

так что

$$\dot{Q} = J_{\text{хим}} - J_{\text{диф}} \quad (8.113)$$

В этом случае также возникают гистерезисная петля и колебания.

Третий пример, рассмотренный Качальским и Спанглером [88], — постоянный ферментативный процесс, сопряженный с кооперативным изменением проницаемости мембраны от  $a_1$  до  $a_2$  при некотором значении концентрации продукта  $Q$  (рис. 8.40). Если мембрана разделяет два раствора соли одинаковой концентрации и реакция в мембране сама продуцирует ионы, то концентрация соли внутри мембраны отличается от ее концентрации во внешней среде. Возникает разность потенциалов, которая испытывает колебания, если внутримембранный процесс кооперативен.

Как показывают эти примеры, кооперативные свойства мембран могут быть причиной незатухающих колебаний, что естественно, так как кооперативность всегда означает нелинейность. Эти явления изучены, главным образом, на экспериментальных и теоретических моделях. Пока отсутствуют детальные исследования, раскрывающие молекулярные механизмы мембранных процессов, ответственных за биологические ритмы. Однако общие подходы к таким проблемам развиты, и периодические процессы в клетках нельзя более считать загадочными.

Обсуждаемые явления можно феноменологически описать на языке нелинейной термодинамики [88]. Задачи дальнейших исследований достаточно трудны, так как их решение требует детального изучения молекулярной структуры и динамики биологических мембран.

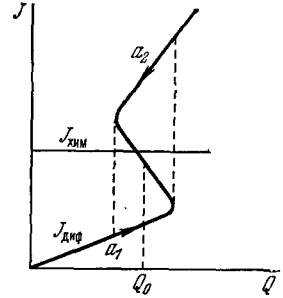


Рис. 8.40. Кооперативное изменение проницаемости мембраны при  $Q = Q_0$ .

## § 8.10. ФИБРИЛЛЯЦИЯ ВОЗБУДИМОЙ СРЕДЫ

Из изложенного в гл. 5 очевидно, что любая мышечная ткань представляет собой возбудимую среду, — возбуждение, сообщаемое сетью нервных волокон, вызывает механохимические процессы. Тем самым процессы в возбудимых средах имеют важнейшее значение для физиологии, в частности, для физиологии сердечной мышцы. Рассмотрим, следуя работам Кринского ([79, 95—99], см. также [19]), *фибрилляцию сердца*. При некоторых патологических состояниях ритмически сокращающаяся сердеч-

ная мышца десинхронизуется, отдельные мышечные волокна сокращаются хаотически, асинхронно, наступает фибрилляция, приводящая организм к гибели. Спасение может быть достигнуто лишь быстрой дефибрилляцией, возвращением сердца к его нормальному ритму. Физическая задача состоит в анализе природы фибрилляции и условий ее возникновения, в нахождении таких параметров системы, при воздействии на которые сердце можно перевести в нормальный режим.

В § 8.5 рассмотрены возбудимые среды, в которых протекают химические реакции. Визуально наблюдаемые в таких средах автоволновые процессы свойственны возбудимым средам в целом. В частности, циркуляция возбуждения в двумерной системе приводит к общему для возбуждаемых сред явлению — к возникновению ревербераторов.

Само понятие возбудимой среды как среды, в которой распространение импульса происходит без затухания, было введено Винером и Розенблютом [42]. Импульс генерируется каждой точкой среды. Примером одномерной возбудимой среды может служить биффордов шнур или нервное волокно. Каждая точка возбудимой среды может находиться в одном из трех состояний: покоя, возбуждения и рефрактерности. Если на точку, находящуюся в состоянии покоя, подать возбуждающий сигнал, то она перейдет в возбужденное состояние, в котором пробудет время  $\tau$ , затем перейдет в рефрактерное состояние, продолжающееся в течение времени  $\tau_R$ . В период рефрактерности  $\tau_R$  точка не реагирует более на возбуждающий сигнал, следовательно, никакая точка не может возбуждаться с частотой, большей  $\tau_R^{-1}$ .

Общие математические модели возбудимых сред, объясняющие возникновение ревербераторов, рассмотрены в работах [19, 42—45, 100]. Показано, что синхронное распространение волн может нарушаться в результате появления источников волн, вызванного попаданием в среду внеочередного (экстрасистолического) импульса возбуждения. В неоднородных средах эти источники могут размножаться и порождать фибрилляцию.

Ревербератор в однородной двумерной системе возникает, например, при наличии отверстия, периметр которого превышает длину волны  $\lambda = v\tau_R$  ( $v$  — скорость распространения волны). Циркуляция волны возбуждения возможна и в непрерывной среде, неоднородной по рефрактерности. Если в некоторую область среды, имеющую форму кольца, послать импульс, то он не будет циркулировать, так как волны возбуждения, распространяющиеся по часовой стрелке и против нее, встретятся и погасят друг друга. Однако если рефрактерность не всюду одинакова, то циркуляция возникнет вследствие трансформации ритма.

На рис. 8.41 показана неоднородная среда, состоящая из двух областей с периодами рефрактерности  $\tau_{R1}$  и  $\tau_{R2}$ . Интервал  $\Delta t$  между двумя последовательными волнами  $a_1$  и  $a_2$  таков, что

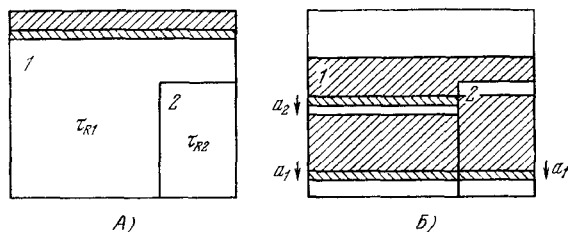


Рис. 8.41. Трансформация ритма в двумерной неоднородной среде. А — распределение рефрактерности ( $\tau_{R2} > \tau_{R1}$ ), Б — разрыв фронта волны  $a_2$ .

волна  $a_2$  не может возбудить область с периодом рефрактерности  $\tau_{R2} > \tau_{R1}$ . Возникает разрыв фронта волны  $a_2$ . Рефрактерный «хвост» имеет большую длину в области 2, чем в 1. Трансформация ритма состоит в выпадении второго импульса.

Ревербератор возникает при контакте фронта волны с покоящейся тканью. Такая ситуация создается, например, встречной

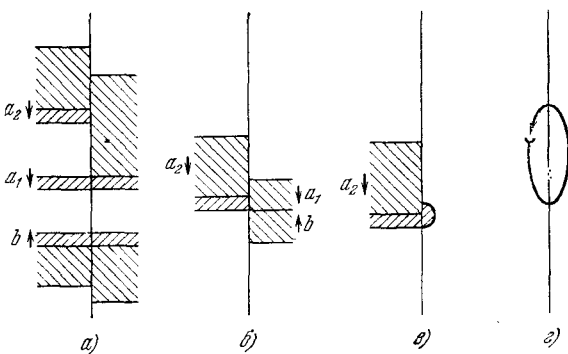


Рис. 8.42. Возникновение ревербератора в неоднородной среде. Последовательные стадии а, б, в, г

волной  $b$  (рис. 8.42). Волны  $b$  и  $a_1$  гасят друг друга, и волна  $a_2$  переходит в правую полуплоскость в виде полукруга (рис. 8.42, в), а затем, миновав свой «рефрактерный хвост», — в левую. Путь замыкается, и образуется ревербератор (рис. 8.42, г).

В однородной среде период волн, посылаемых ревербератором, равен  $\tau_R$ , и ревербератор существует неограниченно долго.

Если он возник на границе двух однородных областей, то его время жизни конечно и тем меньше, чем больше неоднородность. Число оборотов волны возбуждения вокруг линии разрыва фаз равно

$$n = 1 + \frac{\tau}{\tau_{R_2} - \tau_{R_1}}. \quad (8.114)$$

Размер ревербератора может быть меньше длины волны.

Ревербераторы могут сами служить источником волн высокой частоты, вызывающих появление новых ревербераторов. Иными словами, возможен процесс размножения ревербераторов. В неоднородной среде ревербераторы посылают волны с различными частотами и не синхронизируются. Если новые источники волн рождаются чаще, чем исчезают старые, то наблюдается сложная картина, напоминающая фибрилляцию.

Другой источник волн, не связанный с циркуляцией возбуждения, представляет собой так называемое эхо. Если подать несколько импульсов на неоднородное по периодам рефрактерности волокно, то на неоднородности появляются новые импульсы, бегущие по волокну, и лишь позднее наступает состояние покоя. Возникшие импульсы подобны отраженным от неоднородности, которая рассматривается как источник эха. Кринский исследовал условия возникновения эха, характеристики соответствующего источника и их зависимости от параметров среды. Показано, что эхо может появляться в средах, удовлетворяющих условно  $\tau/\tau_R > 1/2$ . Начальные условия состоят в наличии достаточно большого разрыва в распределении фаз элементов по возбудимой среде. В неоднородной среде разрыв может возникать при трансформации ритма. Свойства источников эха близки к свойствам ревербератора, за исключением того, что размер источников эха может быть как угодно мал.

Ревербератор есть источник импульсов, который может существовать в среде и при  $\tau/\tau_R < 1/2$ . Пути, по которым возбуждение переходит из области с меньшей рефрактерностью в область с большей рефрактерностью и обратно, пространственно разделены, но сближаются при увеличении  $\tau/\tau_R$  и при  $\tau/\tau_R \geq 1/2$  соединяются. Тем самым эхо представляет собой предельный случай ревербератора с нулевой длиной. Эхо и ревербератор обладают одинаковыми свойствами как источники импульсов и могут быть причинами фибрилляции в неоднородных возбудимых средах.

В электрофизиологии состояние сердечной ткани характеризуется так называемой «зоной уязвимости». Уязвимость означает возникновение более чем двух ответов при подаче на полосу миокарда двух импульсов. Шириной зоны называется диапазон интервалов между импульсами  $\Delta t$ , при которых возни-

кает уязвимость. Кринский показал, что уязвимость определяется величиной  $\tau' = \tau/\tau_R$ , ширина зоны тем меньше, чем меньше  $\tau'$ .

В неоднородной возбудимой среде возникший источник волн, будь то эхо или ревербератор, может служить стимулятором для запуска новых источников волн. Если параметры среды таковы, что скорость «размножения» источников не меньше, чем скорость их «умирания», то возможна фибрилляция. При взаимодействии нескольких источников длительность фибрилляции быстро растет с увеличением  $\tau'$ . Минимальное число источников, способное вызвать фибрилляцию заданной длительности, уменьшается с увеличением  $\tau'$ . Опыт показывает, что на полоске ткани миокарда фибрилляция может быть длительной, если размеры самой полоски достаточно велики, т. е. имеется некоторая «критическая масса» для фибрилляции. Очевидно, что число источников, обеспечивающее фибрилляцию, является аналогом критической массы.

Основной вывод, полученный Кринским, состоит в том, что безразмерный параметр  $\tau'$  является важной характеристикой возбудимой среды, определяющей режим фибрилляции и время его существования.

Применительно к сердечной мышце в целом необходимо найти аналог величины  $\tau$ , выражающей длительность возбужденного состояния, который можно измерить электрофизиологическими методами. В качестве такой величины вводится время возникновения ответа на подаваемый импульс, т. е. латентный период  $\theta$ . Известно, что чем меньше амплитуда импульса, подаваемого на одиночную клетку, тем позже появляется ответ. При возбуждении двумя фиксированными стимулами  $\theta$  зависит от времени  $T$ , прошедшего после последнего возбуждения клетки к моменту прихода стимула (фаза клетки). Зависимость  $\theta$  от амплитуды раздражения показана на рис. 8.43, а, зависимость от фазы клетки  $T$  — на рис. 8.43, б. Существует максимальная задержка  $\theta_{\max}$ , т. е. ответ не появляется при подпороговых стимулах  $A < A_{\min}$  и при  $T < T_{\min}$ . Если клетка возбуждается не стимулятором, а соседней клеткой, то при известном расстоянии между клетками график на рис. 8.43, б позволяет определить скорость распространения возбуждения. Функция  $\theta(T)$  описывает распространение возбуждения в системе. Теоретический анализ показывает, что каждому значению  $\theta$  отвечают два значения скорости распространения возбуждения. Большая скорость характеризует устойчивый процесс «горения», меньшая — неустойчивое «тление», не наблюдаемое при периодическом следовании импульсов в стационарном режиме. При увеличении частоты следования импульсов меньшая скорость возрастает, а большая уменьшается. При дальнейшем повышении частоты

обе скорости совпадают, режим становится нестационарным и происходит периодическое выпадение импульсов.

Возникновение ревербераторов облегчается при увеличении параметра  $\theta_{\max}/\tau_R$ . Если этот параметр больше  $1/2$ , возможно возникновение источников эха.

Таким образом, величина  $\theta/\tau_R$  ( $\tau_R$  — период рефрактерности) определяет уязвимость сердечной мышцы (см. стр. 456). Применяемые в медицине антиаритмические вещества, дефибрилляторы, влияют именно на этот параметр. Важный для практики

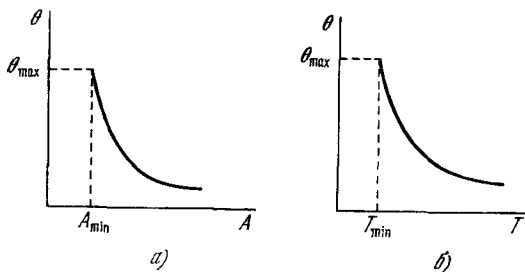


Рис. 8.43. Зависимость латентного периода от амплитуды раздражения (а) и его зависимость от времени, прошедшего после возбуждения (б).

результат теоретического исследования состоит в том, что найдены физические критерии антиаритмогенных воздействий, которые могут изучаться на тканевых моделях путем определения изменений  $\theta/\tau_R$ . На тех же основаниях исследуются факторы, вызывающие фибрилляцию. Действительно, удалось показать экспериментально, что вещества, уменьшающие  $\theta/\tau_R$ , обладают антиаритмическими действиями, а вещества, увеличивающие это отношение, напротив, способствуют возникновению сердечных аритмий, в соответствии с тем, что в моделях возбудимых сред уменьшение  $\theta/\tau_R$  затрудняет возникновение источников волн — эха и ревербераторов.

Более детальное количественное рассмотрение исходит из математической модели передачи возбуждения по системе электрически связанных клеток. Прежде всего нужно установить, какими свойствами клеточных мембран определяется величина  $\theta_{\max}$ .

Поведение одиночной возбудимой клетки можно описать системой уравнений

$$\left. \begin{aligned} \epsilon \dot{\varphi} &= f(\varphi, I) + I_{\text{вн}}(t), \\ \dot{I} &= g(\varphi, I). \end{aligned} \right\} \quad (8.115)$$

Здесь  $\epsilon$  — малый параметр,  $\varphi$  — мембранный потенциал,  $I$  — ионный ток,  $I_{\text{вн}}$  — внешний импульс тока. Функции  $f$  и  $g$  таковы,

что фазовый портрет системы при  $I_{\text{вн}} = 0$  характерен для возбудимой мембраны. Изоклина  $I_{\text{вн}} = 0$  имеет N-образную форму, с единственной особой точкой  $O$ , под действием деполяризующего тока изоклина, отвечающая  $\varphi = 0$ , смещается вверх.

Поведение двух связанных клеток описывается уравнениями

$$\left. \begin{aligned} \varepsilon \dot{\varphi}_1 &= f(\varphi_1, I_1) + a(\varphi_1 - \varphi_2), \\ \dot{I}_1 &= g(\varphi_1, I_1), \\ \varepsilon \dot{\varphi}_2 &= f(\varphi_2, I_2) + a(\varphi_2 - \varphi_1), \\ \dot{I}_2 &= g(\varphi_2, I_2). \end{aligned} \right\} \quad (8.116)$$

Член  $a(\varphi_1 - \varphi_2)$  представляет ток  $I_{\text{вн}}$ , текущий через клетку 2 от клетки 1.

Если в момент  $t = 0$  клетка 1 находится в состоянии, соответствующем появлению потенциала действия (ПД), то ток, текущий из клетки 1 в клетку 2, может вызвать в ней ПД. Начальное состояние клетки 2 определяется следующим: возникает ли в ней ПД и через какое время после  $t = 0$ . Задержка  $\theta$  есть время от  $t = 0$  до возникновения ПД в клетке 2. В норме  $\theta \ll \tau$  ( $\tau$  — длительность ПД), так как в момент  $t = 0$  клетка 2 находится в покое. Если режим аномален, т. е. импульсы подаются с высокой частотой, то в момент возбуждения клетки 1 клетка 2 может оказаться в рефрактерном состоянии. В результате либо блокируется передача импульса от клетки 1 к клетке 2, либо ответ возникает с большой задержкой  $\theta_{\text{max}} \sim \tau$ . Второй случай особенно опасен для миокарда, так как при этом возможно возникновение экстрасистол. Большие задержки ответа могут происходить в клетках, в которых постоянный ток может вызвать автоколебания.

Таким образом, задача о задержках сводится к изучению параметров клеточной мембраны, определяющих ее поведение под действием деполяризующего тока.

Систему уравнений (8.116) можно переписать в виде

$$\left. \begin{aligned} \varepsilon \dot{\varphi}_1 &= \tilde{f}(\varphi_1, I_1) - a\varphi_2, \\ \dot{I}_1 &= g(\varphi_1, I_1), \\ \varepsilon \dot{\varphi}_2 &= \tilde{f}(\varphi_2, I_2) - a\varphi_1, \\ \dot{I}_2 &= g(\varphi_2, I_2), \end{aligned} \right\} \quad (8.117)$$

где

$$\tilde{f}(\varphi_i, I_i) = f(\varphi_i, I_i) + a\varphi_i, \quad i = 1, 2.$$

Внешний ток, поступающий в клетку 2, задается теперь следующим образом:

$$I_{\text{вн}}(t) = -a\varphi_1(t). \quad (8.118)$$

Пусть  $\varphi_1(t)$  есть прямоугольный импульс; тогда

$$I_{\text{вн}}(t) = \begin{cases} I_A, & t \leq \tau, \\ 0, & t > \tau, \end{cases} \quad (8.119)$$

где  $I_A = a\varphi_A$ ,  $\varphi_A$  — амплитуда ПД,  $\tau$  — его длительность. Имеем систему

$$\left. \begin{aligned} \dot{\varphi} &= \tilde{f}(\varphi, I) + I_{\text{вн}}(t), \\ \dot{I} &= g(\varphi, I), \end{aligned} \right\} \quad (8.120)$$

и  $I_{\text{вн}}(t)$  определяется выражением (8.119).

Фазовые траектории для клетки 2 показаны на рис. 8.44.

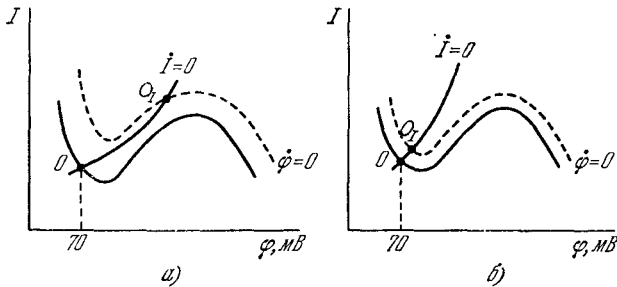


Рис. 8.44. Нуль-изоклины для клеток с большими (а) и малыми (б) задержками.

Пунктир — изоклина при  $\dot{\varphi} = 0$  при пропускании деполяризующего тока. а — особая точка  $O_I$  неустойчива, б — устойчива.

Если точка  $O_I$  устойчива и находится на левой ветви изоклины при  $\dot{\varphi} = 0$ , задержки отсутствуют. Для возникновения больших задержек существенно, чтобы под действием тока не оставалось особой точки на левой ветви изоклины при  $\dot{\varphi} = 0$ . Большие задержки будут наблюдаться и в тех случаях, когда под действием тока особая точка  $O_I$  смещается на правую ветвь и возникает устойчивая деполяризация. Для уменьшения задержки надо менять параметры мембраны так, чтобы особая точка  $O_I$  под действием тока оставалась на левой ветви. Можно, скажем, увеличить наклон изоклины при  $\dot{\varphi} = 0$ . Таким образом, теоретический анализ позволяет сформулировать требования к веществам — антиаритмикам.

Кринский проанализировал также режим эха в теоретической модели мембраны. Эхо возникает, если в мембране под действием внешнего тока небольшой величины возникают повторные ответы, причем длительность импульса составляет не менее половины периода автоколебаний. Теория Кринского осно-



вана на широком применении метода фазовых портретов, отвечающих модельным уравнениям, описывающим мембранные системы.

Теория фибрилляции сердечной мышцы, исходящая из общих положений физики нелинейных колебательных систем, является прекрасным примером биофизического исследования, доведенного до важных практических приложений. Задачи физиологии четко сформулированы здесь как физические проблемы. Это краткое изложение показывает, что именно физический подход к физиологии обеспечивает строгость и общность анализа и подлинное обоснование получаемых выводов.

### § 8.11. НЕЛИНЕЙНОСТЬ И РЕГУЛЯЦИЯ

Биологические макромолекулы, надмолекулярные структуры, органоиды клетки, клетки, организмы представляют собой сложные системы, т. е. совокупности элементов, взаимодействующих друг с другом. Изучение явлений жизни исходит из исследования этих взаимодействий. Вместе с тем физическое рассмотрение сложной системы не может не основываться на изучении составляющих ее элементов, взятых порознь, вплоть до молекулярного уровня структурно-функциональной организации. Сами взаимодействия определяются природой этих элементов. Соответственно мы имеем дело с ферментом и геном, с аксоном и миофибриллой, с митохондрией и хлоропластом. Эти элементы более сложных систем в свою очередь представляют собой сложные системы. Анализ явлений жизни на всех уровнях организации требует подходов, коррелирующих с представлениями общей теории систем [101].

Специфические взаимодействия в биологической системе приводят к регуляции ее поведения, к поддержанию постоянных значений жизненно важных параметров у системы, достигшей взрослого состояния, и к направленной самоорганизации развивающегося организма. В биологии давно фигурирует понятие *гомеостаза*, означающего стационарное состояние внутренней среды. Холдейн писал: «Активное поддержание нормальной и притом специфической структуры и есть то, что мы называем жизнью; понять сущность этого процесса — значит понять, что такое жизнь» [102]. Однако, как указал Уоддингтон [103], понятие гомеостаза недостаточно. Жизненные явления имеют динамический характер, и существенна не стабилизация состояния, а стабилизация потоков. Соответственно, Уоддингтон вводит понятие *гомеореза*, означающего наличие стационарного состояния или стационарной замкнутой траектории на фазовом портрете открытой системы. Гомеорез поддерживается регуляционными процессами, восстанавливающими фазовые траектории при от-