

Лекция 13

РАСПРЕДЕЛЕННЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ. УРАВНЕНИЕ РЕАКЦИЯ-ДИФФУЗИЯ

Активные кинетические среды в живых системах. Проблема формообразования. Распространение волн возбуждения. Пространственные структуры и автоволновые процессы в химических и биохимических реакциях. Уравнение диффузии. Начальные и граничные условия

Активные кинетические среды в живых системах

Биологические процессы, как и вообще все процессы в природе, протекают в пространстве и во времени. При построении математических моделей некоторых процессов можно ограничиться рассмотрением локальной (точечной) системы, предполагая, что процессы во всех точках пространства протекают одинаково. Такой подход оправдан при рассмотрении однородных в пространстве объектов, таких как культура микроорганизмов в непрерывном культиваторе полного перемешивания. Однако реальные системы, как правило, неоднородны в пространстве.

Построение локальной модели является необходимым этапом при моделировании любой системы, т.к. для описания поведения системы в целом, естественно, надо представлять себе поведение отдельных ее частей. Однако связи, существующие между отдельными точками или “компартаментами” пространства, например диффузионные потоки различных веществ, могут приводить к тому, что система в целом – совокупность таких компарментов (например, ткань – совокупность клеток) – приобретает качественно новые свойства. Кроме того, в самих компартаментах, зачастую реакция происходит на границах, например, на мембранах клеток или субклеточных органелл.

Один из возможных путей описания пространственно неоднородных систем – разбиение всего объема системы на маленькие ячейки (пространственная «сетка»). При этом вся система может быть охарактеризована большим, но конечным набором чисел – концентрациями веществ в этих ячейках. Такой подход используется при компьютерном решении задач, он удобен для вычислений, но в случае большого числа ячеек для качественного или аналитического исследования оказывается мало пригодным. В этом и следующем разделах мы рассмотрим математические модели, в которых состояние системы описывается функцией точки пространства. Такие модели называются распределенными (в пространстве). Если раньше мы задавали состояние системы при помощи конечного числа переменных, причем эволюцию системы во времени описывали системами обыкновенных дифференциальных уравнений, то в случае распределенных систем эволюция во времени будет описываться уравнениями в частных производных.

Известно, что в линейной физической системе процессы переноса – диффузия – приводят к выравниванию концентраций веществ во всем объеме. Однако все биологические системы являются неравновесными, а протекающие в них процессы – необратимыми процессами. Именно это позволяет живым системам использовать потоки вещества и энергии для построения и поддержания структурной и функциональной упорядоченности. Соответственно и математические модели биологических систем должны быть существенно нелинейными моделями.

Как и в случае точечных систем, некоторую информацию о поведении нелинейной системы, в частности, о свойствах ее стационарных решений, можно получить, исследуя линеаризованную систему. При изучении свойств решений нелинейных распределенных систем особенно полезными оказались рассмотренные нами в лекциях 2, 4, 5 методы качественного анализа фазовой плоскости локальной системы и методы малого параметра (лекция 6), позволяющие учесть иерархию времен протекающих в системе процессов.

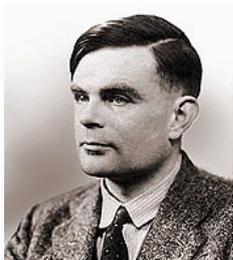
Все биологические системы, в частности, биологически активные мембраны и ткани, сообщества живых организмов и проч., относятся к классу активных распределенных систем, основные свойства которых следующие:

- а) существует распределенный источник энергии или веществ, богатых энергией;
- б) каждый элементарный объем среды находится в состоянии, далеком от термодинамического равновесия, т.е. является открытой термодинамической системой, в которой диссипирует часть энергии, поступающей из распределенного источника;
- в) связь между соседними элементарными объемами осуществляется за счет процессов переноса.

Благодаря этим свойствам биологические системы обладают рядом нетривиальных типов поведения, составляющих сущность живых систем. Приведем лишь три примера.

1. Проблема формообразования организмов. При развитии организма от оплодотворенной яйцеклетки до взрослой особи можно выделить несколько этапов, на которых происходит спонтанное нарушение симметрии. Первый из них – образование аксиальной оси, т.е. нарушение цилиндрической симметрии зародыша. На более поздних этапах происходит расчленение первоначально однородного отрезка (нарушение трансляционной симметрии). Например, при образовании позвоночника сначала возникает однородная в пространстве хорда, а затем – пространственная структура, которая определяет образование отдельных позвонков. Аналогично происходит образование пальцев на конечностях. Внешние факторы, способные привести к нарушению симметрии, как правило, столь малы, что не могут рассматриваться как причина явления. Таким образом, способность нарушать симметрию является внутренним свойством развивающегося организма. Форма его predetermined (будь то конечная форма или одна из форм на промежуточном этапе развития), информация о ней уже имеется в геноме оплодотворенной яйцеклетки, т.е. информация о возникающей в организме структуре заключена в нем самом, а не приносится извне, поэтому ее можно назвать собственной структурой. Возникают вопросы: при каких условиях возможно образование собственных структур, как протекает процесс и как он регулируется.

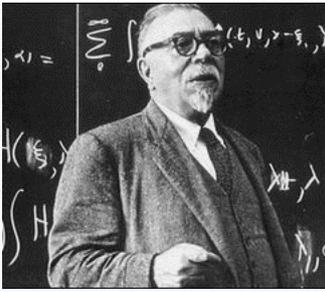
Работа Тьюринга, заложившая основу динамического подхода к моделированию распределенных биологических систем, называется “Химические основы морфогенеза” (Turing, 1952). В ней впервые показана возможность существования в активной кинетической среде стационарных и неоднородных структур. Полученные в этой работе фундаментальные результаты легли в основу большого числа моделей морфогенеза, описывающих раскраску шкур животных (Murray, 1993; Murray, 2003; Мюррей, 2009), образование раковин (Meinhardt, 1995), морских звезд и других живых организмов. Такие модели будут рассмотрены в лекции 19.



Тью́ринг Алан Ма́тисон (Turing Alan Mathison, 1912-1954) — английский математик, логик, криптограф, изобретатель машины Тьюринга.

2. Распространение волн возбуждения. Возбудимая ткань. Одним из основных механизмов, с помощью которого передаются сигналы в живом организме, является распространение волн возбуждения. Волны возбуждения могут распространяться не только по нервным клеткам, но и по клеткам скелетной мускулатуры, кишечника, кровеносных сосудов, сердца. Распространяющаяся по мышечным клеткам волна возбуждения запускает биохимический сократительный аппарат. В мышце сердца и в гладкой мускулатуре кишечника волна возбуждения помимо электромеханического сопряжения обеспечивает синхронизацию сокращений отдельных мышечных волокон. Нарушение распространения волн возбуждения может приводить к различным серьезным заболеваниям: параличам, эпилепсии, сердечным аритмиям.

Объяснению механизма сердечных аритмий при помощи аксиоматических моделей возбудимой среды была посвящена первая в этой области работа Н. Винера и А. Розенблюта (Wiener and Rosenblueth, 1946; перевод на русский: Винер и Розенблют, 1961).



Вінер Нórберт (Wiener Norbert, 1894-1964) — американский учёный, выдающийся математик и философ, основоположник кибернетики и теории искусственного интеллекта.

Российским биофизикам В.И. Кринскому и Г.Р. Иваницкому (Кринский и др., 1967; Кринский, 1971; Иваницкий и др., 1978) принадлежит серия блестящих работ, положивших начало экспериментальному изучению и теоретическому описанию возбудимых тканей (Иваницкий и др., 1978). В настоящее время направление по изучению и компьютерному моделированию процессов в сердечной мышце интенсивно развивается. Вопросы нервного проведения и моделирования процессов в активных тканях мы рассмотрим в лекции 18. Наиболее продвинутые модели учитывают сопряжение электрических и механо-химических процессов, структурную и геометрическую неоднородность сердца.

3. Автоволновые процессы в химических и биохимических реакциях.

Российским ученым Б.П. Белоусовым (Белоусов, 1959, 1981) был открыт класс химических реакций, позволяющих наблюдать на опыте практически все известные в настоящее время типы поведения распределенных систем. А.М. Жаботинский с сотрудниками подробно исследовали свойства этих реакций и условия их протекания, им также была предложена первая математическая модель наблюдаемого явления (Жаботинский, 1975). В дальнейшем реакцию Белоусова-Жаботинского (BZ-реакцию), как модель распределенной системы, демонстрирующей различные типы пространственно-временной организации, исследовали в сотнях лабораторий мира (Field and Burger, 1985; Филд и Бургер, 1988; Ванаг, 2008). Был разработан ряд моделей для описания протекающих процессов, наиболее известными являются модель «Орегонатор», предложенная исследователями из университета Орегона, США (Field et al., 1972; Field and Noyes, 1974), и модель «пушинатор», предложенная исследователями из Научного центра биологических исследований г. Пущино (Rovinsky and Zhabotinsky, 1984).

Исследование простейших моделей активных сред показало, что все перечисленные типы поведения систем могут быть описаны системами нелинейных

дифференциальных уравнений в частных производных вида:

$$\frac{\partial x_i}{\partial t} = f_i(x_1, x_2, \dots, x_n) + \frac{\partial}{\partial r} \left(\sum_{j=1}^n D_{ij} \frac{\partial x_j}{\partial r} \right), \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (13.1)$$

Здесь D_i и D_{ij} ($i \neq j$) – коэффициенты диффузии и взаимной диффузии, f_i – нелинейные функции, описывающие взаимодействие компонентов.

В зависимости от вида функций f_i и коэффициентов диффузии D_{ij} в системах типа 13.1 могут возникать следующие нетривиальные типы поведения переменных:

1. Распространяющиеся возмущения в виде бегущего импульса.
2. Генерация волн автономными источниками импульсной активности. В качестве источников волн могут выступать либо неоднородности среды, вызванные отклонением значений параметров системы из-за механических либо других повреждений, либо локальные кратковременные флуктуации переменных (источники типа "ведущий центр").
3. Стоячие волны.
4. Синхронные автоколебания во всем пространстве. Много лет считали, что синхронизация происходит с частотой того элемента пространства, который обладает наименьшим периодом колебаний. Однако исследования последних лет (Мазуров, 2008) показали, что для «захвата» всего пространства число элементов с малым периодом колебаний должно превосходить некоторую пороговую величину. В противном случае синхронные колебания будут происходить с периодом, присущим большинству элементов.
5. Квазистохастические волны, которые могут быть связаны с динамическим хаосом в локальной системе, но могут и возникать в распределенной системе с устойчивыми локальными элементами.
6. Стационарные неоднородные распределения переменных в пространстве – диссипативные структуры.

Все эти режимы мы рассмотрим в следующих лекциях.

Уравнение диффузии

Существование процессов переноса вещества и энергии является необходимым условием того, что система функционирует в пространстве как единое целое. Перемещение молекул вещества с различной скоростью под действием случайных сил – диффузия – имеет место в любом веществе, будь то газ, жидкость, или твердое вещество. Большая часть объема живой клетки представляет собой жидкую среду, в которой диффузия играет существенную роль. Мембраны клеток, в основном состоящие из липидов, также допускают активную диффузию молекул, хотя и с гораздо меньшей

скоростью. Перенос ионов и макромолекул через мембрану происходит посредством специальных механизмов: переносчиков, каналов и проч. (Рубин, 2002).



Рубин Андрей Борисович (род. 1937) – российский советский биофизик, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой биофизики Биологического факультета МГУ, автор фундаментального учебника «Биофизика».

Если вещество имеет сложный состав и включает несколько компонентов, каждый из компонентов перемещается в направлении своих меньших концентраций, что приводит к выравниванию концентраций каждого из веществ. Неоднородная смесь веществ в замкнутом объеме, предоставленная самой себе, станет со временем благодаря диффузии однородной (вещества перемешаются), и концентрация каждого из веществ во всем объеме станет одинаковой. В такой системе установится так называемое *однородное (или гомогенное) стационарное состояние*. Время установления стационарного состояния, естественно, определяется свойствами вещества, в основном, подвижностью его молекул.

В активных кинетических средах, которыми являются биологические системы, кроме процессов диффузии, происходят также взаимодействия между компонентами, описываемые, как правило, нелинейными функциями. Эти нелинейные процессы могут приводить к установлению различных концентраций взаимодействующих компонентов в разных точках пространства, препятствуя, таким образом, вызванному диффузией выравниванию концентраций. Противоборство этих двух процессов: взаимодействия компонентов в каждой отдельной точке пространства и диффузии, определяет поведение распределенной системы.

Рассмотрение процессов, происходящих в распределенной системе, мы начнем с простейшего случая – с изучения процесса диффузии в одномерном реакторе – трубке, заполненной раствором некоторого вещества, предполагая, что во всякий момент времени концентрация раствора по сечению трубки одинакова. Тогда процесс диффузии может быть описан функцией $C(r, t)$, представляющей концентрацию вещества в сечении с координатой r в момент времени t .

Опыт показывает, что диффузионный поток какого-либо компонента, т.е. масса диффундирующего компонента, проходящая в единицу времени через единицу площади, перпендикулярной к направлению диффузии, пропорционален градиенту концентрации этого компонента, взятому с обратным знаком (закон Фика):

$$I = -D \frac{\partial C}{\partial r}. \quad (13.2)$$

Здесь I – диффузионный поток интересующего нас компонента в направлении оси r . Знак минус в правой части (13.2) показывает, что диффузионный поток направлен в сторону убывания концентрации. Коэффициент D в уравнении (13.2) называется *коэффициентом диффузии*. Он численно равен диффузионному потоку при градиенте концентраций, равном 1, и зависит от свойств диффундирующего вещества и свойств остальных компонентов, составляющих смесь. При не слишком больших концентрациях веществ D мало зависит от концентрации самого вещества и определяется степенью подвижности молекул.



Фик Адольф Юджин (Fick Adolf Eugen, 1829-1901) – выдающийся немецкий физик и физиолог, сформулировал закон диффузии, изобретатель контактных линз.

Выведем уравнение, описывающее пространственно-временную эволюцию $C(r, t)$ в случае одномерной трубки (рис. 13.1). Пусть поперечное сечение рассматриваемой нами трубки – S . Выделим в ней элементарный объем ΔV , с координатами границ r и $r + \Delta r$, тогда $\Delta V = S \cdot \Delta r$. Не нарушая общности, предположим, что диффузия протекает в направлении оси r .

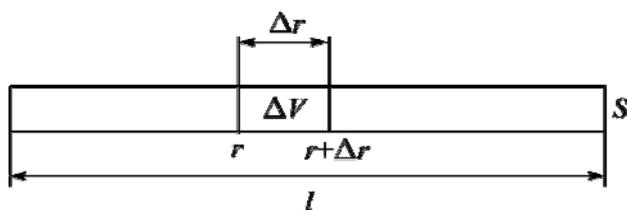


Рис. 13.1. К выводу уравнения диффузии

Масса ΔM_r вещества, втекающего за время от t до $t + \Delta t$ в рассматриваемый объем через границу r равна произведению диффузионного потока на величину сечения S и длину промежутка времени Δt и, согласно закону Фика, равна:

$$\Delta M_r = -D \frac{\partial C(r, t)}{\partial r} S \Delta t. \quad (13.3)$$

Через другую границу с координатой $r + \Delta r$ из выделенного объема вытекает вещество, масса которого $\Delta M_{r+\Delta r}$

$$\Delta M_{r+\Delta r} = -D \frac{\partial C(r + \Delta r, t)}{\partial r} S \Delta t. \quad (13.4)$$

Общее изменение массы ΔM в объеме ΔV_r составляет

$$\Delta M = \Delta M_r - \Delta M_{r+\Delta r},$$

$$\Delta M = \left[D \frac{\partial C(r + \Delta r, t)}{\partial r} - D \frac{\partial C(r, t)}{\partial r} \right] S \Delta t. \quad (13.5)$$

Запишем уравнение для изменения концентрации:

$$\Delta C = \frac{\Delta M}{\Delta V} = \frac{\Delta M}{S \Delta r} = \frac{D \frac{\partial C(r + \Delta r, t)}{\partial r} - D \frac{\partial C(r, t)}{\partial r}}{\Delta r} \Delta t. \quad (13.6)$$

Перейдем к пределу при $\Delta r \rightarrow 0$:

$$\Delta C = \frac{\partial}{\partial r} \left(D \frac{\partial C(r, t)}{\partial r} \right) \Delta t. \quad (13.7)$$

Разделив левую и правую часть (13.7) на Δt и переходя к пределу при $\Delta t \rightarrow 0$, получим уравнение диффузии в дифференциальной форме:

$$\frac{\partial C(r, t)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial r} \left(D \frac{\partial C(r, t)}{\partial r} \right). \quad (13.8)$$

В случае, когда коэффициент диффузии D в среде постоянен, имеем:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial r^2}, \quad (13.9)$$

или, в другой форме записи: $C_t = DC_{rr}$.

В случае, когда диффузия происходит в трехмерном пространстве, причем имеет место изотропная диффузия, т.е. перемещение частиц вещества равновероятно по всем направлениям, уравнение (13.9) примет вид:

$$\frac{\partial C(\mathbf{r}, t)}{\partial t} = D \Delta C(\mathbf{r}, t). \quad (13.10)$$

Здесь \mathbf{r} – вектор $\mathbf{r}(x, y, z)$; Δ – оператор Лапласа: $\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$.



Лаплас Пьер-Симон (Laplace Pierre-Simon, 1749-1827) — французский математик и астроном; известен работами в области небесной механики, дифференциальных уравнений, один из создателей теории вероятностей.

Если в среде диффундируют n веществ с концентрациями $C_i (i=1, \dots, n)$, процесс описывается системой n уравнений:

$$\frac{\partial C_i(\mathbf{r}, t)}{\partial t} = D_i \Delta C_i(\mathbf{r}, t), \quad i = 1, 2, \dots, n. \quad (13.11)$$

Здесь D_i – коэффициент диффузии i -го вещества. Вообще говоря, коэффициент диффузии определяется не только свойствами самого диффундирующего вещества, но и свойствами остальных компонентов системы. Тогда вместо используемого нами коэффициента самодиффузии D_i следует пользоваться коэффициентом взаимной диффузии (кросс-диффузии).

Уравнения (13.9-13.11) описывает изменение во времени и пространстве концентраций веществ, когда в системе происходит единственный процесс – диффузия. Однако специфика химических и биологических систем определяется тем, что кроме диффузии в них протекают и другие процессы. Это приводит к возникновению новых членов в правых частях уравнений типа (13.9-13.11), описывающих изменения концентраций C_i во времени. Например, в случае одного вещества в одномерном реакторе, кроме диффузии возможно наличие в некоторых местах трубки источников или стоков этого вещества. Их учет придаст уравнению (13.9) вид:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial r^2} + F(r, t). \quad (13.12)$$

Здесь F – функция источника.

В многокомпонентных системах возможны разнообразные взаимопревращения компонентов, например химические превращения веществ в ходе реакций. Вид функциональной зависимости скорости химической реакции определяется механизмом реакции, в общем случае функция f_i в уравнении (13.1) зависит как от концентраций

реагирующих веществ, так и явно от пространственной координаты r и времени t .

Предположим, что вид функции f_i не зависит явно от времени и координаты пространства:

$$f_i = f_i(C_1, C_2, \dots, C_n). \quad (13.13)$$

С учетом химических превращений, происходящих в каждой точке системы согласно функциям (13.13), уравнения (13.11) следует переписать в виде:

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = f_i(C_1, C_2, \dots, C_n) + D_i \Delta C_i(\mathbf{r}, t). \quad (13.14)$$

В случае одномерного реактора:

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = f_i(C_1, C_2, \dots, C_n) + D_i \frac{\partial^2 C_i}{\partial r^2}. \quad (13.15)$$

Уравнения типа (13.1, 13.14, 13.15) называются автономными уравнениями типа «реакция – диффузия».

Дифференциальные уравнения с обыкновенными, а тем более частными производными, имеют, вообще говоря, бесчисленное множество решений. Поэтому для однозначной характеристики процесса необходимо к уравнениям добавить некоторые дополнительные условия. Для обыкновенных дифференциальных уравнений необходимо задать начальные значения переменных в момент времени $t = t_0$. В случае распределенных систем этого недостаточно.

Начальные и граничные (краевые) условия

Кроме начальных условий, т.е. значений функций $C_i(t, r)$ в некоторый начальный момент времени $t = t_0$ следует задать также так называемые граничные (или краевые условия), т.е. условия на границе области, в которой разворачивается изучаемый процесс.

Начальные условия задаются в виде функции зависимости концентрации от пространственной координаты в начальный момент времени t_0 :

$$C_i(t_0, r) = \varphi_i(r). \quad (13.16)$$

Граничные (краевые) условия могут быть заданы в различном виде в зависимости от закона изменения концентрации веществ на границе изучаемой области. Рассмотрим основные типы краевых условий на примере одномерного реактора – трубки длиной l . Наиболее распространены три типа краевых условий:

1. На краю трубки задана концентрация, которая может определяться, например, концентрацией вещества в резервуаре, с которым трубка находится в контакте:

$$C(0, t) = \mu(t). \quad (13.17)$$

Здесь $\mu(t)$ – концентрация вещества в резервуаре в момент времени t .

В частности, если на границе трубки происходит поглощение вещества, возникает условие:

$$C(0, t) = 0. \quad (13.18)$$

2. На границе задано значение производной:

$$\frac{\partial C}{\partial r}(0, t) = \nu(t). \quad (13.19)$$

К этому условию мы приходим, если задана величина диффузионного потока I , протекающего через торцевое сечение трубки:

$$I(0, t) = D \frac{\partial C}{\partial r}(0, t).$$

Тогда величина ν в формуле (13.19) – известная функция, которая выражается через заданный поток I по формуле:

$$\nu(t) = -\frac{I(0, t)}{D}. \quad (13.20)$$

В частности, в случае непроницаемости торца трубки, когда диффузионный поток на границе равен нулю: $\frac{\partial C}{\partial r}(0, t) = 0$. (13.21)

3. На краю трубки задано линейное соотношение между производной и функцией:

$$\frac{\partial C}{\partial r}(0, t) = -\lambda[C(0, t) - \theta(t)]. \quad (13.22)$$

Это граничное условие соответствует случаю, когда на границе имеется диффузионный поток между трубкой и резервуаром, концентрация вещества в котором известна. Пользуясь двумя выражениями для диффузионного потока, протекающего через сечение $r = 0$: $I = h(C - \theta)$ и $I = -D \frac{\partial C}{\partial r}$, получаем математическую формулировку краевого условия в виде (13.22), где $\lambda = \frac{h}{D}$, θ – заданная функция.

В случае если функции $C_i(x, t)$ непрерывны в изучаемой области вместе со своими вторыми производными, система уравнений типа (13.14, 13.15) вместе с начальными (13.16) и граничными условиями одного из типов (13.17, 13.19) или (13.22) имеет единственное решение.

Возможны типы задач, в которых краевые или начальные условия не следует учитывать. Рассмотрим процесс диффузии в очень большом объеме. В течение небольшого промежутка времени влияние потока веществ, заданного на границе, в центральной части рассматриваемого объема оказывается весьма слабо, и концентрация вещества здесь определяется, помимо химических реакций, в основном начальным

распределением вещества. При рассмотрении поведения переменных на малых временах в таких задачах считают, что реакция происходит в неограниченном объеме, и ищут решение системы уравнений типа (13.14) при заданных начальных условиях, а граничных условий ставить не нужно.

В определенных случаях пренебрегают точным учетом начальных условий. Действительно, влияние начальных условий ослабевает с течением времени. При этом, если концентрация веществ поддерживается постоянной на границе, то в момент времени, достаточно удаленный от начального, концентрация веществ определяется лишь граничными условиями. В этом случае можно считать, что опыт продолжается бесконечно долго, и начальные условия тем самым отпадают.

Литература

- Field R.J. and Burger M. (Eds.) Oscillations and travelling waves in chemical systems. N.-Y., Wiley-Interscience, 1985
- Field R.J., Körös E., Noyes R.M. Oscillations in chemical systems. II. Thorough analysis of temporal oscillations in the bromate-cerium-malonic acid system. *J. Am. Chem. Soc.* **94**: 8649–8664, 1972
- Field R.J. and Noyes R.M. Oscillations in chemical systems. IV. Limit cycle behavior in a model of a real chemical reaction. *J. Chem. Phys.* **60**, 1877-1884, 1974
- Meinhardt H. The algorithmic beauty of sea shells. Berlin, Springer-Verlag, 1995
- Murray J.D. Mathematical biology. Berlin, Springer-Verlag, 1993
- Murray J.D. Mathematical biology. II: Spatial models and biomedical applications. N.-Y., Springer, 2003
- Rovinsky A.B. and Zhabotinsky A.M. Mechanism and mathematical model of the oscillating bromate-ferroin-bromomalonic acid reaction. *J. Phys. Chem* **88**(25): 6081–6084, 1984
- Turing A.M. The chemical basis of the morphogenesis. *Phil. Trans. R. Soc. London B* **237**: 37-71, 1952
- Wiener N. and Rosenblueth A. The mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network of connected excitable elements, specifically in cardiac muscle. *Arch. Inst. Cardiol. Mexico* **16**: 205-265, 1946
- Белоусов Б.П. Периодически действующая реакция и ее механизмы. В: Сборник рефератов по радиационной медицине за 1958 год, с. 145-147. М., Медгиз, 1959. Перепечано в: Греховая М.Т. (Ред.) Автоволновые процессы в системах с диффузией, с. 176-189. Горький, ИПФ АН СССР, 1981
- Ванаг В.К. Диссипативные структуры в реакционно-диффузионных системах. М.-Ижевск, ИКИ-РХД, 2008
- Васильев В.А. Романовский Ю.М., Яхно В.Г. Автоволновые процессы. М., Наука, 1987
- Винер Н. и Розенблют А. Проведение импульсов в сердечной мышце. Математическая формулировка проблемы проведения импульсов в сети связанных возбудимых элементов, в частности в сердечной мышце. *Кибернетический сборник ИЛ* **3**: 7-86, 1961

- Иваницкий Г.Р., Кринский В.И., Сельков Е.Е. Математическая биофизика клетки. М., Наука, 1978
- Кринский В.И. Нестационарная скорость распространения импульса, латентность и их связь с фибрилляцией. *Биофизика* **16**: 87-94, 1971
- Кринский В.И., Фомин С.В., Холопов А.В. О критической массе при фибрилляции. *Биофизика* **12(5)**: 908-914, 1967
- Мазуров М.Е. Идентификация математических моделей нелинейных динамических систем. В: «Математика. Компьютер. Образование. Сборник тезисов», вып.16. М.-Ижевск, ИКИ-РХД, 2009
- Мюррей Дж. Математическая биология. Том I: Введение. М.-Ижевск, ИКИ-РХД, 2009
- Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С. Математическая биофизика. М., Наука, 1984
- Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С. Математическое моделирование в биофизике. Введение в теоретическую биофизику. М.-Ижевск, ИКИ-РХД, 2004
- Рубин А.Б. Биофизика. Т. 2. М., Издательство МГУ, 1999
- Филд Р. и Бургер М. (Ред.) Колебания и бегущие волны в химических системах. М., Мир, 1988