

ло отличающиеся от тех, которые получаются при пользовании исходной моделью.

Качественное исследование модели с помощью фазового портрета проводится путем построения изоклин $\dot{n} = 0$ и $\dot{\varphi} = 0$, т. е.

$$n = \bar{n}(\varphi) \quad (16.24)$$

$$\bar{g}_{kn}^4(\varphi - \varphi_k) + \bar{g}_{Na}(q - n)\bar{m}^3(\varphi)(\varphi - \varphi_{Na}) + \bar{g}_Y(\varphi - \varphi_Y) - I = 0. \quad (16.25)$$

Последняя изоклина имеет N-образную форму на плоскости n, φ , что обеспечивает генерацию импульса. Особая точка на пересечении изоклин устойчива (рис. 16.15, а), что соответствует состоянию покоя мембраны. Спонтанная

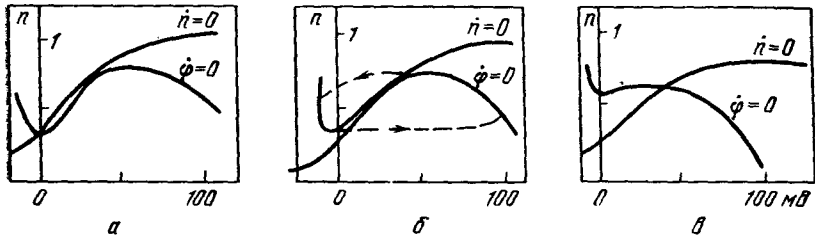


Рис. 16.15. Нуль-изоклины системы: покой (а), спонтанная активность (б), устойчивая деполяризация (в)

активность может быть вызвана увеличением проводимости \bar{g}_{Na} или уменьшением \bar{g}_k . Она появляется, когда точка покоя теряет устойчивость, причем возникают предельный цикл и автоколебания (рис. 16.15, б). Неустойчивые особые точки, расположенные на средней ветви изоклины $\dot{\varphi} = 0$. Соответственно дальнейшее увеличение Na -тока (например, за счет сдвига $m(\varphi)$ на 20 мВ влево) приводит к исчезновению устойчивости деполяризации мембраны (рис. 16.15, в). Повторные периодические ответы возникают при таком значении внешнего тока I в (16.25), при котором особая точка оказывается в средней области $\dot{\varphi} = 0$. С помощью качественного анализа фазового портрета можно найти условия триггерного поведения мембраны. Аксон кальмара при некоторых экспериментальных условиях, например, при внутриклеточной перфузии CsF, ведет себя как триггер с двумя устойчивыми состояниями — раздражение током, направленным попеременно наружу и внутрь, приводит к перебросу из одного устойчивого состояния в другое.

Все изложенное показывает, что имеются основания трактовать изменения состояния возбудимой мембраны как фазовые переходы (см. § 15.5).

§ 16.5. Автоволновые процессы в сердечной мышце

Как мы видели (гл. 12), мышечная ткань также 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.

Само понятие возбудимой среды как среды, в которой распространение импульса происходит без затухания за счет энергии,

запасенной в клетках, было введено Винером и Розенблютом (1946). Импульс генерируется каждой точкой среды. Примером одномерной возбудимой среды может служить первое волокно. Каждая точка возбудимой среды может находиться в одном из трех состояний: *покоя, возбуждения и рефрактерности* (см.

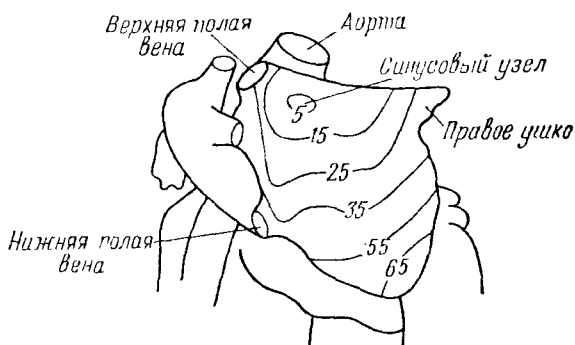


Рис. 16.16. Схема распространения волны по правому предсердию

с. 363). Если на малый участок волокна, находящийся в состоянии покоя, подать возбуждение, то он перейдет в возбужденное состояние, в котором пробудет время τ , затем перейдет в рефрактерное состояние с длительностью τ_r . В период рефрактерности τ_r участок не реагирует более на возбуждающий сигнал, следовательно, никакой участок не может возбуждаться с частотой, большей τ_r^{-1} .

В возбудимых средах реализуются автоволновые процессы, подобные описанным в § 16.2. Источники волн могут возникать и в таких средах, в которых ни один из элементов не способен возбуждаться самопроизвольно, т. е. не является автоколебательным. Возникновение таких источников связано с особыми свойствами среды и волны возбуждения.

На рис. 16.16 приведена схема распространения волны электрического возбуждения по правому предсердию. Показаны последовательные положения фронта волны; цифры указывают время в миллисекундах. Волна в норме испускается с частотой сердечного ритма порядка 1 Гц.

В норме автоволны в сердечной мышце синхронизированы. Синхронизация определяется подавлением быстрыми периодическими источниками всех более низкочастотных. При выходе ведущего центра — синусового узла — из строя вследствие инфаркта, работает наиболее быстрый запасный источник. Это один из примеров компенсации, о которой говорилось на с. 512.

Электрокардиограмма, электроэнцефалограмма дают информацию о распространении автоволн в соответствующих возбудимых средах.

При рассмотрении реакций Белоусова — Жаботинского мы встретились с источниками волн двух типов — с ведущими центрами (эхо), посылающими концентрические волны, и с ревербераторами — вращающимися спиральными волнами (см. рис. 16.4 и 16.6). Возникновение и последующее размножение ревербераторов играет важнейшую роль в механизме *фибрилляции* — весьма опасной сердечной аритмии (Кринский и Иваницкий). Аритмия означает нарушение синхронизации распространения волн

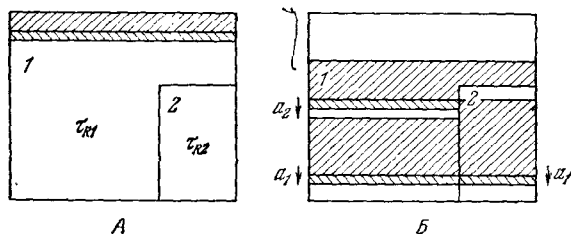


Рис. 16.17. Трансформация ритма в двумерной неоднородной среде: А — распределение рефрактерности ($\tau_{R1} > \tau_{R2}$), Б — разрыв фронта волны a_2

в сердечной мышце — вместо синхронных сокращений возникают беспорядочные колехания и организм быстро погибает, если не проведена дефибрилляция.

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 (ревербератор) 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. 16.17 показана неоднородная среда, состоящая из двух областей с различающимися периодами рефрактерности τ_{R1} и τ_{R2} . Интервал Δt между двумя последовательными волнами a_1 и a_2 таков, что волна a_2 не может возбудить область с $\tau_{R2} > \tau_{R1}$. 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 тканью, находящейся в состоянии покоя. Такая ситуация создается, например, встречной волной b (рис. 16.18, а). Волны a_1 и b гасят друг друга, и волна a_2 переходит в правую полуплоскость в виде полукруга (рис. 16.18, в), а затем, миновав свой «рефрактерный хвост», переходит в левую полуплоскость. Путь замыкается и образуется ревербератор (рис. 16.18, г).

В однородной среде период волн, посылаемых ревербератором, равен τ_R , и ревербератор существует неограниченно долго. Если он возник на границе двух областей с различающимися τ_R , то его время жизни конечно и тем меньше, чем больше неоднородность.

Ревербераторы могут сами служить источниками волн высокой частоты, вызывающих появление новых ревербераторов.

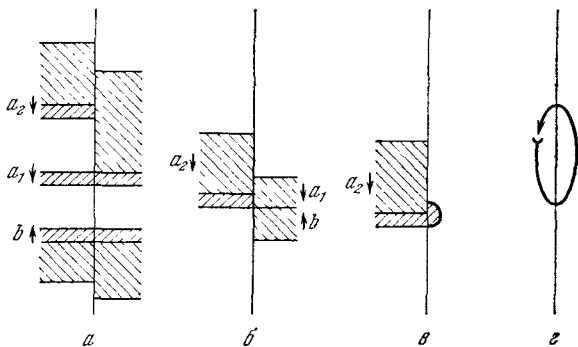


Рис. 16.18. Возникновение ревербератора в неоднородной среде: а, б, в — последовательные стадии, г — ревербератор

Иными словами, возможно размножение 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, подобная фибрилляции.

Другой источник волн — *ведущие центры*, или *эхо*. Если подать несколько импульсов на неоднородное по 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. Показано, что эхо может появляться в средах, для которых $\tau/\tau_R > 0,5$. Ревербератор есть источник импульсов, который может существовать в среде и при $\tau/\tau_R > 0,5$. Пути, по которым возбуждение переходит из области с меньшим τ_R в область с большим τ_R и обратно, пространственно разделены, но сближаются при увеличении τ/τ_R и при $\tau/\tau_R = 0,5$ соединяются. Тем самым эхо есть ревербератор с предельной, нулевой длиной. Эхо и ревербератор сходны как источники импульсов и могут быть причинами фибрилляции в неоднородных возбудимых средах.

В электрофизиологии состояние сердечной ткани характеризуется так называемой зоной *уязвимости*. Уязвимость означает появление более чем двух ответов при подаче на полосу миокарда двух импульсов. Шириной зоны называется диапазон интервалов между импульсами Δt , при которых возникает уязви-

мость. Кринский показал, что уязвимость определяется параметром $\tau' = \tau/\tau_R$; ширина зоны тем меньше, чем меньше τ' .

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 τ' . Минимальное число источников, способное вызвать фибрилляцию данной длительности, уменьшается с увеличением τ' . Опыт показывает, что на полоске ткани миокарда фибрилляция может быть длительной, если размеры полоски достаточно велики, т. е. имеется некоторая критическая масса для фибрилляции. Число источников, обеспечивающее фибрилляцию, является аналогом критической массы.

Таким образом, безразмерный параметр τ' является важной характеристикой возбудимой среды, определяющей режим фибрилляции и время его существования.

Применительно к сердечной мышце нужно найти аналог величины τ , выражающий длительность возбужденного состояния, который можно измерить электрофизиологическими методами. В качестве такой величины вводится время возникновения ответа на подаваемый импульс, т. е. латентный период θ . Известно, что чем меньше амплитуда импульса, тем позже появляется ответ. Величина θ зависит от времени t , прошедшего после последнего возбуждения клетки к моменту прихода стимула. Существует максимальная задержка θ_{\max} , т. е. ответ не появляется при подпороговой амплитуде импульса $A < A_{\min}$ и при $t < t_{\min}$. Таким образом, функция $\theta(t)$ описывает распространение возбуждения. Теоретический анализ показывает, что каждому значению θ отвечают два значения скорости распространения возбуждения. Большая скорость характеризует устойчивый процесс «горения», меньшая — неустойчивый, «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 нарушение периодичности и выпадение импульсов.

Возникновение ревербераторов облегчается при увеличении параметра θ_{\max}/τ_R . Если этот параметр больше 0,5, возможно возникновение источников эха.

Таким образом, уязвимость сердечной мышцы определяется величиной θ/τ_R . Применяемые в медицине антиаритмические вещества, дефибрилляторы, влияют именно на этот параметр. Важный для практики результат теоретического исследования состоит в том, что найдены физические критерии антиаритмогенных воздействий, которые могут изучаться на тканевых моделях путем определения их влияния на θ/τ_R . На тех же основаниях ис-

следуются факторы, вызывающие фибрилляцию. Действительно, удалось показать экспериментально, что вещества, уменьшающие θ/τ_R , обладают антиаритмическим действием, а вещества, увеличивающие θ/τ_R , способствуют возникновению сердечных аритмий, в соответствии с тем, что в моделях возбудимых сред уменьшение θ/τ_R затрудняет возникновение источников волн — аха и ревербераторов.

Детальное количественное рассмотрение этих явлений проведено с помощью модели передачи возбуждения по системе электрически связанных клеток. Анализ поведения модели основан на методе фазовых портретов.

Теория фибрилляции сердечной мышцы, исходящая из общих положений физики нелинейных колебательных систем, является прекрасным примером биофизического исследования, доведенного до важных практических приложений. Задачи патофизиологии четко формулируются здесь как физические проблемы. Мы видим, что физический подход к физиологическим проблемам обеспечивает строгость и общность анализа, надежное обоснование получаемых выводов.