомассы имеет некоторое значение $x(t)$, следовательно, функция $x = x(t)$ существует! Все дело

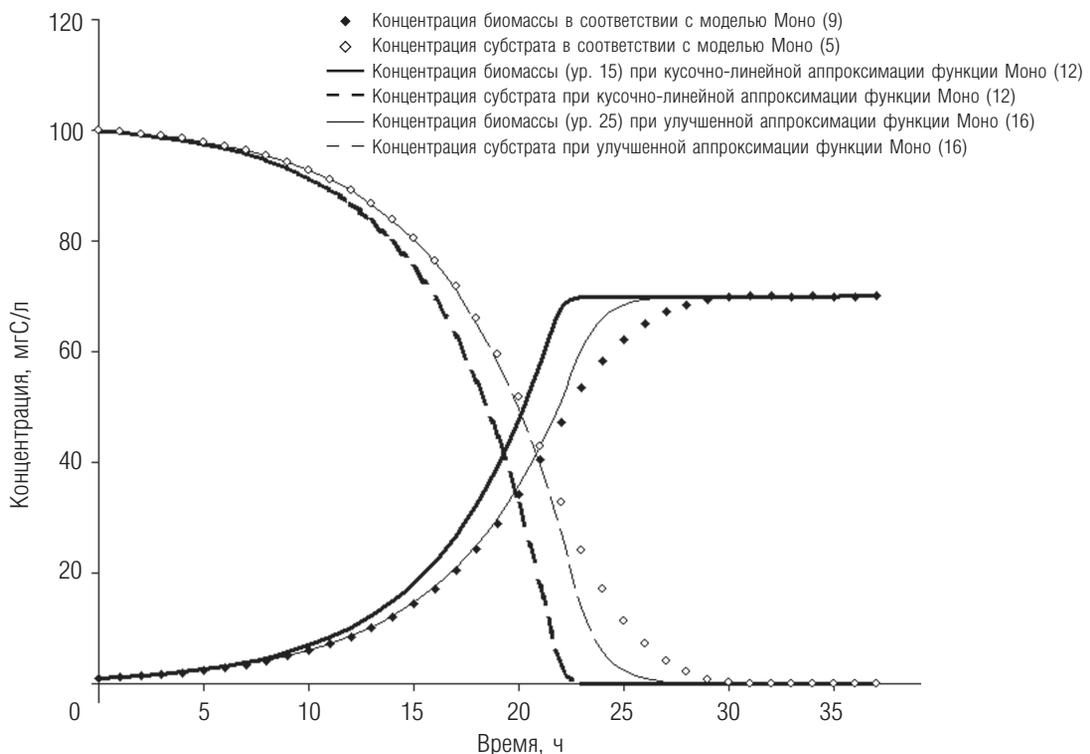


Рис. 2. Модель Моно периодической культуры.

в том, что мы не можем выразить эту функцию через конечное число уже известных нам из курса математики элементарных функций (например, \sin , \cos , \ln , *etc.*) и арифметические (или шире — алгебраические) операции над ними. В этой ситуации нет ничего страшного. Чтобы понять, как выглядит функция $x(t)$, мы можем пойти в обратном направлении. Обычно чтобы построить график какой-либо функции $x(t)$, берут ряд значений t и для них вычисляют соответствующие значения x , после чего имеют множество пар (t_1, x_1) , (t_2, x_2) , ... (t_n, x_n) , представляющих собой координаты отдельных точек, по которым и строят график. Но, как уже было сказано, здесь мы так поступить не можем, поскольку не можем выразить x из (9) и поэтому, взяв какое-то значение t , не сможем по нему вычислить соответствующее значение x . Так поступим же наоборот! Возьмем какое-нибудь значение x (но, конечно, лишь имеющее биологический смысл, т.е. x должно быть не меньше x_0 и не больше x_m), подставим его в (9) и, таким образом, вычислим соответствующее ему значение t . Проведем это для n различных значений x — вот и получим n соответствующих им значений t . В результате мы будем иметь множество координат (t_1, x_1) , (t_2, x_2) , ... (t_n, x_n) точек, по которым и построим график. На рис. 2 именно так построен график для модели периодической культуры Моно при следующих значениях параметров и начальных условий: $Y = 0.69$, $K_S = 8$ мгС/л, $x_0 = 1$ мгС/л, $s_0 = 100$ мгС/л, $\mu_m = 0.193$ 1/час (соответственно $x_m = 1 + 0.69 \cdot 100 = 70$ мгС/л).

Впрочем, если в силу каких-то причин необходимо обязательно выразить x от t в виде явной функции, то можно сделать это приближенно. Существует множество приближенных методов решения обыкновенных дифференциальных уравнений. Везде в дальнейшем будет использоваться так называемый «метод упрощения» (подробнее о нем см., например, в [Мышкис, 1964, с. 446–447]).

Модель периодической культуры с кусочно-линейной аппроксимацией формулы Моно

Если $\mu(s)$ имеет при $s = 0$ и s близких к 0 производные всех порядков, то мы можем написать формулу разложения $\mu(s)$ в ряд Маклорена:

$$\mu(s) = \mu(0) + (s/1!) \cdot d\mu/ds|_{s=0} + \dots + (s^n/n!) \cdot d^n\mu/ds^n|_{s=0} + \dots$$

Ряд Маклорена, в случае его сходимости, дает возможность приближенно вычислять функцию, заменяя ее конечным числом членов разложения. Чем меньше s , тем меньше членов можно брать в этом разложении. Если s весьма мало, то достаточно ограничиться

только первыми двумя членами, отбросив все остальные. Пользуясь этими приближенными формулами при s , близких к 0, можно значительно упрощать сложные выражения [Смирнов, 1974, с. 311, 327]. Конечно, подобные рассуждения зачастую не блещут строгостью (и иногда приводят к ошибкам); однако если они проводятся в соответствии со здравым смыслом, то все же, и притом довольно часто, дают решение, которым можно пользоваться на практике [Мышкис, 1964, с. 448]. В конкретном случае функции (8) имеем:

$$\begin{cases} \mu(0) = \frac{\mu \cdot 0}{0 + K_S} = 0, \\ \left. \frac{\partial \mu}{\partial s} \right|_{s=0} = \frac{\mu_m(s + K_S) - \mu_m s}{(s + K_S)^2} \Big|_{s=0} = \frac{\mu_m K_S}{(0 + K_S)^2} \Big|_{s=0} = \frac{\mu_m}{K_S} \end{cases} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow \mu(s) \approx s\mu_m/K_S. \quad (10)$$

Возвращаясь от этого приближения непосредственно к функции (8), нетрудно заметить (см. рис. 3; или можно вычислить $\lim \mu$ при $s \rightarrow \infty$), что μ почти не отличается от μ_m при больших значениях s . Найдем абсциссу s^* точки, в которой линейная аппроксимация (10) пересечет горизонтальную линию $\mu = \mu_m$:

$$s^* \cdot \mu_m / K_S = \mu_m \Rightarrow s^* = K_S. \quad (11)$$

Следовательно, при малых значениях s (левее s^*), можно аппроксимировать функцию $\mu(s)$ линейной функцией (10), а при больших — константой μ_m :

$$\mu(s) \approx \begin{cases} s \cdot \mu_m / K_S & \text{при } s < K_S, \\ \mu_m & \text{при } s \geq K_S. \end{cases} \quad (12)$$

Таким образом, на начальном участке роста периодической культуры (если $s \geq K_S$), мы можем описать динамику ее биомассы уравнением (3), а динамику субстрата — (5'), полагая в этих уравнениях $\mu = \mu_m$. Но этот этап будет продолжаться лишь до момента времени t^* , который наступит тогда, когда s упадет до s^* . Чтобы найти t^* , подставим, согласно (11), K_S в (5')

$$\begin{aligned} K_S &= s_0 - x_0(e^{\mu_m t^*} - 1)/Y \Rightarrow \\ \Rightarrow t^* &= \mu_m^{-1} \cdot \ln(1 + [s_0 - K_S] \cdot Y/x_0). \end{aligned}$$

Подставляя выражение для t^* в (3), найдем, что биомасса возросла к этому моменту до

$$x^* = x_0 \cdot \exp(\mu_m t^*) = x_0 + (s_0 - K_S)Y.$$

После $t = t^*$ концентрация субстрата становится уже столь малой (меньше K_S), что нельзя считать, будто бы $\mu = \mu_m$, а нужно учитывать зависимость μ от s . Поскольку мы решили использовать кусочно-линейную аппроксимацию (12), то (2) примет на участке $t \geq t^*$ следующий вид:

$$dx/dt = x \cdot s \cdot \mu_m / K_S. \quad (13)$$

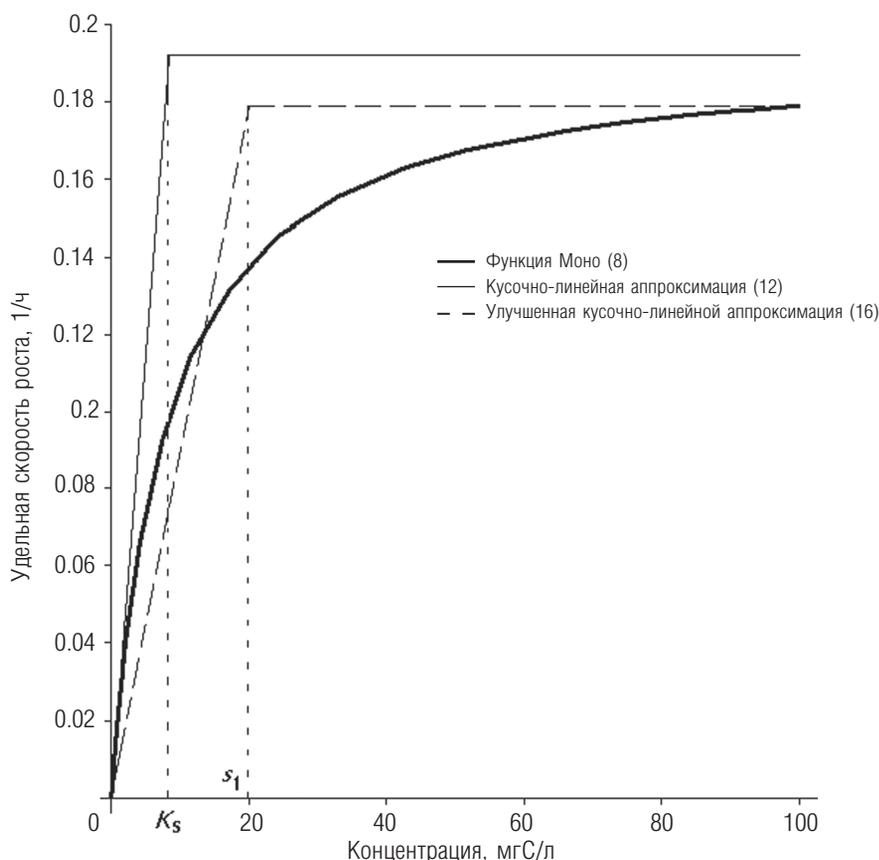


Рис. 3. Функция Моно и ее аппроксимации.

Связь, аналогичную (5), можно опять получить из (4), но теперь уже для $t \geq t^*$:

$$Y \cdot \int_{K_S}^s ds = - \int_{x^*}^x dx \Rightarrow Y(s - K_S) = -(x - x^*) \Rightarrow$$

$$\Rightarrow s = K_S - (x - x^*)/Y \Rightarrow s = s_0 - (x - x_0)/Y.$$

Как видим, и для $t \geq t^*$ мы получили в точности (5), что совершенно неудивительно, поскольку (4) вводилось выше для любого t , а не только для $t < t^*$.

Итак, подставим (5) в (13):

$$dx/dt = x [s_0 - (x - x_0)/Y] \cdot \mu_m/K_S. \quad (14)$$

Перепишем правую часть этого уравнения в несколько ином виде:

$$x[s_0 - (x - x_0)/Y] \cdot \mu_m/K_S = x[s_0 - x/Y + x_0/Y] \cdot \mu_m/K_S = x[1 - x/(Ys_0 + x_0)] \cdot (s_0 + x_0/Y) \mu_m/K_S.$$

Учитывая (6) и обозначив $r = (s_0 + x_0/Y) \cdot \mu_m/K_S$, получаем (14) в виде

$$dx/dt = r \cdot x \cdot (1 - x/x_m).$$

Теперь совершенно очевидно, что ур. (14) представляло собой одну из форм широко известного в литературе логистического уравнения. С математической точки зрения оно яв-

ляется частным случаем уравнения Бернулли¹ [von Kamke, 1942] и легко интегрируется² [Полуэктов и др., 1980, с. 111–112]. Решение (интеграл) данного уравнения есть, например, в [Федоров и Гильманов, 1980, с. 189]³:

$$x = x_m \cdot x^* / \{x^* + (x_m - x^*) \cdot \exp(-r \cdot [t - t^*])\}.$$

¹ Полуэктов и др. [1980, с. 112] отметили только это. Но мы-то видим, что оно одновременно может рассматриваться и как уравнение с разделяющимися переменными (ср. с [von Kamke, 1942]), а уравнения с разделяющимися переменными аналитически интегрируются еще легче, чем уравнения Бернулли!

² При интегрировании мы учли, что (14) имеет место не на всем промежутке времени $t \geq 0$, а только при $t \geq t^*$; следовательно, начальным моментом времени для процесса, развивающегося в соответствии (14), будет не $t = 0$, а $t = t^*$, и поэтому в качестве начального условия было выбрано не значение $x(0) = x_0$, а $x(t^*) = x^*$.

³ Несмотря на свое заявление о легкости интегрирования, Полуэктов и др. [1980, с. 112] не смогли проинтегрировать данное уравнение **правильно** (возможно, поэтому-то процесс интегрирования и показался им легким: неправильно проинтегрировать — немудрено).

Следовательно, динамика биомассы описывается кусочной функцией

$$x_1(t) \approx \begin{cases} x_0 \cdot e^{\mu_m t} & \text{при } t < t^*, \\ \frac{x_m \cdot x^*}{x^* + (x_m - x^*) \cdot e^{-r \cdot (t-t^*)}} & \text{при } t \geq t^*, \end{cases} \quad (15)$$

где $t^* = \mu_m^{-1} \cdot \ln(1 + [s_0 - K_S] \cdot Y/x_0)$. При этом динамика концентрации субстрата описывается уравнением (5), в которое вместо x нужно теперь подставлять x_1 , вычисленное по (15). Замечу, что приближение обозначено через $x_1(t)$, чтобы отличить эту функцию от $x(t)$ — истинного решения Моно, входящего в ур. (9). На рис. 2 наряду с истинным решением (9) приведена и аппроксимация (15). Видно, что кусочная аппроксимация, вообще говоря, качественно соответствует истинному решению, но вот количественное соответствие наблюдается только при малых и больших значениях t .

Модель периодической культуры с улучшенной аппроксимацией формулы Моно

Чтобы улучшить приближенное решение можно пойти, по крайней мере одним из двух путей.

Во-первых, существуют формальные способы улучшения приближения, например, метод последовательных приближений Пикара-Линделёфа, состоящий в том, что если для уравнения $dx/dt = f(t, x)$ с начальным условием $x(\xi) = x_0$ известно некоторое приближенное решение $x_n(t)$, то следующее приближение $x_{n+1}(t)$ можно найти по формуле:

$$x_{n+1}(t) = x_0 + \int_{\xi}^t f(t, x_n(t)) dt,$$

причем последовательность $x_1(t), x_2(t), \dots$ при $n \rightarrow \infty$ сходится¹ к интегральной кривой $x(t)$, проходящей через точку (ξ, x_0) . Существенно, что начальное приближение может быть произвольной функцией [von Kamke, 1942]. Таким образом, весьма привлекательным в этом методе является то, что можно получить сколь угодно хорошее приближение к решению, начав с любого (сколь угодно плохого!). А уж если мы начнем уточнять и без того неплохое приближение (15), то успех гарантирован! Но есть и небольшая ложка дегтя, которая, к сожалению, как ей и положено, испортит всю бочку меда Пикара-Линделёфа: очевидно, что для каждого

¹ Условие сходимости я рассматривать не буду, поскольку все равно дальше этот метод не использую.

следующего приближения придется вычислять интегралы все более сложные и громоздкие, что весьма утомительно и рано или поздно приведет к ошибкам.

Второй путь состоит в том, чтобы разобраться в причинах плохой аппроксимации функции удельной скорости роста формулой (15) и найти более хорошую, но по-прежнему простую аппроксимацию. Последуем же этим путем! Причина плохой аппроксимации становится очевидна из рис. 3: кусочно-линейная аппроксимация (12) везде (кроме начала координат) проходит выше истинной зависимости $\mu(s)$. Следовательно, при любом $s > 0$ рост и потребление субстрата, аппроксимированные приближенными уравнениями динамики, происходят быстрее, чем описываемые исходной моделью Моно. Отсюда понятно как можно улучшить приближение, оставаясь по-прежнему в рамках той же самой кусочно-линейной функции. Запишем формулу (12) в более общем виде

$$\mu_1(s) \approx \begin{cases} s \cdot k & \text{при } s < s_1, \\ \mu^* & \text{при } s \geq s_1. \end{cases} \quad (16)$$

В (12) принималось, что $k = \mu_m/K_S$, $s_1 = K_S$, $\mu^* = \mu_m$, и это привело к не слишком хорошим результатам. Теперь выберем значения k , s_1 и μ^* иначе — так, чтобы перестало выполняться условие « $\mu_1(s)$ всегда превышает $\mu(s)$ ».

В [Вавилин и Васильев, 1979, с. 16] рекомендуется выбрать $\mu^* = \mu_m$, а $k = 0.5 \cdot \mu_m/K_S$. При этом, действительно, условие превышения $\mu_1(s)$ над $\mu(s)$ выполняется уже не всегда, а только при $s > K_S$. Но обоснование именно такого выбора значений μ^* и k авторы не приводят. Однако понятно, что нужно не просто произвольным образом разрушить указанное выше условие, а сформулировать какой-то разумный принцип выбора нового условия. И с этой точки зрения рекомендация Вавилина и Васильева [1979, с. 16] не может нас удовлетворить. Поэтому попытаемся сформулировать новый принцип самостоятельно.

Прежде всего, заметим, что удельная скорость роста в соответствии с формулой Моно (8) никогда в периодической культуре не превысит значения

$$\mu^* = \mu_m \cdot s_0 / (s_0 + K_S), \quad (17)$$

потому что $\mu(s)$ — возрастающая функция, а s с течением времени будет только падать от начального значения s_0 практически до 0, следовательно, будет уменьшаться и μ от значения $\mu(s_0) = \mu^*$ почти до $\mu(0) = 0$. Итак, μ^* мы определились. А чтобы определить k и s_1 воспользуемся так называемым «методом средних».

Метод средних заключается в следующем: за наилучшую зависимость принимается та, которая обеспечивает нулевое значение суммы отклонений по всем точкам, т.е. ее параметры выбираются так, что отклонения, имеющие разные знаки, в сумме компенсируются [Кафаров и др., 1972]. Для простоты ограничимся выбором на кривой $\mu(s)$ всего лишь двух точек: пусть одна из них будет такой, что в ней максимальна разность $\mu_1(s) - \mu(s)$, а во второй, наоборот — максимальной будет разность $\mu(s) - \mu_1(s)$. Очевидно (см. рис. 3), что абсцисса первой точки — это введенная выше s_1 , т.е. данная точка лежит на пересечении возрастающего и горизонтального участков $\mu_1(s)$:

$$s_1 \cdot k = \mu^* \Rightarrow s_1 = \mu^*/k. \quad (18)$$

Абсциссу второй точки обозначим через s_2 , и пока мы можем сказать, лишь что $0 < s_2 < s_1$. Вычислить значение s_2 можно из условия, что в этой точке разность

$$y = \mu(s) - \mu_1(s) = \mu_m \cdot s / (s + K_S) - s \cdot k$$

достигает максимального значения. Найдем экстремум функции $y(s)$. Как известно, в точке экстремума производная

$$\begin{aligned} dy/ds &= [\mu_m(s+K_S) - \mu_m \cdot s] / (s + K_S)^2 - k = \\ &= \mu_m \cdot K_S / (s + K_S)^2 - k = \\ &= [\mu_m \cdot K_S - k(s^2 + 2sK_S + K_S^2)] / (s + K_S)^2 \end{aligned}$$

равна нулю. В данном случае это будет выполняться при

$$\begin{aligned} \mu_m \cdot K_S - k \cdot (s_2^2 + 2 \cdot s_2 \cdot K_S + K_S^2) &= 0 \quad \Leftrightarrow \\ \Leftrightarrow s_2^2 + 2 \cdot K_S \cdot s_2 + (K_S^2 - K_S \cdot \mu_m/k) &= 0. \end{aligned}$$

Полученное квадратное уравнение легко решить. Его дискриминант составляет

$$\begin{aligned} 4 \cdot K_S^2 - 4 \cdot (K_S^2 - K_S \cdot \mu_m/k) &= \\ = 4 \cdot K_S^2 - 4 \cdot K_S^2 + 4 \cdot K_S \cdot \mu_m/k &= 4 \cdot K_S \cdot \mu_m/k, \end{aligned}$$

следовательно¹,

$$s_2 = (K_S \cdot \mu_m/k)^{0.5} - K_S. \quad (19)$$

Итак, согласно методу средних, нам нужна такая аппроксимация (16), чтобы выполнялось равенство $\mu_1(s_1) - \mu(s_1) = \mu(s_2) - \mu_1(s_2)$, т.е.:

$$\mu^* - \mu_m \cdot s_1 / (s_1 + K_S) = \mu_m \cdot s_2 / (s_2 + K_S) - s_2 \cdot k.$$

Подставляя сюда полученные выше явные выражения для s_1 и s_2 , получаем

$$\begin{aligned} \mu^* - \mu_m \cdot \mu^* / [k \cdot (\mu^*/k + K_S)] &= \mu_m \cdot [(K_S \cdot \mu_m/k)^{0.5} - \\ - K_S] / [(K_S \cdot \mu_m/k)^{0.5}] &- [(K_S \cdot \mu_m/k)^{0.5} - K_S] \cdot k. \end{aligned}$$

¹ Конечно, квадратное уравнение имеет два корня, но в данном случае второй корень — отрицательный, а отрицательная концентрация нас не интересует, поскольку не имеет физического смысла.

или, после несложных преобразований,

$$\begin{aligned} \mu_m - \mu^* &= 2 \cdot (\mu_m \cdot k \cdot K_S)^{0.5} - K_S \cdot k - \\ - \mu^* \cdot \mu_m / (\mu^* + k \cdot K_S). \end{aligned} \quad (20)$$

Если домножить обе части этого выражения на $(\mu^* + k \cdot K_S)$, то станет понятно, что мы имеем алгебраическое уравнение 4-й степени относительно корня квадратного из k .

В принципе, уравнения 4-й степени решаются в явном виде: их корни могут быть выражены через коэффициенты этого уравнения [Korn and Korn, 1961], но процесс решения чрезвычайно труден, и (главное!) получающиеся формулы настолько громоздки, что работать с ними практически невозможно. Более привлекательным выглядит иной путь.

Имея приближенное значение k_0 искомого корня χ , удобно улучшать это приближенное значение. Одним из способов такого исправления приближенного значения корня является способ итерации. Особенно удобен для приложения указанный способ в том случае, когда уравнение имеет вид

$$k = \phi(k). \quad (21)$$

Ряд последовательных приближений будет: $k_1 = \phi(k_0)$, $k_2 = \phi(k_1)$, ..., $k_n = \phi(k_{n-1})$, ... Можно показать, что $k_n \rightarrow \chi$ при $n \rightarrow \infty$ если функция $\phi(k)$ имеет производную, которая удовлетворяет условию $|\phi'/\phi| \leq q < 1$ в промежутке $(\chi - h) \leq k \leq (\chi + h)$ [Смирнов, 1974, с. 454–456]. Представим (20) в виде (21):

$$k = [\mu_m - \mu^* + K_S k + \mu^* \mu_m / (\mu^* + k \cdot K_S)]^2 / (\mu_m \cdot 4 K_S).$$

Поскольку очевидно, что $\mu^*/s_0 < \chi < \mu_m/K_S$, можно в качестве начального приближения выбрать

$$k_0 = (\mu^*/s_0 + \mu_m/K_S)/2.$$

Ограничимся одной итерацией:

$$\begin{aligned} k \approx k_1 &= [\mu_m - \mu^* + K_S \cdot (\mu^*/s_0 + \mu_m/K_S)/2 + \\ + \mu^* \mu_m / (\mu^* + \{\mu^*/s_0 + \mu_m/K_S\} \cdot K_S/2)]^2 / (\mu_m \cdot 4 K_S). \end{aligned} \quad (22)$$

Теперь, когда мы имеем значение k , ничто не мешает вычислить s_1 по формуле (18). В соответствии с аппроксимацией (16), будет наблюдаться экспоненциальный рост (с удельной скоростью μ^*) пока $s > s_1$. Таким образом, пока выполняется это условие, мы можем описать динамику биомассы уравнением (3), а динамику субстрата — уравнением (5'), полагая в них $\mu = \mu^*$. Но экспоненциальный рост продолжится только до времени t_1 , которое наступит тогда, когда s упадет до s_1 . Чтобы найти t_1 , подставим s_1 , μ^* и t_1 в (5'):

$$\begin{aligned} s_1 &= s_0 - x_0 \cdot [\exp(\mu^* \cdot t_1) - 1] / Y \Rightarrow \\ t_1 &= (1/\mu^*) \cdot \ln(1 + [s_0 - s_1] \cdot Y/x_0). \end{aligned} \quad (23)$$

К этому моменту времени концентрация биомассы достигнет величины

$$X = x_0 \cdot \exp(\mu^* \cdot t_1) = x_0 + (s_0 - s_1) \cdot Y. \quad (24)$$

При $t \geq t_1$ концентрация субстрата становится уже столь малой, что это сказывается на удельной скорости роста и поэтому нужно учитывать зависимость μ от s . Поскольку мы теперь используем кусочно-линейную аппроксимацию (16), то (2) примет такой вид (на участке $t \geq t_1$):

$$dx/dt = x \cdot s \cdot k,$$

а с учетом (5) превратится в логистическое уравнение вида

$$dx/dt = x \cdot [s_0 - (x - x_0)/Y] \cdot k.$$

Это уравнение совершенно аналогично (14) и его решение нам уже знакомо. Итак, при улучшенной кусочно-линейной аппроксимации (16) функции Моно, динамика биомассы описывается кусочно-непрерывной функцией

$$x_2(t) \approx \begin{cases} x_0 \cdot e^{\mu^* \cdot t} & \text{при } t < t_1, \\ \frac{x_m \cdot X}{X + (x_m - X) \cdot e^{-\eta \cdot (t - t_1)}} & \text{при } t \geq t_1, \end{cases} \quad (25)$$

где $r_1 = (s_0 + x_0/Y) \cdot k$.

Таким образом, алгоритм¹ вычисления приближенного решения динамики периодической культуры состоит в следующем:

- 1) Вычислить μ^* по формуле (17) и x_m — по (6).
- 2) Найти приближенное значение k из уравнения (20) — по формуле (22) или каким-то иным образом, например, графически.
- 3) Вычислить s_1 по формуле (18).
- 4) Вычислить t_1 по формуле (23).
- 5) Вычислить X по формуле (24).
- 6) Для каждого интересующего момента времени вычислить концентрацию биомассы (x_2) по (25).
- 7) Динамику концентрации субстрата вычислить по формуле (5), в которую вместо x нужно теперь подставлять x_2 .

Выполним этот алгоритм для значений параметров и начальных условий, принятых выше (в конце разд. «Влияние концентрации субстрата на скорость роста: уравнение Моно»).

$$\mu^* = 0.193 \cdot 100 / (100 + 8) \approx 0.18 \text{ 1/час},$$

$$x_m = 1 + 0.69 \cdot 100 = 70 \text{ мгС/л},$$

$$k \approx [0.193 - 0.18 + 8 \cdot (0.18/100 + 0.193/8)] / 2 + 0.18 \cdot 0.193 / (0.18 + \{0.18/100 + 0.193/8\} \cdot 8/2)^2 / (0.193 \cdot 4 \cdot 8) \approx 0.0093,$$

¹ Алгоритмом называют определенное правило, согласно которому надо произвести математические операции, чтобы получить требуемый ответ [Смирнов, 1974, с. 443].

$$s_1 \approx 0.18 / 0.0093 \approx 19.4 \text{ мгС/л}.$$

$$t_1 \approx (1/0.18) \cdot \ln(1 + [100 - 19.4] \cdot 0.69/1) \approx 22.4 \text{ час},$$

$$X \approx 1 + (100 - 19.4) \cdot 0.69 \approx 56.6 \text{ мгС/л},$$

$$r_1 \approx (100 + 1/0.69) \cdot 0.0093 \approx 0.944 \text{ 1/час},$$

$$x_2(t) \approx \begin{cases} e^{0.18t} \text{ мгС/л} & \text{при } t < 22.4 \text{ час}, \\ \frac{70 \cdot 56.6}{56.6 + 13.4 \cdot e^{-0.944(t - 22.4)}} \text{ мгС/л} & \text{при } t \geq 22.4 \text{ час}, \end{cases}$$

$$s(t) = 100 - [x_2(t) - 1] / 0.69 \text{ мгС/л}.$$

На рис. 2 наряду с истинным решением приведено и данное улучшенное приближенное решение. Видно, что оно достаточно хорошо соответствует истинному почти везде (за исключением небольшого интервала времени около $t = 25$ час).

Отмирание

Предположим, что скорость отмирания пропорциональна числу жизнеспособных клеток. Тогда скорость роста живой популяции дается уравнением:

$$dx/dt = (\mu - m) \cdot x,$$

(где m — удельная скорость отмирания) [Pirt, 1975], а не уравнением (2). Если, во-первых, в это уравнение подставить явную зависимость $\mu(s)$, например, в форме Моно (8) и, во-вторых, добавить уравнение динамики концентрации субстрата (4'), то получим замкнутую систему, описывающую динамику периодической культуры с учетом не только роста биомассы, но и отмирания (так называемую «модель Герберта» [Вавилин и Васильев, 1979, с. 14]):

$$\begin{cases} dx/dt = \frac{\mu_m \cdot s \cdot x}{s + K_S} - m \cdot x \\ ds/dt = -\frac{\mu_m \cdot s \cdot x}{Y \cdot (s + K_S)}, \end{cases} \quad (26)$$

что, конечно, более реалистично, чем примитивная модель Моно, рассмотренная выше. К сожалению, аналитически решить эти уравнения не удастся, поэтому для построения динамической кривой придется использовать приближенные подходы, в частности те, которые были изложены выше.

Вновь воспользуемся кусочно-линейной аппроксимацией (16). В соответствии с ней, будет наблюдаться экспоненциальный рост — но теперь уже с удельной скоростью не μ^* , а $(\mu^* - m)$ — пока $s > s_1$:

$$\begin{cases} dx/dt \approx (\mu^* - m) \cdot x \\ ds/dt = -\frac{\mu^* \cdot x}{Y}, \end{cases}$$

Решение

$$x = x_0 \cdot \exp([\mu^* - m] \cdot t) \quad (27)$$

первого уравнения системы подставим во второе:

$$ds/dt \approx -(\mu^* \cdot x_0/Y) \cdot \exp([\mu^* - m] \cdot t),$$

чтобы построить динамику убыли субстрата во время периода экспоненциального роста биомассы. Интегрирование полученного уравнения дает:

$$\int_{s_0}^s ds \approx -\frac{\mu^* \cdot x_0}{Y \cdot (\mu^* - m)} \cdot \int_0^t e^{(\mu^* - m) \cdot t} d([\mu^* - m] \cdot t), \Rightarrow$$

$$s = s_0 - \{\mu^* \cdot x_0 / [(\mu^* - m) \cdot Y]\} \cdot (e^{(\mu^* - m) \cdot t} - 1) \quad (28)$$

Экспоненциальный рост продолжится только до времени t_2 , которое наступит тогда, когда s упадет до s_1 . Найти t_2 можно, подставив в (28) s_1 и t_2 вместо, соответственно, s и t :

$$s_1 = s_0 - \{\mu^* \cdot x_0 / [(\mu^* - m) \cdot Y]\} \cdot \{\exp([\mu^* - m] \cdot t_2) - 1\} \Rightarrow t_2 = (\mu^* - m)^{-1} \cdot \ln(1 + [s_0 - s_1] \cdot Y \cdot [1 - m/\mu^*] / x_0). \quad (29)$$

К этому моменту времени концентрация биомассы достигнет величины

$$X = x_0 \cdot \exp([\mu^* - m] \cdot t_2) = x_0 + (s_0 - s_1) \cdot Y \cdot (1 - m/\mu^*).$$

При $t \geq t_2$ концентрация субстрата настолько уменьшается, что это отражается на удельной скорости роста и, следовательно, нужно учитывать зависимость μ от s . Поскольку мы теперь используем кусочно-линейную аппроксимацию (16), то (26) примет такой вид (на участке $t \geq t_2$):

$$\begin{cases} dx/dt \approx k \cdot s \cdot x - m \cdot x \\ ds/dt \approx -\frac{k \cdot s \cdot x}{Y}, \end{cases} \quad (30)$$

Будем искать приближенное решение этой системы. Обозначим $Z = \ln(x)$ и $S = \ln(s)$, тогда

$$\begin{cases} dZ/dt \approx k \cdot e^S - m \\ dS/dt \approx -\frac{k \cdot e^Z}{Y}. \end{cases} \quad (31)$$

Разложим функцию $S(t)$ в ряд Тэйлора в окрестности точки t_2 :

$$S(t) = S(t_2) + [(t-t_2)/1!] \cdot dS/dt|_{t=t_2} + \dots + [(t-t_2)^n/n!] \cdot d^n S/dt^n|_{t=t_2} + R_n(t),$$

где $R_n(t)$ — остаточный член [Смирнов, 1974, с. 309] и ограничимся первыми двумя членами:

$$S(t) \approx S(t_2) + [(t-t_2)/1!] \cdot dS/dt|_{t=t_2} = \ln(s_1) - (t-t_2) \cdot (k \cdot e^Z/Y)|_{t=t_2} = \ln(s_1) - (t-t_2) \cdot k \cdot X/Y,$$

где значение $dS/dt|_{t=t_2}$ взято из второго уравнения системы (31). Теперь сделаем обратную

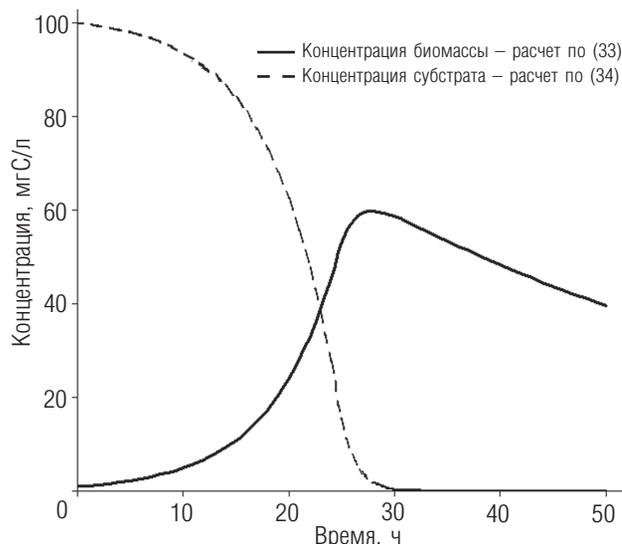


Рис. 4. Модель Герберта (периодическая культура с отмиранием).

подстановку $\exp(S) = s$, чтобы получить непосредственно динамику концентрации субстрата:

$$\begin{aligned} s(t) &\approx \exp(\ln(s_1) - [t-t_2] \cdot k \cdot X/Y) = \\ &= s_1 \cdot \exp(-[t-t_2] \cdot k \cdot X/Y) \end{aligned} \quad (32)$$

Чтобы построить динамику концентрации биомассы, подставим (32) в первое уравнение системы (30):

$$dx/dt \approx \{k \cdot s_1 \cdot \exp(-[t-t_2] \cdot k \cdot X/Y) - m\} \cdot x.$$

Интегрируя это уравнение, получаем

$$\int_X^x x^{-1} dx \approx \int_{t_2}^t [k \cdot s_1 \cdot e^{-(t-t_2) \cdot k \cdot X/Y} - m] dt \Rightarrow$$

$$x \approx X \cdot \exp\{s_1 \cdot \{1 - \exp(-[t-t_2] \cdot k \cdot X/Y)\} \cdot Y/X - m \cdot [t-t_2]\}.$$

Итак, объединяя последнее уравнение и (27), а также (28) и (32), получаем кусочно-непрерывные функции

$$x_2(t) \approx \begin{cases} x_0 \cdot e^{(\mu^* - m) \cdot t} & \text{при } t < t_2, \\ X \cdot e^{s_1 \cdot \{1 - \exp(-[t-t_2] \cdot k \cdot X/Y)\} \cdot Y/X - m \cdot [t-t_2]} & \text{при } t \geq t_2, \end{cases} \quad (33)$$

$$s_2(t) \approx \begin{cases} s_0 - \frac{\mu^* \cdot x_0}{(\mu^* - m) \cdot Y} \cdot [e^{(\mu^* - m) \cdot t} - 1] & \text{при } t < t_2, \\ s_1 \cdot e^{-(t-t_2) \cdot k \cdot X/Y} & \text{при } t \geq t_2, \end{cases} \quad (34)$$

которые и являются искомым приближенным решением модели Герберта (26). На рис. 4 построены графики этих функций при тех же численных значениях параметров, которые использовались в предыдущих разделах (а для m принято значение 0.02, поскольку в [Вавилин и Васильев, 1979, с. 15] указано, что для чистых культур характерные значения константы m составляют 0.02–0.03 1/час).

БЛАГОДАРНОСТЬ

Хочу поблагодарить учителя истории и обществоведения Ольгу Васильевну Главную, предоставившую ценный справочник [Korn and Korn, 1961], а также познакомившим меня с акад. Лысенко, Грише Миньковскому и садоводу-мишуринцу Ивану Ивановичу Янину (еще и предоставившему полезную книгу [Лысенко, 1948]¹).

ЛИТЕРАТУРА

1. Вавилин В.А., Васильев В.Б. 1979. Математическое моделирование процессов биологической очистки сточных вод активным илом. М.: Наука. 119 с. [Vavilin V.A., Vasil'ev V.B. 1979. Matematicheskoe modelirovanie protsessov biologicheskoi ochistki stochnykh vod aktivnym ilom. M.: Nauka. P. 119 (In Russian)]
2. Вавилов С.И. 1948. Несколько слов о книге «Люди русской науки» // Люди русской науки / Под ред. И.В. Кузнецова. М.-Л.: ОГИЗ Гос. издат. тех.-теор. лит. Т. 1. С. 11-12. [Vavilov S.I. 1948. Neskol'ko slov o knige «Lyudi russoi nauki» // Lyudi russoi nauki / Ed. I.V. Kuznetsova. M.-L.: Publishing house OGIz tekhn.-teor. lit. V.1. P.11-12. (In Russian)]
3. Вавилов С.И. 1948а. Советская наука на службе Родине // Люди русской науки / Под ред. И.В. Кузнецова. М.-Л.: ОГИЗ Гос. издат. тех.-теор. лит. Т. 1. С. 21-58. [Vavilov S.I. 1948a. Sovetskaya nauka na sluzhbe Rodine // Lyudi russoi nauki / Pod red. I.V. Kuznetsova. M.-L.: Publishing house OGIz tekhn.-teor. lit. V. 1. P. 21-58. (In Russian)]
4. Гильдерман Ю.И. 1974. Лекции по высшей математике для биологов. Новосибирск: Наука. [Gil'derman Yu.I. 1974. Lektsii po vysshei matematike dlya biologov. Novosibirsk: Nauka. (In Russian)]
5. Гильманов Т.Г. 1978. Математическое моделирование биогеохимических циклов в травяных экосистемах. М.: Изд-во МГУ. 169 с. [Gil'manov T.G. 1978. Matematicheskoe modelirovanie biogeokhimicheskikh tsiklov v travyanykh ekosistemakh. M.: Publishing house MSU. P. 169 (In Russian)]
6. Дюбюк П.Е., Кручкович Г.И., Глаголева Н.Н., Гутарина Н.И., Панфилова Н.А., Римский-Корсаков Б.С., Сенкевич Р.Л., Сулейманова Х.Р., Чегис И.А. 1965. Сборник задач по курсу высшей математики. М.: Высш. шк. [Dyubyuk P.E., Kruchkovich G.I., Glagoleva N.N., Gutarina N.I., Panfilova N.A., Rimskii-Korsakov B.S., Senkevich R.L., Suleimanova Kh.R., Chegis I.A. 1965. Sbornik zadach po kursu vysshei matematiki. M.: Vyssh. shk. (In Russian)]
7. Кафаров В.В., Ветохин В.Н., Бояринов А.И. 1972. Программирование и вычислительные методы в химии и химической технологии. М.: Наука. С. 315. [Kafarov V.V., Vetokhin V.N., Boyarinov A.I. 1972. Programirovanie i

¹ Очевидно, что автор имел в виду знакомство с трудами крупного советского лжеученого Лысенко, а не с ним самим, умершем задолго до написания данной работы. — *Примечание издателей.*

- vychislitel'nye metody v khimii i khimicheskoi tekhnologii. M.: Nauka. P. 315 (In Russian)]
8. Кудрявцев П.С. 1982. Курс истории физики. М.: Просвещение. 448 с. [Kudryavtsev P.S. 1982. Kurs istorii fiziki. Moscow: Prosveshchenie. P. 448 (In Russian)]
9. Лысенко Т.Д. 1948. Агробиология. М.: Сельхозгиз. [Lysenko T.D. 1948. Agrobiologiya. M.: Sel'khozgiz. (In Russian)]
10. Маркс К. 1968. Математические рукописи. М.: Наука. 640 с. [Marks K. 1968. Matematicheskie rukopisi. Moscow: Nauka. P. 640 (In Russian)]
11. Микулинский С.П. 1977. Предисловие // Развитие естествознания в России (XVIII – начало XX века) / Под ред. С.П. Микулинского и А.П. Юшкевича. М.: Наука. С. 3-6. [Mikulinskii S.P. 1977. Predislovie // Razvitie estestvoznaniya v Rossii (XVIII – nachalo KhKh veka) / Pod red. S.P. Mikulinskogo i A.P. Yushkevicha. Moscow: Nauka. P. 3-6. (In Russian)]
12. Мышкис А.Д. 1964. Лекции по высшей математике. М.: Наука. 608 с. [Myshkis A.D. 1964. Lektsii po vysshei matematike. Moscow: Nauka. P. 608 (In Russian)]
13. Пискунов Н.С. 1961. Дифференциальное и интегральное исчисления для втузов. М.: Физматгиз. [Piskunov N.S. 1961. Differentsial'noe i integral'noe ischisleniya dlya vtuzov. Moscow: Fizmatgiz. (In Russian)]
14. Полуэктов Р.А., Пых Ю.А., Швытов И.А. 1980. Динамические модели экологических систем. Л.: Гидрометеоздат. [Poluektov R.A., Pyh Yu.A., Shvytov I.A. 1980. Dynamical Models of Ecological Systems. Leningrad: Gidrometeoizdat. (In Russian with English Abstract)]
15. Прохоров А.М. (ред.). 1979. Советский энциклопедический словарь. М.: Сов. энциклопедия. [Prokhorov A.M. (red.). 1979. Sovetskii entsiklopedicheskii slovar'. Moscow: Sov. entsiklopediya. (In Russian)]
16. Смирнов В.И. 1974. Курс высшей математики. М.: Наука. Т. 1. 480 с. [Smirnov V.I. 1974. Kurs vysshei matematiki. Moscow: Nauka. T. 1. P. 480 (In Russian)]
17. Федоров В.Д., Гильманов Т.Г. 1980. Экология. М.: Изд-во МГУ. 464 с. [Fedorov V.D., Gil'manov T.G. 1980. Ekologiya. Moscow: Publishing house MSU. P. 464 (In Russian)]
18. Фролов И.Т. (ред.). 1980. Философский словарь. М.: Политиздат. 444 с. [Frolov I.T. (ed.). 1980. Filosofskii slovar'. Moscow: Politizdat. P. 444 (In Russian)]
19. Яновская С.А. 1968. Предисловие // Маркс К. Математические рукописи. М.: Наука. С. 3-22. [Yanovskaya S.A. 1968. Predislovie // Marks K. Matematicheskie rukopisi. Moscow: Nauka. P. 3-22. (In Russian)]
20. Bernal J.D. 1954. Science in History. London: WATTS.
21. Korn G.A., Korn T.M. 1961. Mathematical handbook for scientists and engineers. New York etc.: McGraw-Hill Book Company. 943 p.
22. Pirt S.J. 1975. Principles of Microbe and Cell Cultivation. Oxford etc.: Blackwell Scientific Publications.
23. von Kamke E. 1942. Differentialgleichungen, Lösungsmethoden und Lösungen. Leipzig: Becker & Erler. 642 p.
24. Walas S.M. 1959. Reaction Kinetics for Chemical Engineers. New York etc.: McGRAW-HILL BOOK Co., INC.

Received: 19.04.2021

Revised: 15.05.2021

Accepted: 20.06.2021