

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Сибирский федеральный университет»

УТВЕРЖДАЮ:
Проректор по учебной работе,
д-р пед.наук, профессор

Р. Гафурова



ПРОГРАММА
кандидатского экзамена
по специальности 03.01.02 Биофизика

ПРОГРАММА-МИНИМУМ
кандидатского экзамена по специальности

03.01.02 Биофизика

по биологическим наукам

Введение

В основу настоящей программы положены следующие разделы: теоретическая биофизика; молекулярная биофизика; биофизика клеточных и мембранных процессов; биофизика фотобиологических процессов; радиационная биофизика.

Программа разработана экспертным советом Высшей аттестационной комиссии по биологическим наукам.

1. Теоретическая биофизика

Предмет и задачи биофизики. Биологические и физические процессы и закономерности в живых системах. Методологические вопросы биофизики. История развития отечественной биофизики. Задачи биофизики в практике народного хозяйства.

1.1. Кинетика биологических процессов.

Основные особенности кинетики биологических процессов. Описание динамики биологических процессов на языке химической кинетики. Математические модели. Задачи математического моделирования в биологии. Общие принципы построения математических моделей биологических систем. Понятие адекватности модели реальному объекту. Динамические модели биологических процессов. Линейные и нелинейные процессы. Методы качественной теории дифференциальных уравнений в анализе динамических свойств биологических процессов. Понятие о фазовой плоскости и фазовом портрете системы. Временная иерархия и принцип «узкого места» в биологических системах. Управляющие параметры. Быстрые и медленные переменные.

Способы математического описания пространственно неоднородных систем.

Стационарные состояния биологических систем. Множественность стационарных состояний. Устойчивость стационарных состояний.

Модели триггерного типа. Примеры. Силовое и параметрическое переключение триггера. Гистерезисные явления. Колебательные процессы в биологии. Автоколебательные режимы. Предельные циклы и их устойчивость. Примеры.

Представления о пространственно неоднородных стационарных состояниях (диссипативных структурах) и условиях их образования.

Кинетика ферментативных процессов. Особенности механизмов ферментативных реакций. Понятие о физике ферментативного катализа.

Кинетика простейших ферментативных реакций. Условия реализации стационарности. Уравнение Михаэлиса-Ментен. Влияние модификаторов на кинетику ферментативных реакций. Применение метода графов для исследования стационарной кинетики ферментативных реакций. Общие принципы анализа более сложных ферментативных реакций.

Влияние температуры на скорость реакций в биологических системах. Взаимосвязь кинетических и термодинамических параметров. Роль конформационных свойств биополимеров.

1.2. Термодинамика биологических процессов.

Классификация термодинамических систем. Первый и второй законы термодинамики в биологии. Теплоемкость и сжимаемость белковых глобул. Расчеты энергетических эффектов реакций в биологических системах. Характеристические функции и их использование в анализе биологических процессов.

Изменение энтропии в открытых системах. Постулат Пригожина. Термодинамические условия осуществления стационарного состояния. Связь между величинами химического сродства и скоростями реакций. Термодинамическое сопряжение реакций и тепловые эффекты в биологических системах.

Понятие обобщенных сил и потоков. Липейные соотношения и соотношения взаимности Онзагера. Термодинамика транспортных процессов. Стационарное состояние и условия минимума скорости прироста энтропии. Теорема Пригожина.

Применение линейной термодинамики в биологии. Термодинамические характеристики молекулярно-энергетических процессов в биосистемах. Нелинейная термодинамика.

Общие критерии устойчивости стационарных состояний и перехода к ним вблизи и вдали от равновесия.

Связь энтропии и информации в биологических системах.

2. Молекулярная биофизика

2.1. Пространственная организация биополимеров.

Макромолекула как основа организации биоструктур. Пространственная конфигурация биополимеров. Статистический характер конформации биополимеров.

Условия стабильности конфигурации макромолекул. Фазовые переходы. Переходы глобула-клубок. Кооперативные свойства макромолекул. Типы объемных взаимодействий в белковых макромолекулах. Водородные связи: силы Ван-дер-Ваальса; электростатические взаимодействия: поворотная изомерия и энергия внутреннего вращения. Расчет общей конформации энергии биополимеров.

Факторы стабилизации макромолекул, надмолекулярных структур и биомембран.

Взаимодействие макромолекул с растворителем. Состояние воды и гидрофобные взаимодействия в биоструктурах. Переходы спираль-клубок.

Особенности пространственной организации белков и нуклеиновых кислот. Модели фибриллярных и глобулярных белков. Количественная структурная теория белка.

2.2. Динамические свойства глобулярных белков.

Структурные и энергетические факторы, определяющие динамическую подвижность белков. Гиперповерхности уровней конформационной энергии.

Динамическая структура олигопептидов и глобулярных белков; конформационная подвижность. Методы изучения конформационной подвижности: изотопный обмен, люминесцентные методы, ЭПР, гамма-резонансная спектроскопия, ЯМР высокого разрешения, импульсные методы ЯМР, методы молекулярной динамики. Авто- и кросскорреляционные функции торсионных углов и межатомных расстояний. Карты уровней свободной энергии пептидов.

Результаты исследования конформационной подвижности. Ограниченная диффузия. Типы движения в белках. Иерархия амплитуд и времен релаксации конформационных движений. Связь характеристик конформационной подвижности белков с их функциональными свойствами. Динамика электронно-конформационных переходов. Роль воды в динамике белков. Роль конформационной подвижности в формировании ферментов и транспортных белков.

2.3. Электронные свойства биополимеров.

Электронные уровни в биополимерах. Основные типы молекулярных орбиталей и электронных состояний. π -электроны, энергия делокализации. Схема Яблонского для сложных молекул. Принцип Франка - Кондона и законы флуоресценции. Люминесценция биологически важных молекул. Механизмы миграции энергии: резонансный механизм, синглет-синглетный и триплет-триплетный переносы, миграция экситона. Природа гиперхромного и гипохромного эффектов. Оптическая плотность.

Возбужденные состояния и трансформация энергии в биоструктурах. Перегос электрона в биоструктурах. Различные физические модели переноса электрона. Туннельный эффект. Туннелирование с участием виртуальных уровней. Электронно-конформационные взаимодействия и релаксационные процессы в биоструктурах.

Современные представления о механизмах ферментативного катализа. Электронно-конформационные взаимодействия в фермент-субстратном комплексе. Образование многоцентровой активной конфигурации.

3. Биофизика клеточных процессов. Биофизика мембранных процессов

3.1. Структура и функционирование биологических мембран.

Мембрана как универсальный компонент биологических систем. Развитие представлений о структурной организации мембран. Характеристика мембранных белков. Характеристика мембранных липидов. Динамика структурных элементов мембраны. Белок-липидные взаимодействия. Вода как составной элемент биомембран.

Модельные мембранные системы. Монослой на границе раздела фаз. Бислойные мембраны. Протеолипосомы.

Физико-химические механизмы стабилизации мембран. Особенности фазовых переходов в мембранных системах. Вращательная и трансляционная подвижность фосфолипидов. Флип-флоп переходы. Подвижность мембранных белков. Влияние внешних (экологических) факторов на структурно-функциональные характеристики биомембран.

Поверхностный заряд мембранных систем: происхождение электрокинетического потенциала. Явление поляризации в мембранах. Дисперсия электропроводности, емкости, диэлектрической проницаемости. Зависимость диэлектрических потерь от частоты. Особенности структуры живых клеток и тканей, лежащие в основе их электрических свойств.

Свободные радикалы при цепных реакциях окисления липидов в мембранах и других клеточных структурах. Образование свободных радикалов в тканях в норме и при патологических процессах. Роль активных форм кислорода. Антиоксиданты, механизм их биологического действия. Естественные антиоксиданты тканей и их биологическая роль.

3.2. Биофизика процессов транспорта веществ через биомембраны и биоэлектrogenез.

Пассивный и активный транспорт веществ через биомембраны.

Транспорт неэлектролитов. Проницаемость мембран для воды. Простая диффузия. Ограниченная диффузия. Связь проницаемости мембран с растворимостью проникающих веществ в липидах. Облегченная диффузия. Транспорт Сахаров и аминокислот через мембраны с участием переносчиков. Пиноцитоз.

Транспорт электролитов. Электрохимический потенциал. Ионное равновесие на границе мембрана-раствор. Профили потенциала и концентрации ионов в двойном электрическом слое. Равновесие Доннана. Пассивный транспорт: движущие силы переноса ионов. Электродиффузионное уравнение Нернста-Планка. Уравнения постоянного поля для потенциала и ионного тока. Проницаемость и проводимость. Соотношение односторонних потоков (соотношение Уссинга).

Потенциал покоя, его происхождение. Активный транспорт. Электрогенный транспорт ионов. Участие АТФаз в активном транспорте ионов через биологические мембраны. Ионные каналы: теория однорядного транспорта. Ионофоры: переносчики и каналообразующие агенты. Ионная селективность мембран (термодинамический и кинетический подходы). Модель параллельно функционирующих пассивных и активных путей переноса ионов.

Потенциал действия. Роль ионов Na и K в генерации потенциала действия в нервных и мышечных волокнах; роль ионов Ca и Cl в генерации потенциала действия у других объектов.

Кинетика изменений потоков ионов при возбуждении. Механизмы активации и инактивации каналов.

Описание ионных токов в модели Ходжкина-Хаксли. Воротные токи. Математическая модель нелинейных процессов мембранного транспорта. Флутуации напряжения и проводимости в модельных и биологических мембранах.

Распространение возбуждения. Кабельные свойства нервных волокон. Проведение импульса по немиелиновым и миелиновым волокнам. Математические модели процесса распространения нервного импульса. Физико-химические процессы в нервных волокнах при проведении рядов импульсов (ритмическое возбуждение). Энергообеспечение процессов распространения возбуждения.

Основные понятия теории возбудимых сред.

3.3. Молекулярные механизмы процессов энергетического сопряжения.

Связь транспорта ионов и процесса переноса электрона в хлоропластах и митохондриях. Локализация электронтранспортных цепей в мембране: структурные аспекты функционирования связанных с мембраной переносчиков: асимметрия мембраны.

Основные положения теории Митчела: электрохимический градиент протонов: энергизированное состояние мембран: роль векторной 1-Г-АТФазы. Сопрягающие комплексы, их локализация в мембране: функции отдельных субъединиц: конформационные перестройки в процессе образования макроэрга.

Протеолипосомы как модель для изучения механизма энергетического сопряжения. Бактериородопсин как молекулярный фотоэлектрический генератор. Физические аспекты и модели энергетического сопряжения.

3.4. Биофизика сократительных систем.

Основные типы сократительных и подвижных систем. Молекулярные механизмы подвижности белковых компонентов сократительного аппарата мышц. Принципы преобразования энергии в

механохимических системах. Термодинамические, энергетические и мощностные характеристики сократительных систем.

Функционирование поперечнополосатой мышцы позвоночных. Модели Хаксли. Дешеревского. Хилла.

Молекулярные механизмы немышечной подвижности.

3.5. Биофизика рецепции.

Гормональная рецепция. Общие закономерности взаимодействия лигандов в рецепторах: равновесное связывание гормонов. Роль структуры плазматической мембраны в процессе передачи гормонального сигнала. Рецептор - опосредованный внутриклеточный транспорт. Представления о цитоплазматическом транспорте. Методы исследования гормональных рецепторов.

Сенсорная рецепция. Проблема сопряжения между первичным взаимодействием внешнего стимула с рецепторным субстратом и генерацией рецепторного (генераторного) потенциала. Общие представления о структуре и функции рецепторных клеток. Место рецепторных процессов в работе сенсорных систем.

Фоторецепция. Строение зрительной клетки. Молекулярная организация фоторецепторной мембраны; динамика молекулы зрительного пигмента в мембране. Зрительные пигменты: классификация, строение, спектральные характеристики: фотохимические превращения родопсина. Ранние и поздние рецепторные потенциалы. Механизмы генерации позднего рецепторного потенциала.

Механорецепция. Рецепторные окончания кожи, проприорецепторы. Механорецепторы органов чувств: органы боковой линии, вестибулярный аппарат, кортиева орган внутреннего уха. Общие представления о работе органа слуха. Современные представления о механизмах механорецепции: генераторный потенциал. Электрорецепция.

Хеморецепция. Обоняние. Восприятие запахов: пороги, классификация запахов.

Вкус. Вкусовые качества. Строение вкусовых клеток, проблема вкусовых рецепторных белков.

Рецепция медиаторов и гормонов. Проблема клеточного узнавания. Механизмы взаимодействия клеточных поверхностей.

4. Биофизика фотобиологических процессов

4.1. Механизмы трансформации энергии в первичных фотобиологических процессах.

Взаимодействие квантов с молекулами. Эволюция волнового пакета и результаты фемтосекундной спектроскопии. Первичные фотохимические реакции.

Основные стадии фотобиологического процесса. Механизмы фотобиологических и фотохимических стадий. Кинетика фотобиологических процессов.

Проблемы разделения зарядов и переноса электрона в первичном фотобиологическом процессе. Роль электронно-конформационных взаимодействий.

4.2. Биофизика фотосинтеза.

Структурная организация и функционирование фотосинтетических мембран. Фотосинтетическая единица. Два типа пигментных систем и две световые реакции. Организация и функционирование фотореакционных центров. Проблемы первичного акта фотосинтеза. Электронно-конформационные взаимодействия. Фотоинформационный переход.

Кинетика и физические механизмы переноса электрона в электрон-транспортных цепях при фотосинтезе. Механизмы сопряжения окислительно-восстановительных реакций с трансмембранным переносом протона. Механизмы фотоингибирования.

Особенности и механизмы фотоэнергетических реакций бактериородопсина и зрительного пигмента родопсина.

4.3. Фоторегуляторные и фотодеструктивные процессы.

Основные типы фоторегуляторных реакций растительных и микробных организмов: фотоморфогенез, фототропизм, фототаксис, фотоиндуцированный каротиногенез. Спектры действия, природа фоторецепторных систем, механизмы первичных фотореакций.

Фитохром - универсальная фоторецепторная система регуляции метаболизма растений. Молекулярные свойства и спектральные характеристики фитохрома. Механизм обратимой фотоконверсии двух форм фитохрома. Понятие о фитохромных молекулах и фитохромном механизме фотоактивации ферментов.

Фотохимические реакции в белках, липидах и нуклеиновых кислотах. ДНК как основная внутриклеточная мишень при летальном и мутагенном действии ультрафиолетового света. Фотосенсибилизированные и двухквантовые реакции при повреждении ДНК. Механизмы фотодинамических процессов. Защита ДНК некоторыми химическими соединениями.

Эффекты фоторепарации и фотозащиты. Ферментативный характер и молекулярный механизм фотореактивации. Роль фотоиндуцированного синтеза биологически активных соединений в процессе фотозащиты. Механизм фотосинергетических реакций при комбинированном действии разных длин волн ультрафиолетового света.

4.4. Экологическая биофизики.

Адаптация, устойчивость и надежность биологических систем разного уровня организации: клеток, организмов, популяций. Разнообразие ответных реакций индивидуумов в клеточных ансамблях и популяциях. Энергетическая стоимость физиологических процессов и ее изменениях в неблагоприятных условиях. Структура популяции как отражение ее функционального состояния. Типизация особей в популяциях. Прогнозирование динамики численности популяции.

Классификация воздействий. Слабые (фоновые) воздействия. Космические и периодические воздействия. Естественный радиационный фон и уровень радона в среде. Проблема озоновой дыры. ЭМ-излучения космических и земных источников. Магнитные поля Солнца, звезд, галактик и других объектов Вселенной. Циклы солнечной активности, их влияние на Землю. Свет и биоритмы. Биологические часы.

Действие оптического излучения. Фотосинтез в море. Причины лимитирования первичной продукции. Фотоингибирование и фотодеструкция. Фоторегуляция роста растения. Оптические свойства листьев высших растений и спектральные методы оценки функционального состояния фотосинтетического аппарата.

Действие УФ-излучения. Молекулярные механизмы фотоповреждения ДНК при действии УФ-излучения экологического диапазона. Клеточные системы репарации ДНК. Фотоповреждение и фотореактивация микроорганизмов. Комбинированное действие излучения разных длин волн на клетку. Ферментативная реактивация. Молекулярные механизмы действия фотолиазы.

Окислительный стресс. Молекулярные механизмы повреждающего действия кислорода. Пути световой и темновой активации молекулярного кислорода. Ферментативные и неферментативные реакции. Роль свободно-радикальных реакций и синглетного кислорода. Методы изучения окислительных деструктивных процессов в биологических системах. Природные фотосенсибилизаторы фотодеструктивных процессов. Повреждения растений при действии гербицидов, загрязнителей атмосферы, токсических веществ, заболеваний. Фагоцитоз и сверхчувствительность в связи с иммунитетом животных и растительных организмов. Старение растений, продукты деградации липидов и пигментов.

Молекулярные механизмы адаптации живых организмов к экстремальным факторам внешней среды (температурам, освещению, засолению, действию ксенобиотиков, гипоксии и гипероксии).

Оценка состояния среды обитания. Предельно допустимые концентрации и биотестирование. Методология биотестирования. Дистанционные методы. Практическое использование биотестирования для оценки качества среды.

5. Радиационная биофизика

5.1. Электромагнитные излучения и поля в природе, технике и жизни человека.

Общая физическая характеристика ионизирующих и неионизирующих излучений. Излучения как инструмент исследований структуры и свойств молекул. Гамма- и рентгеновские лучи. Рентгеноструктурный анализ, лучевая ультрамикрометрия, радиационно-химические методы. Ультрафиолетовое и видимое излучения. Спектроскопия в УФ и видимой области. Лазерная спектроскопия, исследования электронно-вращательных спектров, фотохимические методы исследования. Инфракрасное излучение, инфракрасная спектроскопия. Радиочастоты: СВЧ, УВЧ, ВЧ, НЧ. Микроволновая спектроскопия, спектроскопия ЭПР, ЯМР, диэлектрическая спектроскопия, методы электропроводности.

Использование различных видов излучений в медицине, технике и сельском хозяйстве.

Естественный радиационный фон и уровень радона в среде. Проблема озоновой дыры, ЭМИ и ЭМП космических и земных источников. Магнитные поля Солнца, звезд, галактик и других объектов Вселенной. Циклы Солнечной активности, их влияние на Землю. Свет и биоритмы. Биологические часы.

Специфика первичных (физических) механизмов действия различных видов излучений на молекулы. Поглощение и обмен энергии. Конечный биологический эффект при действии ионизирующих и неионизирующих излучений на биологические объекты и системы.

5.2. Биологическое действие ионизирующих излучений.

Первичные и начальные биологические процессы поглощения энергии ионизирующих излучений. Механизмы поглощения рентгеновских и гамма-излучений, нейтронов, заряженных частиц. Экспозиционные и поглощенные дозы излучений. Единицы активности радионуклеотидов. Единицы доз ионизирующих излучений. Фактор изменения дозы облучения. Зависимость относительной биологической эффективности от линейных потерь энергии излучений. Индивидуальные и стационарные дозиметры.

Понятия «малые» и «большие» дозы радиации. Стохастические и статистические эффекты.

Инактивация молекул в результате прямого и непрямого действия ионизирующих излучений. Дозовые зависимости. Прямое действие радиации на ферменты, белки, нуклеиновые кислоты, липиды, углеводы. Первичные процессы, приводящие к инаktivации макромолекул при прямом действии радиации. Первичные продукты радиолиза и дальнейшая судьба облученных макромолекул. Радиочувствительность молекул. Радиолиз воды и липидов. Взаимодействие растворенных молекул с продуктами радиолиза растворителей. Эффект Дейла. Образование возбужденных молекул, ионов и радикалов. Количественная характеристика непрямого действия радиации в растворах. Роль модификаторов в радиолизе молекул.

Радиационная биофизика клетки. Количественные характеристики гибели облученных клеток. Репродуктивная и интерфазная гибель клеток. Апоптоз. Принцип попадания, концепция мишени. Эволюция этих понятий. Стохастические модели.

Основы микродозиметрии ионизирующих излучений. Первичные физико-химические процессы в облученной клетке. Анализ механизмов лучевого поражения клеток. Роль молекулярных механизмов репарации ДНК и репарационных ферментов в лучевом поражении клетки. Роль повреждения биологических мембран в радиационных нарушениях клетки. Окислительные процессы в липидах и антиокислительные системы, участвующие в первичных биофизических и последующих лучевых реакциях.

Восстановительные процессы при лучевом поражении клетки.

Модификация лучевого поражения клетки.

Радиационная биофизика сложных систем. Временные и дозовые эффекты радиации. Сравнительная радиочувствительность биологических объектов и систем. Действие малых доз и хронического облучения. Отдаленные последствия малых доз радиации на организм. Особенности действия внешнего и инкорпорированного, общего и локального, острого и хронического, однократного и многократного облучения организмов разными типами радиации.

Этапы ответных реакций на острое облучение: физический, биофизический и общебиологический. Синдромы острого лучевого поражения: костно-мозговой, кишечный и церебральный. Критические органы и системы. Критические процессы лучевого поражения. Лучевой токсический эффект. Роль биофизических исследований сложных систем в анализе первичных и последующих лучевых процессов. Проблема риска. Факторы, модифицирующие лучевое поражение: радиопротекторы и радиосенсибилизаторы, их химическая природа и биологическое действие. Эндогенный фон радиорезистентности. Лучевые реакции и стресс. Кислородный эффект и механизмы его проявления.

Особенности химической защиты организма от действия малых доз и хронического облучения.

Основная литература

1. Альберс Б., Брей Д., Льюис Дж., и др. Молекулярная биология клетки. М., 1994 г., т. 1, 515 с.
2. Антонов В.Ф., Смирнова Е.Ю., Шевченко Е.В. Липидные мембраны при фазовых превращениях. М., 1992 г., 135 с.
3. Блюменфельд Л.А. Проблемы биологической физики. М., 1977 г., 336 с.
4. Волькенштейн М.В. Молекулярная биофизика. М., 1975 г., 616 с.
5. Конев С.В., Вологовский И.Д. Фотобиология. Минск: 1979 г., 383 с.
6. Котык А., Яначек К. Мембранный транспорт. М., 1980 г., 341 с.
7. Кудряшов Ю.Б., Беренфельд Б.С. Основы радиационной биофизики. М., 1982 г., 302 с.
8. Ладик Я. Квантовая биохимия для химиков и биологов. М., 1975 г., 256 с.
9. Рубин А.Б. Биофизика. В 2-х кн. Учеб. для биол. спец. вузов. М., 1987 г.

10. Рубин А.Б. Лекции по биофизике. Учеб. пособие. М., 1994 г., 160 с.
11. Финеан Дж. Биологические ультраструктуры. М., 1970 г., 325 с.

Дополнительная литература

1. Антонов В.Ф. Липиды и ионная проницаемость мембран. М., 1982 г., 151 с.
2. Биологические мембраны. Методы. Под ред. Дж. Финдел, У. Эванеса. М., 1990 г.
3. Биофизика фотосинтеза. Под ред. А.Б. Рубина. М., 1975 г., 222 с.
4. Болдырев А.А. и др. Биохимия активного транспорта ионов и транспортные АТФазы. М., 1983 г., 126 с.
5. Болдырев А.А. и др. Введение в мембранологию. М., 1990 г., 208 с.
6. Владимиров Ю.А. и др. Биофизика. М., 1983 г., 272 с.
7. Веселова Т.В., Веселовский В.А., Чернавский Д.С. Стресс у растений. Биофизический подход. М.: МГУ, 1993 г., 144 с.
8. Волькенштейн М.В. Биофизика. М., 1981 г., 575 с.
9. Гончаренко Е.Н., Кудряшов Ю.Б. Гипотеза эндогенного фона радиорезистентности. М., 1980 г., 176 с.
10. Исмаилов Э.Ш., Захаров С.Д. Электромагнитные поля и излучения в природе, технике и жизни человека. М., 1992 г., 159 с.
11. Кольс О.Р., Максимов Г.В., Раденович Ч.Н. Биофизика ритмического возбуждения. М., 1993 г., 302 с.
12. Островский М.А. Фоторецепторные клетки. М., 1978. 64 с. Радиация. Дозы, эффекты, риск. М., 1988 г., 80 с.
13. Рубин А.Б. Термодинамика биологических процессов. 2-е изд., перераб. и доп. М., 1984 г., 285 с.
14. Рубин А.Б., Пытьева Н.Ф., Ризниченко Г.Ю. Кинетика биологических процессов. М., 1977 г., 327 с.
15. Рыбальченко В.К., Курский М.Д. Молекулярная организация и ферментативная активность биологических мембран. Киев: 1977 г., 209 с.
16. Ходоров Б.И. Общая физиология возбудимых мембран. М., 1975 г., 406 с.