

Лекция 18

МОДЕЛИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ НЕРВНОГО ИМПУЛЬСА. АВТОВОЛНОВЫЕ ПРОЦЕССЫ И СЕРДЕЧНЫЕ АРИТМИИ

Распространение нервного импульса. Опыты и модель Ходжкина-Хаксли. Редуцированная модель ФитцХью-Нагумо. Возбудимый элемент локальной системы. Подпороговое и надпороговое возбуждение. Бегущие импульсы. Детальные модели кардиоцитов. Аксиоматические модели возбудимой среды. Автоволновые процессы и сердечные аритмии

Нервная система высших животных обеспечивает согласованную деятельность кровеносной, дыхательной, выделительной, двигательной и других систем организма. Она обеспечивает восприятие организмами сигналов внешней среды, создавая возможность адаптации организма к изменениям условий среды. Благодаря нервной системе обеспечивается психическая деятельность человека. Основным свойством нервных клеток является способность к проведению нервного импульса – распространяющейся по нервному волокну электрической волны. Свойство проведения обусловлено тем, что элементарный объем мембраны представляет собой «локальный активный элемент», обладающий способностью усиливать приходящий электрический сигнал.

Распространение нервного импульса – один из наиболее ярких примеров автоволновых процессов в живых системах. Еще в середине 19 в. было обнаружено, что нервный импульс у лягушки распространяется без видимого затухания на большие расстояния (до 10 см) (Helmholtz, 1850).



Гельмгольц Герман Людвиг Фердинанд (von Helmholtz Hermann Ludwig Ferdinand, 1821–1894) – один из крупнейших немецких естествоиспытателей, работал в области физики, математики, физиологии и психологии. В мемуарах «О сохранении силы» (1847) он впервые дал математическую трактовку закона сохранения энергии и, проанализировав большинство известных в то время физических явлений, указывал на всеобщность этого закона. Гельмгольц заложил фундамент теории вихревого движения жидкости, высказал идею об атомарном строении электричества, обнаружил и измерил теплообразование в мышце термоэлектрическим методом, разработал учение о цветовом зрении, построил модель уха, разработал офтальмоскоп, позволяющий наблюдать глазное дно, и сделал огромное количество других научных открытий.

Г. Гельмгольц впервые измерил скорость распространения возбуждения в нервах – в опытах на лягушке (1850), а в 1867–1870 г. совместно с русским ученым Н. Бакстом – у человека, и определил условия пороговой электрической стимуляции нервного волокна. Он также сделал первую экспериментальную попытку определить ритмику импульсов, посылаемых мозгом к мышце, и определил период мышечной реакции на раздражение

органов чувств. В лаборатории Гельмгольца проводил свои первые опыты крупнейший российский естествоиспытатель, основоположник русской физиологической школы И.М. Сеченов.

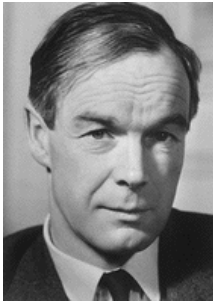


Сеченов Иван Михайлович (1829–1905) - великий русский физиолог.

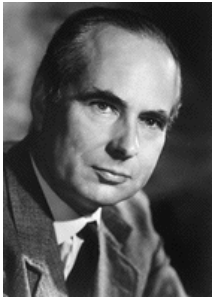
В своем классическом труде «Рефлексы головного мозга» (1863 г.) обосновал рефлекторную природу сознательной и бессознательной деятельности. Открыл явления центрального торможения, установил наличие ритмических биоэлектрических процессов в центральной нервной системе. Исследовал дыхательную функцию крови. Заложил основы физиологии труда, возрастной, сравнительной и эволюционной физиологии. Установил закон растворимости газов в водных растворах электролитов.

Согласно представлениям, сложившимся к началу 20 столетия на основе исследований Б.Ф. Вериги, Ю. Бернштейна, Л. Германа и других ученых, возбужденный участок волокна становится генератором электрического тока. Этот ток, затекая в соседние участки нервного волокна, заставляет их в свою очередь генерировать ток, который переводит в возбужденное состояние новые участки и т. д. Таким образом, нервные и мышечные волокна по своей электрической природе подобны кабелю, то есть представляют собой относительно хорошо проводящий сердечник (протоплазма), окруженный оболочкой (мембрана волокна) с большим сопротивлением и большой емкостью. Основная роль в формировании и распространении импульса принадлежит мембране: если из нервного волокна выдавить протоплазму и заполнить его оболочку (мембрану) морской водой, то такое нервное волокно может в течение довольно длительного времени передавать возбуждение. Участок волокна возбуждается, когда разность потенциалов по обе стороны мембраны достигает некоторого порогового уровня. Иначе говоря, разность потенциалов на мембране служит параметром, определяющим включение механизмов генерации тока.

Только через сто лет после работ Гельмгольца удалось выяснить механизмы генерации нервного импульса. Здесь основной вклад внесли работы А. Ходжкина и Э. Хаксли (Hodgkin and Huxley, 1952; Ходжкин, 1965).



Ходжкин Алан Ллойд (Hodgkin Alan Lloyd, 1914–1998) – английский физиолог и биофизик, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине 1963 г. (совместно с Джоном Эклсом и Эндрю Хаксли) «за открытия, касающиеся ионных механизмов возбуждения и торможения в периферических и центральных участках нервных клеток.



Хаксли Эндрю Филдинг (Andrew Fielding Huxley, род. 1917) — английский нейрофизиолог и биофизик, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине в 1963 году. Единокровным братом Эндрю был писатель Олдос Хаксли, автор известного романа-антиутопии «О дивный новый мир».

Их работа была выполнена на аксоне гигантского кальмара, который представляет собой длинную цилиндрическую трубку, отходящую от нейрона, электрический сигнал распространяется вдоль внешней мембраны трубки. Это нервное волокно достигает толщины 0.5–1 мм (что в сотни раз превышает толщину нервных волокон млекопитающих) и представляет собой очень удобный объект для таких исследований.

Помимо экспериментального исследования, Ходжкин и Хаксли предложили модель, описывающую процессы ионного транспорта через мембрану и прохождение импульса потенциала вдоль мембраны. Работа британских ученых была удостоена Нобелевской премии 1963 г. (вместе с сэром Джоном Эклсом, Австралия).

Механизм работы мембранного генератора выглядит следующим образом. В состоянии покоя между наружной поверхностью нервного волокна и находящейся внутри протоплазмой существует разность потенциалов, составляющая примерно 60–90 мВ,

причем поверхность клетки заряжена положительно по отношению к протоплазме. Эта разность потенциалов называется *потенциалом покоя*. Она обусловлена тем, что ионный состав протоплазмы нервных и мышечных клеток сильно отличается от ионного состава окружающей внеклеточной жидкости; в протоплазме концентрация ионов калия в 30—50 раз больше, а ионов натрия — в 10 раз меньше, чем снаружи.

Положительно заряженные ионы калия, выходя через клеточную мембрану наружу, создают потенциал покоя. Ионы натрия (заряженные тоже положительно), проходя в обратном направлении, создают противоположный эффект, но так как в состоянии покоя мембрана значительно более проницаема для калия, чем для натрия, первый процесс доминирует, и в результате возникает указанная выше разность потенциалов.

Когда мембрана переходит в возбужденное состояние (под влиянием внешнего воздействия, возбуждения соседних участков мембраны и т. д.) избирательным образом меняется ее проницаемость для различных ионов. Сначала происходит резкое увеличение натриевой проницаемости мембраны и поток положительно заряженных ионов натрия устремляется внутрь клетки. При этом разность потенциалов по обе стороны мембраны сначала снижается до нуля, а затем меняет знак: аксоплазма становится заряженной положительно по отношению к внеклеточной среде, причем разность потенциалов достигает в максимуме примерно 30 мВ. (Таким образом, полное изменение мембранного потенциала по сравнению с исходным значением составляет примерно 100–120 мВ.) После этого снова начинает преобладать поток ионов калия наружу, и система постепенно возвращается к исходному состоянию покоя. Изменение потенциала при возбуждении показано на рис. 18.1.

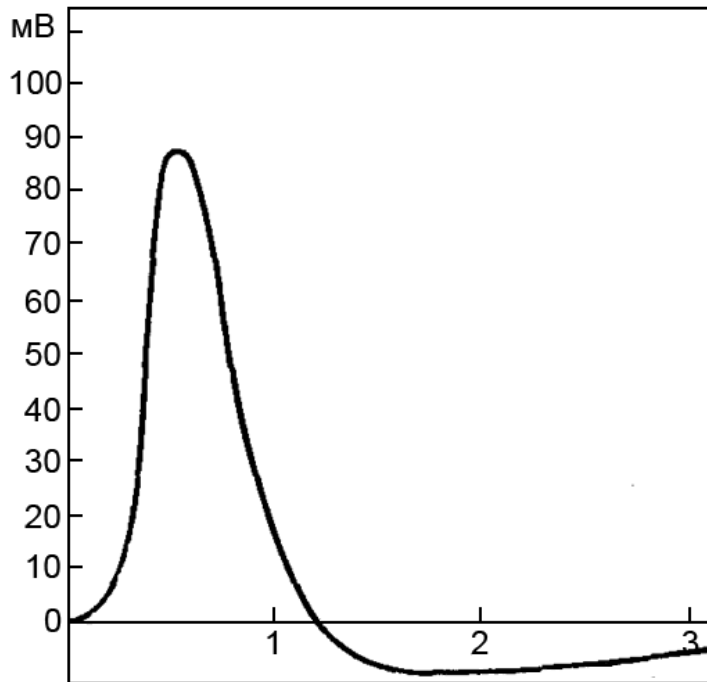


Рис. 18.1. Форма нервного импульса во времени. Потенциал отсчитывается от уровня потенциала покоя. По оси абсцисс отложено время в мс, по оси ординат – потенциал в мВ

Опыты с использованием фармакологических агентов позволили разделить протекающий поперек мембраны ток на составляющие, соответствующие Na^+ и K^+ токам (I_{Na} и I_{K}). В формировании тока принимают участие и другие ионы, в частности ионы Ca^{2+} . В модели Ходжкина-Хаксли их вклад характеризовали общим током «утечки» (I_L). Общий ток $I(t)$ представляет собой сумму токов отдельных ионов через мембрану и «емкостного тока», вызванного вариациями трансмембранного потенциала V . Таким образом:

$$I(t) = C \frac{dV}{dt} + I_i, \quad (18.1)$$

где C – емкость мембраны, $I = I_{\text{Na}} + I_{\text{K}} + I_L$.

На основе экспериментальных данных о зависимости проводимости мембраны для различных ионов от потенциала на мембране А. Ходжкин и Э. Хаксли описали величины ионных токов с помощью функций, зависящих от «концентраций» некоторых гипотетических частиц, перемещающихся в мембране под действием электрического поля. Моделью Ходжкина-Хаксли называется следующая система нелинейных дифференциальных уравнений:

$$\frac{a}{2R} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = C \frac{\partial V}{\partial t} + (V - E_K) \bar{g}_K n^4 + (V - E_{\text{Na}}) \bar{g}_{\text{Na}} m^3 h + (V - E_0) \bar{g}_0, \quad (18.2)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n (1 - n) - \beta_n n, \quad (18.3)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1-m) - \beta_m m, \quad (18.4)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1-h) - \beta_h h, \quad (18.5)$$

Здесь n , m и h – функции потенциала и времени, определяющие поведение натриевого и калиевого токов, a – радиус волокна, R – удельное сопротивление протоплазмы, C – удельная емкость мембраны, $E_K, E_{Na}, E_0, \bar{g}_K, \bar{g}_{Na}, \bar{g}_0$ – постоянные параметры, и, наконец, $\alpha_n, \alpha_m, \alpha_h, \beta_n, \beta_m, \beta_h$, — заданные функции потенциала, имеющие следующий вид (Hodgkin and Huxley 1952):

$$\begin{aligned} \alpha_n &= \frac{0,01(V+10)}{\exp\frac{V+10}{10} - 1}, & \alpha_m &= \frac{0,1(V+25)}{\exp\frac{V+25}{10} - 1}, \\ \alpha_h &= 0,07 \exp(V/20), & \beta_n &= 0,125 \exp(V/80) \\ \beta_m &= 4 \exp(V/18) & \beta_h &= \frac{1}{\exp\frac{V+30}{10} + 1}. \end{aligned} \quad (18.6)$$

Коэффициенты в формулах подобраны эмпирически. Модель (18.2-18.6) позволяет описать основные свойства проводящего нервного волокна. Рассмотрим некоторые из них.

1. Генерация импульсов. Допустим, что нервное волокно, находившееся первоначально в покое, стимулируется на протяжении короткого времени внешним источником тока. Как показывает анализ уравнений, при этом прежде всего начнет возрастать величина $m(V, t)$, что приведет к увеличению натриевого тока, равного $(V - E_{Na})\bar{g}_{Na}m^3h$, а следовательно и к увеличению разности потенциалов между протоплазмой и внешней средой (то есть усилению деполяризации волокна). При увеличении деполяризации величина m растет, а величина h уменьшается, причем эти изменения m и h связаны так, что величина m^3h входящая в выражение для натриевого тока, сначала растет, а потом начинает убывать.

2. Подпороговая стимуляция, порог. Известно, что изменение потенциала мембраны приводит к возбуждению нервного волокна и возникновению в нем импульса лишь в том случае, когда это начальное изменение превышает некоторую определенную величину, называемую порогом, а слишком малые «подпороговые» изменения потенциала затухают, не порождая импульса. Наличие такого порога аналогично существованию определенной температуры воспламенения, то есть температуры, до которой нужно нагреть данное вещество для того, чтобы оно загорелось.

3. **Рефрактерность.** Наличие у всех нервных и мышечных волокон рефрактерности, то есть некоторого периода невозбудимости, наступающего после прохождения импульса, тоже естественно вытекает из рассматриваемой модели. Как мы уже видели, через некоторое время после возникновения в волокне импульса параметр h становится мал, а параметр n возрастает. В этих условиях при любом увеличении мембранного потенциала соответствующий калиевый ток будет превышать натриевый, то есть любая стимуляция будет подпороговой. В этом и состоит явление рефрактерности.

4. **Аккомодация.** Из эксперимента известно, что если действовать на нервное волокно током постепенно нарастающей силы, то такое воздействие приводит к возникновению импульса в волокне лишь в том случае, если скорость нарастания тока превышает некоторую определенную величину; при слишком медленном увеличении тока волокно не возбуждается (это явление называется «аккомодацией», или «привыканием» волокна). В модели Ходжкина-Хаксли наличие аккомодации объясняется тем, что при медленном нарастании тока успевает развиться натриевая инактивация, в силу чего натриевый ток не может превысить калиевый, и импульс не возникает. Минимальную скорость нарастания тока, при которой еще возможно возникновение импульса, можно определить с помощью численного решения уравнений Ходжкина - Хаксли.

Система (18.2-18.6) слишком сложна для аналитического исследования. Были предложены упрощенные модели, способные описать те же свойства. Наиболее популярная из них – предложенная независимо ФитцХью (FitzHugh, 1961; FitzHugh, 1969) и Нагумо (Nagumo et al., 1962).



ФитцХью Ричард (FitzHugh Richard, 1922-2007) – американский биофизик, специалист в области математического моделирования. Создал одну из наиболее популярных моделей возбудимых систем – модель Фитцхью-Нагумо, которая стала общепринятой базовой моделью в нейрофизиологии, кардиодинамике, теории систем реакция-диффузия и других областях. Модель сыграла большую роль в понимании динамических механизмов пороговых свойств возбудимости нейронов.

В этой модели система для локальных процессов сводится к системе из двух уравнений, которую можно представить в безразмерном виде:

$$\begin{aligned} \frac{du}{dt} &= f(u) - v + I_a, & \frac{dv}{dt} &= bu - \gamma v, \\ f(u) &= u(a-u)(u-1). \end{aligned} \quad (18.7)$$

Переменная u здесь выполняет роль мембранного потенциала V , а v выполняет роль всех трех переменных: m , n , h в уравнениях (18.3–18.5).

В случае, когда $I_a = 0$, расположение главных изоклин на плоскости u, v представлено на рис. 18.2 а,б. Графики на рисунках а и б отличаются величиной отношения b/γ . На рис. 18.2а система имеет одно устойчивое решение, соответствующее нулевому значению потенциала, на рис. 18.2б – три стационарных решения, два из которых устойчивы (0 и S_2), а третье S_1 – неустойчивое.

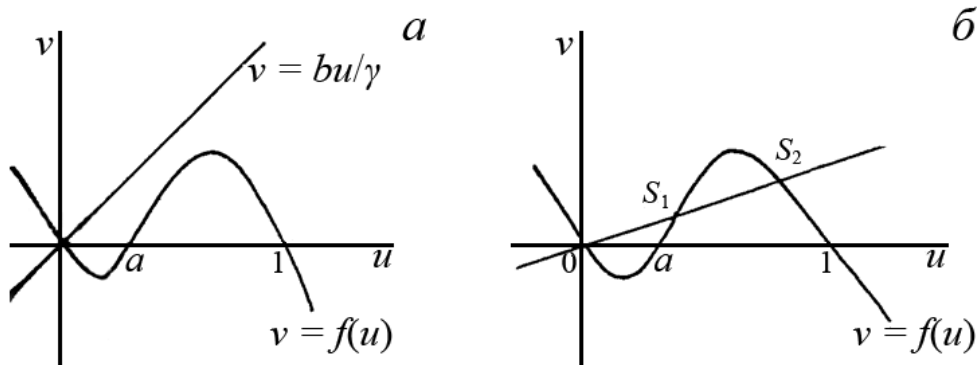


Рис. 18.2. Расположение главных изоклин системы (18.7) в случае $I_a = 0$ на фазовой плоскости u, v для разных значений отношения b/γ . a – одно устойчивое стационарное состояние $(0, 0)$, $б$ – два устойчивых стационарных состояния $(0, 0)$ и S_2 и одно неустойчивое – седло S_1

С функцией вида $f(u)$ мы неоднократно встречались, ее график изображен на рис. 3.10б и 15.2в. В задаче о распространении волны такой вид локальной функции источника означал, что «размножение» и «разгорание» процесса начинается если величина переменной u превысит некоторое пороговое значение – величину a . Уравнения (18.7) отражают тот факт, что бурный рост потенциала начинается лишь в случае, когда значение потенциала превысит некоторый порог (величину a). В противном случае потенциал затухает. Поясним, как в такой системе возникает «импульс» (рис. 18.3).

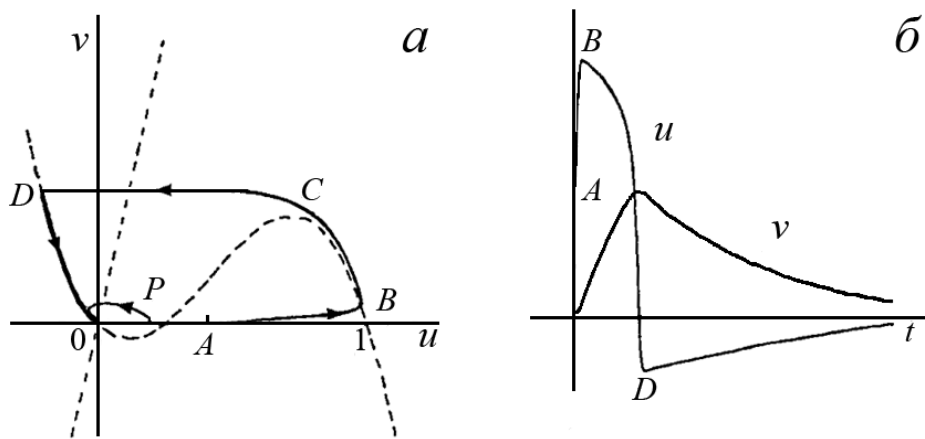


Рис. 18.3. *a* – фазовый портрет системы (18.7) при $I_a = 0$, $a = 0.25$; $b = \gamma = 0.002$ для малых (точка P) и больших (точка A) первоначальных отклонений потенциала u от стационарного нулевого значения. Пунктиром обозначены изоклина горизонтальных касательных (прямая) и изоклина вертикальных касательных, которая имеет N-образный характер. *б* – поведение переменных u и v во времени в случае, когда фазовая траектория начинается в точке A . Случай надпорогового возбуждения (Rinzel, 1981)

На рис. 18.3а пунктирными линиями изображены главные изоклины системы. Зададим некоторое начальное отклонение потенциала u . Если это отклонение переменной u мало, меньше величины a во втором уравнении системы 18.7 (точка P), то по короткой фазовой траектории система возвратится в состояние покоя. Такое поведение называется *подпороговым возбуждением*. Если же отклонение переменной u велико, больше a (точка A), фазовая траектория имеет иной характер. Изображающая точка движется по траектории $ABCD0$ и достигает изоклины вертикальных касательных (AB), потом движется вдоль нее (BC), затем довольно быстро переходит в область отрицательных значений (CD), пересекая изоклину горизонтальных касательных, и потом вдоль изоклины вертикальных касательных возвращается в точку покоя (D). На рис. 18.3б изображено поведение переменных u и v во времени при *надпороговом возбуждении*. Локальный элемент системы, обладающий таким типом поведения, называется *возбудимым элементом*.

В случае, когда равновесное значение потенциала на мембране не равно нулю, изоклина вертикальных касательных будет пересекать ось v не в нуле, как на рис. 18.3а, а в точке $v = I_a$. На рис. 18.4а-г представлены возможные случаи расположения главных изоклин в системе 18.7, когда $I_a \neq 0$. В случаях (а) и (в) система имеет единственное устойчивое стационарное состояние, но кинетика переменных в случае а может иметь характер импульса, как мы это видели выше. В случае (б) единственное стационарное состояние неустойчиво, в системе может реализоваться колебательная неустойчивость и предельный цикл. В случае (г) – два стационарных состояния S_1 и S_2 – устойчивы, а состояние S_2 – неустойчиво. Система имеет триггерный характер.

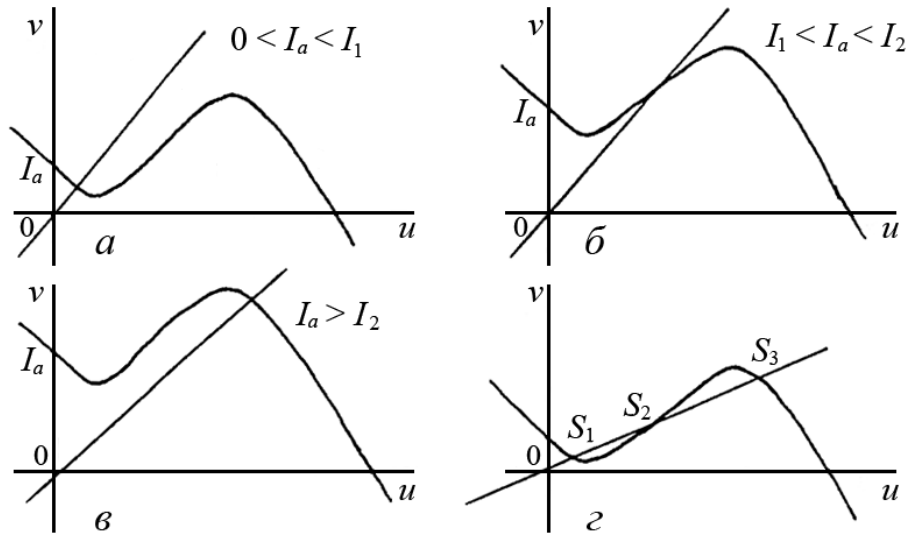


Рис. 18.4. Главные изоклины в модели ФитцХью-Нагумо (18.7) для разных значений приложенного напряжения. В случае (а) стационарное состояние локально устойчиво, но «возбудимо» в том смысле, что при достаточно больших отклонениях изображающая точка описывает траекторию, соответствующую одиночному «импульсу» (см. рис. 18.3). В случае (б) стационарное состояние неустойчиво, возможно существование предельного цикла и автоколебаний (см. главу 8). В случае (в) стационарное состояние устойчиво. В случае (г) состояние S_2 – неустойчиво, а S_1 и S_3 – устойчивы, между ними возможны переключения (Миггау, 1993)

Рассмотренное выше локальное поведение приводит к автоволновым явлениям: распространению импульса в случаях (а) и (в) (возбудимая среда), стоячим и бегущим волнам и возникновению устойчивых негомогенных распределений концентраций в случаях (б) (колебательная неустойчивость) и (г) (седловая неустойчивость).

Пространственно распределенная система ФитцХью-Нагумо отличается от системы (18.7) тем, что в ней учтено распространение потенциала вдоль кабеля (нервного волокна):

$$\begin{aligned}
 \frac{du}{dt} &= f(u) - v + I_a + D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}, \\
 \frac{dv}{dt} &= bu - \gamma v, \\
 f(u) &= v(a - u)(u - 1).
 \end{aligned}
 \tag{18.8}$$

Посмотрим, как возникает бегущий импульс в такой системе (рис. 18.5).

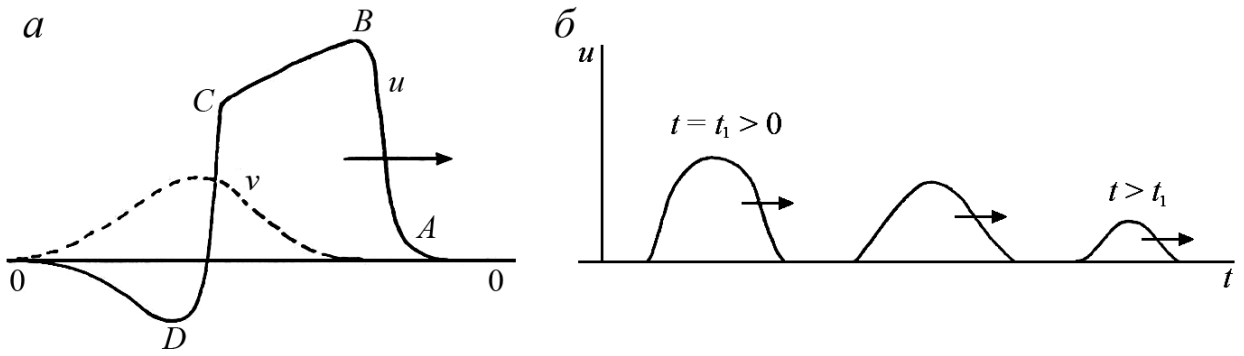


Рис. 18.5. Распространение импульса в случае надпорогового (а) и подпорогового (б) воздействия. а – при начальном отклонении потенциала больше пороговой величины $u = a$ в системе возникает бегущий импульс, который распространяется вдоль нерва без изменения формы (уединенная волна). Точки A, B, C, D соответствуют точкам на фазовом портрете 18.3а. б – при начальном отклонении потенциала в точке возбуждения меньше пороговой величины $u = a$ (точка P на рис. 18.3а) бегущий импульс быстро затухает

Для упрощения качественного рассмотрения будем считать b и γ малыми:

$$b = \varepsilon L, \quad \gamma = \varepsilon M, \quad 0 < \varepsilon < 1. \quad (18.9)$$

При $I_a = 0$ система (18.9) принимает вид:

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + f(u) - v, \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= \varepsilon(Lu - Mv). \end{aligned} \quad (18.10)$$

Рассмотрим передний фронт импульса, изображенного на рис. 18.5. При $\varepsilon \rightarrow 0$ из (18.10) следует, что $v = \text{const}$. Из рис. 18.5а видно, что $v = 0$. Мы приходим к одному уравнению для потенциала u :

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + f(u),$$

представляющего собой уравнение Петровского-Колмогорова-Пискунова (15.1) с функцией $f(u) = u(a - u)(u - 1)$.

Распространение фронта в модели Петровского-Колмогорова-Пискунова мы рассмотрели в лекции 15, и говорили о том, что в такой системе скорость распространения фронта постоянна и равна $\sqrt{\frac{D}{2}}(1 - 2a)$. Учет медленных изменений величины v на участке траектории BC (рис. 18.3а, 18.5б) приводит к следующему выражению для скорости распространения одиночного импульса (Murray, 1993):

$$c = \sqrt{\frac{D}{2}}(u_C - 2u_P + u_D).$$

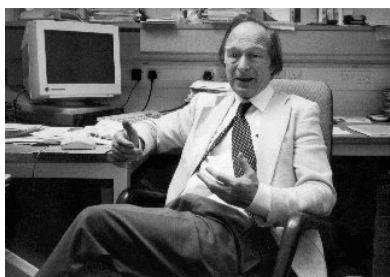
Добавление к модели (18.8) уравнения, описывающего трансмембранный перенос ионов Ca^{+2} , позволяет описать периодическое возникновение пачек импульсов, бегущих вдоль нервного волокна (Plant, 1978; Plant, 1981).

Модель ФитцХью-Нагумо представляет собой в некотором смысле упрощенную «модель» системы Ходжкина-Хаксли, позволяющую наглядно увидеть на фазовых портретах те свойства системы, которые определяют ее качественное поведение, в частности, существование порога возбуждения.

В настоящее время получены рентгеноструктурные данные о молекулярном строении каналов, обеспечивающих «воротные» токи и осуществляющих перенос ионов Na^+ , K^+ и Ca^{2+} через возбудимую мембрану нервной клетки. С учетом этих данных модель Ходжкина-Хаксли, зарекомендовавшая себя как очень хорошая эмпирическая модель, требует новой биологической интерпретации.

Детальные модели кардиоцитов

Модель Ходжкина-Хаксли описывает электрическую активность гигантского аксона кальмара. В 1962 г. Нобл (Noble, 1962) предложил использовать сходную модель для описания потенциалов действия рабочего миокарда и водителей ритма волокон Пуркинью. С той поры модель постоянно усложнялась и совершенствовалась по мере получения экспериментальных результатов о деталях работы системы. Многие результаты были получены в лаборатории Нобла и в ходе работы над возглавляемыми им проектами.



Нобл Дэнис (Noble Denis) – английский биофизик и нейрофизиолог. Автор детальных моделей функционирования сердца, руководитель работ по программе «виртуальное сердце». Руководитель международного проекта «Физиом», целью которого является создание моделей, интегрирующих знания о функционировании биологических систем от уровня биомолекул до уровня целого организма.

Для моделирования активности клеток сердца – кардиоцитов использовали те же принципы построения модели. Современная модель кардиоцита включает существенно большее количество мембранных токов. В первой модели Нобла, как и в модели Ходжкина-Хаксли, суммарный ток мембраны имел три компонента: Na^+ , K^+ и ток утечки,

который, по крайней мере частично, объясняется за счет ионов хлора. В дальнейших версиях модели была учтена роль Ca^{2+} , как важного деполяризующего тока (McAllister et al., 1975). Современная схема мембранных и внутриклеточных токов в модели клеток синусного узла сердца кролика (Алиев и Чайлахян, 2005) представлена на рис. 18.6. Она включает подробную расшифровку основных мембранных токов, функциональные различия истинных и латентных водителей ритма, изменения внутриклеточных концентраций ионов натрия, калия и кальция, функцию саркоплазматического ретикулаума. Модель позволяет изучать механизмы регуляции системы в широком диапазоне условий эксперимента и объясняет многие наблюдаемые феномены.

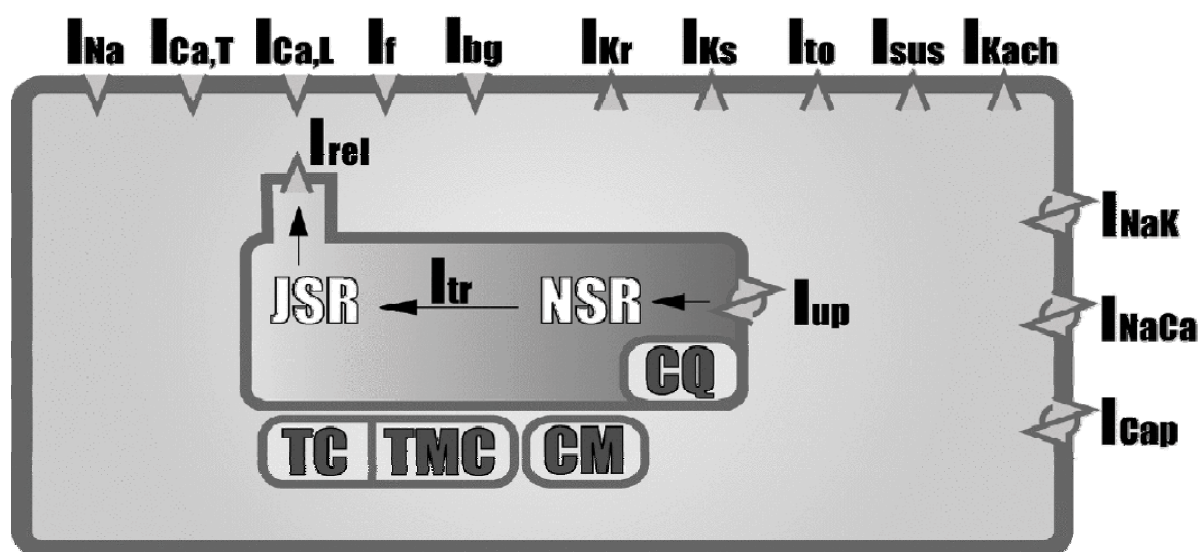


Рис. 18.6. Схема мембранных и внутриклеточных токов в модели клеток синусного узла сердца кролика (Алиев и Чайлахян, 2005). I_{Na} – натриевый ток; $I_{\text{Ca,T}}$, $I_{\text{Ca,L}}$ – кальциевые токи Т и L типов. I_f – активируемый при гиперполяризации ток, I_{bh} – фоновый ток, I_{Kr} , I_{Ks} – быстрый и медленный калиевые токи задержанного выпрямления, I_{to} , I_{sus} – компоненты чувствительного к 4-амидопиридину тока, I_{Kach} – активируемый АСХ калиевый ток, $I_{\text{Ca,T}}$, I_{NaK} – Na-K насос, I_{NaCa} – Na-Ca обменник, I_{CaP} – Ca насос, I_{rel} – рианодиновый кальциевый ток, I_{up} – Ca насос саркоплазматического ретикулаума (СР), I_{tr} – кальциевый ток внутри СР, NSR и JSR – сетевой СР и терминальные цистерны СР, TC, TMC, CM, CQ – тропонин, тропонин-Mg сайты, кальмодулин, кальсеквестрин



Чайлахян Левон Михайлович (1928-2009) – выдающийся советский российский физиолог, основные работы по электрофизиологии возбудимых тканей и физиологии межклеточных взаимодействий.



Алиев Рубин Ренатович – российский биофизик, специалист в области математического моделирования процессов в возбудимых средах, автор оригинальных моделей процессов в кардиомиоцитах.

Аксиоматические модели возбудимой среды. Автоволновые процессы и сердечные аритмии

Для изучения процессов в сердечной мышце необходимо рассматривать двумерные и трехмерные модели. Первые успехи в анализе автоволновых процессов в биологических объектах были получены не при исследовании уравнений с частными производными, а при изучении гораздо более простых моделей. Пионерской в этой области была работа Винера и Розенблюта (Wiener and Rosenblueth, 1946), в которой был предложен подход к анализу волн в возбудимых тканях, основанный на изучении формальной возбудимой среды.

В более общей форме такие же идеи были развиты Гельфандом и Цетлиным (Гельфанд и др., 1963; Гельфанд и др., 1966), а затем и другими авторами на моделях клеточных автоматов. При построении моделей учитывали, что процесс возникновения и распространения возбуждения в биологических объектах, в частности, в нервных тканях обладает рядом четко выраженных свойств, отправляясь от которых можно построить формальную модель этого явления.



Гельфанд Израиль Моисеевич (р. 1913) - один из крупнейших математиков 20 века, биолог, педагог и организатор математического образования (до 1989 года – в Советском Союзе, после 1989 года – в Соединённых Штатах). Автор более 800 научных статей и около 30 монографий; глава крупной научной школы. Профессор

Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (МГУ) (1941-1990), Ратгерского университета (1990-2009). Основные труды И.М. Гельфанда относятся к функциональному анализу, алгебре и топологии. Фундаментальные результаты в области теории обобщённых функций, обратных задач спектрального анализа, квантовой механики. Автор многочисленных работ по нейрофизиологии, клеточной миграции в тканевых культурах, протеомике (классификации третичной структуры белков) и алгоритмизации клинической работы врачей.

Распространение волн в возбудимых тканях отличается от распространения обычных электромагнитных и механических волн. Во-первых, волны возбуждения могут распространяться без затухания за счет запасенной в клетках энергии. Во-вторых, после периода возбуждения наступает так называемый *рефракторный период*, в течение которого клетка не реагирует на поступающие к ней сигналы. Это свойство делает невозможным интерференцию и отражение волн. По окончании *периода рефрактерности* свойства клеток полностью восстанавливаются, и по ткани опять может распространяться волна возбуждения.

Сформулируем простейшее аксиоматическое описание возбудимой ткани. Будем считать, что такая ткань состоит из множества элементов, обладающих следующими свойствами:

1. Каждый элемент x множества X может находиться в одном из трех состояний: покой, возбуждение и рефрактерность.

2. Состояние возбуждения имеет некоторую длительность τ различную, вообще говоря, для разных x , затем элемент переходит на время $R(x)$ в рефракторное состояние, после чего возвращается в состояние покоя.

3. От каждого возбужденного элемента возбуждение распространяется с некоторой скоростью v по множеству находящихся в покое элементов.

4. Если элемент x не был возбужден в течение некоторого определенного времени $T(x)$, то по прошествии этого времени он самопроизвольно переходит в возбужденное состояние. Время $T(x)$ называется периодом спонтанной активности элемента x . Предельным является случай, когда $T(x) = \infty$, то есть спонтанная активность отсутствует.

Очевидно, что для применения аксиоматической теории не требуется детальных знаний о кинетике реальных процессов. Формальные модели возбудимых сред позволяют описать механизмы возникновения и взаимодействия источников волн в однородных и неоднородных средах.

При помощи аксиоматических моделей были впервые предсказаны источники волн двух типов: ревербераторы, представляющие собой вращающиеся сферические волны (Винер и Розенблют, 1961; Балаховский, 1965) и ведущие центры, осуществляющие взаимный перезапуск соседних элементов среды (Кринский и др., 1967; Иваницкий и др., 1978).



Иваницкий Гёнрих Ромáнович (род. 1936) – российский и советский биофизик, директор Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Специалист в области биологии клетки. Создатель отечественной биофизической научной школы. Объединил работы по автоколебательным и автоволновым процессам в возбудимых средах, провел ряд оригинальных исследований по обнаружению новых классов динамических автоволновых структур в химических, физических и биологических средах. Иваницкий - один из создателей перфторана (голубой крови).

Таким образом, было положено начало в изучении моделей различных патологий сердечной мышцы и прежде всего – сердечных аритмий, возникающих при аномальных режимах распространения волн возбуждения. Одной из наиболее опасных сердечных аритмий является фибрилляция желудочков сердца, при которой нарушается синхронизация сокращений отдельных мышечных элементов и сердце перестает нагнетать кровь, что приводит к летальным исходам. Рассмотрим примеры описания некоторых важных явлений в возбудимой ткани при помощи аксиоматических моделей.

Синхронизация

Рассмотрим среду, в которой периоды спонтанной активности различных элементов неодинаковы. Покажем, что в такой среде происходит синхронизация, причем ритм возбуждения всей среды определяется ритмом самого быстрого элемента. Пусть речь идет о двух связанных между собой элементах A_1 и A_2 с периодами спонтанной активности T_1 и T_2 , причем $T_1 < T_2$. Когда один из элементов возбудится, он возбудит и второй (будем считать, что время передачи возбуждения к соседнему элементу

пренебрежимо мало). Спустя время T_1 возбудится спонтанно элемент A_1 , и передаст возбуждение элементу A_2 , и начиная с этого времени станет водителем ритма. В среде из многих элементов такой процесс установления наименьшего периода возбуждения займет большой период времени, который зависит от времени передачи возбуждения, периода рефрактерности и числа элементов. Учет этих факторов усложняет анализ, однако сам факт синхронизации элементов с различными периодами остается верен при общих предположениях.

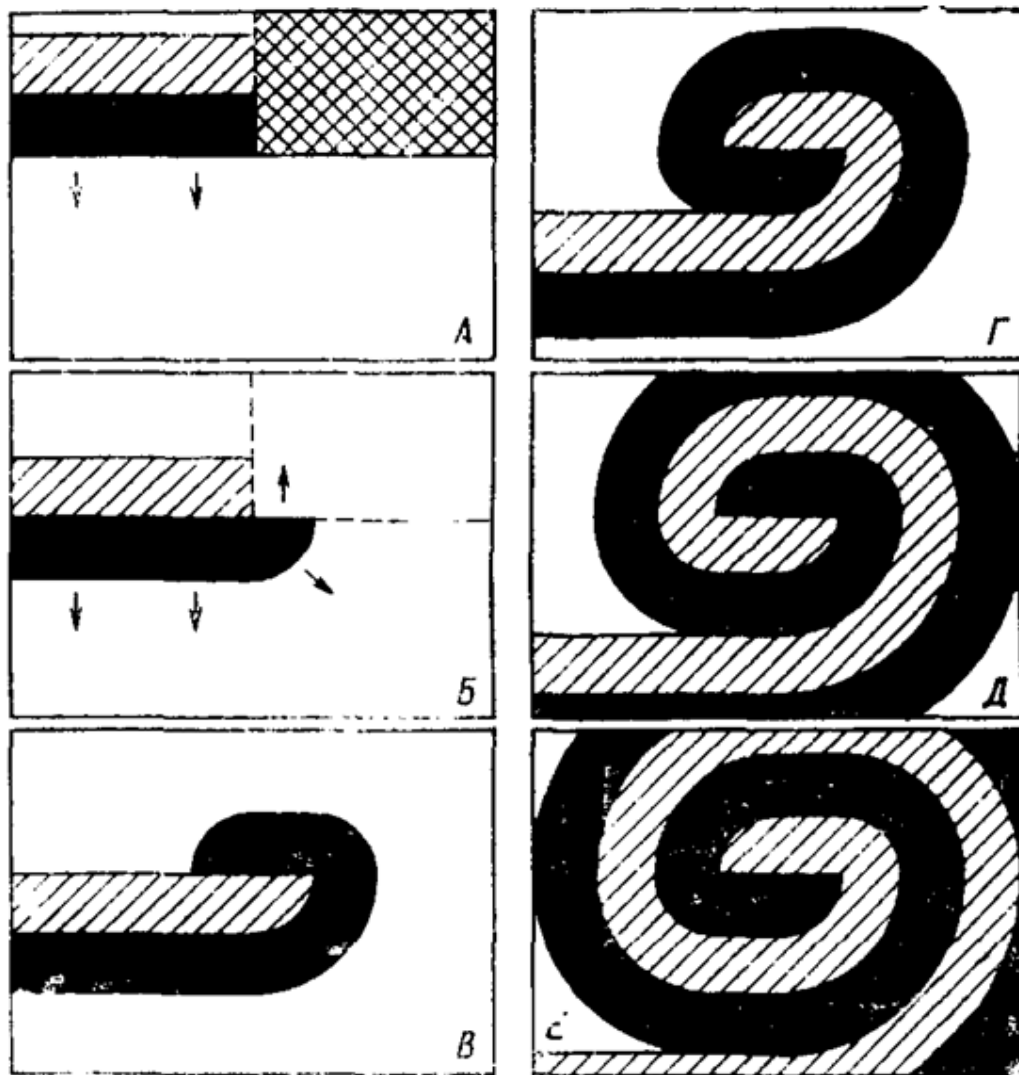


Рис. 18.7. Схема возникновения ревербератора. Волна возбуждения идет сверху вниз; черным показана возбужденная среда, штриховкой – рефракторная среда; сеткой (на А) – невозбудимый участок среды, который становится возбудимым (на Б) как раз в тот момент, когда мимо него проходит волна возбуждения. В–Е – дальнейший ход волны при возникновении ревербератора

Механизм синхронизации важен для обеспечения нормальной работы сердца. Клетки синусного узла, задающего ритм сердечных сокращений, обладают спонтанной активностью, причем периоды спонтанной активности разных клеток близки между собой. Самые быстрые клетки задают, в соответствии со сказанным выше, ритм работы

всего сердца. Если какие-либо клетки перестают функционировать, роль ведущих элементов переходит к наиболее быстрым из сохранившихся. Такой механизм регуляции обеспечивает большую надежность и устойчивость работы сердца. Изучение активности отдельных элементов на более точных моделях показало, что ведущим элементом может стать только группа клеток с большой частотой собственных колебаний, количество клеток в группе определяется параметрами системы (Мазуров, 2008).



Мазуров Михаил Ефимович – российский физик, биофизик, специалист в области аналитического и численного исследования моделей нелинейных динамических систем.

Среди нарушений нормальной работы сердца одно из самых тяжелых – фибрилляция, когда вместо ритмических согласованных сокращений в сердце возникают локальные возбуждения, лишенные периодичности. Нарушения сердечного ритма возникают, как правило, на почве сердечных заболеваний (инфаркты, недостаточность коронарного кровообращения и т.д.), нарушающих однородность сердечной ткани. Анализ формальной возбудимой среды показывает, как локальная неоднородность может привести к возникновению аномального режима.

Ревербератор

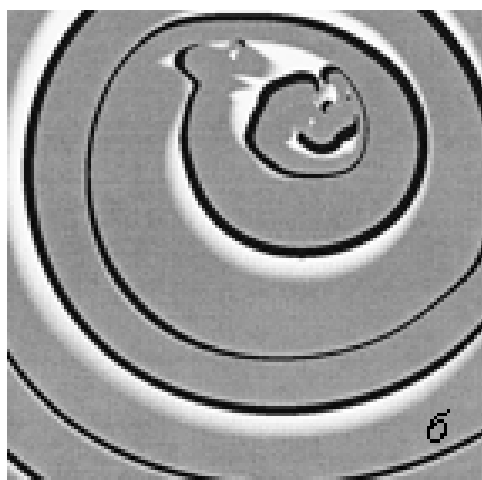
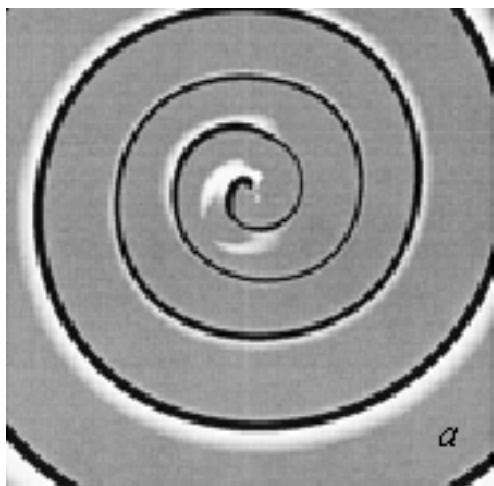
Рассмотрим двухмерную возбудимую среду, по которой периодически распространяется волна возбуждения. Пусть в тот момент, когда пробегает очередная волна, некоторая часть среды оказалась временно заторможенной – невосприимчивой к возбуждению.

На рис. 18.7 черным показана возбужденная среда, штриховкой – рефракторная среда, сеткой – невозбудимый участок среды. Предположим, что в тот момент, когда волна возбуждения огибает заторможенную область, последняя выходит из заторможенного состояния. Тогда волна начнет распространяться внутрь заторможенной ранее области (рис. Б). Если размеры этой области достаточно велики, волна возбуждения,

пройдя по ней, обогнет рефракторный участок и начнет его периодически обегать (последовательные этапы процесса изображены на рис. В, Г, Д). Такие спирали называются ревербераторами. В результате явления трансформации ритма ревербераторы через некоторое время либо исчезают, либо порождают новые ревербераторы. Если ревербераторов образуется больше, чем исчезает, в среде развивается лавинообразный процесс нарастания беспорядочной активности, аналогичный реальной фибрилляции сердечной мышцы.

Численный расчет двумерных распределенных моделей в дальнейшем показал, что при некоторых значениях параметров в активных кинетических средах возможна реализация спиральных волн типа ревербераторов. В общем случае вопрос о соответствии аксиоматических и динамических моделей решается рядом математических теорем, которые, в частности, утверждает, что любой дискретный автомат динамически представим: обратное утверждение, вообще говоря, неверно.

Несмотря на абстрактность и простоту аксиоматических моделей возбудимых тканей (и во многом, благодаря этой простоте), они позволили развить представления о фундаментальных механизмах распространения волн возбуждения и о механизмах сердечных аритмий. Спиральные волны – ревербераторы – позволили объяснить многие важные явления в сердечной ткани: уязвимость, одиночную или кратную экстрасистолию, фибрилляции, феномены “критической массы” фибрилляции и спонтанного прекращения фибрилляции.



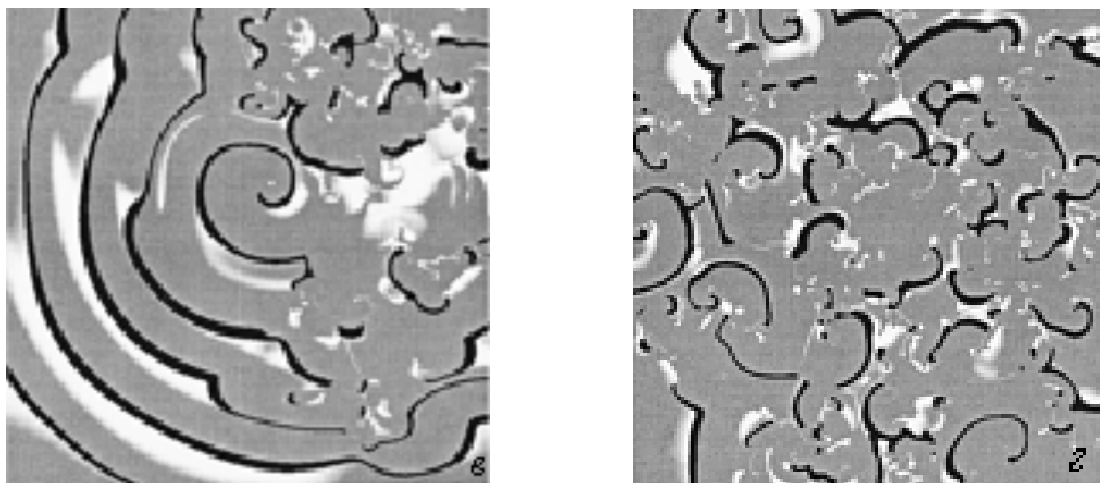


Рис. 18.8. Рождение множества волн – пространственно-временного хаоса – фибрилляция. *a* – исходная спиральная волна; *b* – начало распада спиральной волны (в центре); *в* – увеличение области хаотического поведения; *г* – конечная стадия распада спиральных волн (Лоскутов и Михайлов, 2007)

Описание с помощью нелинейных дифференциальных уравнений с частными производными сложной двумерной или трехмерной возбудимой среды, какой является сердечная ткань, представляет достаточно сложную задачу, сейчас эта область интенсивно развивается. Получены результаты по теоретическому обоснованию возможности управления пространственным хаосом с помощью точечных периодических воздействий малой мощности (Loskutov and Shishmarev, 1994; Лоскутов и Михайлов, 2007). Проводятся компьютерные и экспериментальные исследования, направленные на подбор таких воздействий, которые могут быть применены к реальной сердечной ткани, находящейся в режиме фибрилляций.



Лоскутов Александр Юрьевич (род. 1959) - профессор кафедры физики полимеров и кристаллов Физического факультета МГУ. Область научных интересов включает динамический хаос, фракталы, теорию бифуркаций, финансовую математику, обработку информации, задачи самоорганизации.

В последние годы активно развиваются модели, в которых учитываются как электрические, так и механические свойства сердечной ткани (Hunter et al., 2001; Kohl and Ravens, 2003; Solovyova et al., 2003).

Литература

- FitzHugh R. Impulses and physiological states in theoretical model of nerve membrane. *Biophys. J.* **1**(6): 445-466, 1961
- FitzHugh R. Mathematical models of excitation and propagation in nerve. In: Schwan H.P. (Ed.) *Biological Engineering*, pp. 1-85. N.-Y., McGraw-Hill Book Co., 1969
- Helmholtz H. Messungen über den zeitlichen Verlauf der Zuckung animalischer Muskeln und die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Reizung in den Nerven. *Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medizin* **17**: 176-364, 1850
- Hodgkin A.L. and Huxley A.F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.* **117** (4): 500-544, 1952
- Hunter P.J., Kohl P., Noble D. Integrative models of heart: Achievements and limitations. *Phil. Trans. R. Soc. A* **359**: 1049-1054, 2001
- Kohl P. and Ravens U. Mechano-electric feedback and cardiac arrhythmias. *Prog. Biophys. Molec. Biol.* **82**(1-3): 1-266, 2003
- Loskutov A.Yu. and Shishmarev I.A. Control of dynamical system behavior by parametric perturbations: An analytic approach. *Chaos* **4**(2): 391-395, 1994
- McAllister R.E., Noble D., Tsien R.W. Reconstruction of the electrical activity of cardiac Purkinje fibres. *J. Physiol.* **251**(1): 1-59, 1975
- Murray J.D. *Mathematical biology*. Berlin, Springer-Verlag, 1993
- Nagumo J., Arimoto S. and Yoshizawa S. An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proc. IRE* **50**(10): 2061-2071, 1962
- Noble D. A modification of the Hodgkin-Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pacemaker potentials. *J. Physiol.* **160**(2): 317-352, 1962
- Noble D. Modeling the heart: From genes to cells to the whole organ. *Science* **295**: 1678-1682, 2002
- Plant R.E. The effect of calcium⁺⁺ on bursting neurons. A modeling study. *Biophys. J.* **21**(3): 217-237, 1978
- Plant R.E. Bifurcation and resonance in a model for bursting nerve cells. *J. Math. Biol.* **11**(1): 15-32, 1981
- Rinzel J. Models in neurobiology. In: Enns R.H., Jones B.L., Miura R.M., Rangnekar S.S. (Eds.) *Nonlinear phenomena in physics and biology*, pp. 245-367. N.-Y., Plenum Press, 1981
- Solovyova O., Vikulova N., Markhasin V.S., Kohl P. A novel method for qualifying the contribution of different intracellular mechanisms to mechanically induced changes in action potential characteristics. In: Magnin I.E., Montagnat J., Clarysse P., Nenonen J., Katila T. (Eds.) *Functional imaging and modeling of the heart (Conference Proceedings)*. Lyon, Springer-Verlag, **2674**: 8-17, 2003

- 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
- Алиев Р.Р. и Чайлахян Л.М. Исследование преавтоматической паузы под действием ацетилхолина в клетках истинных водителей ритма синусового узла кролика методом компьютерного моделирования. *ДАН* **402**(6): 828-830, 2005
- Алексеев В.В. и Лоскутов А.Ю. Управление системой со странным аттрактором посредством периодического параметрического воздействия. *ДАН СССР* **293**: 1346-1348, 1987
- Балаховский И.С. Некоторые режимы движения возбуждения в идеальной возбудимой ткани. *Биофизика* **10**(6): 1063-1067, 1965
- Винер Н. Кибернетика, или управление и связь в животном мире. М., Наука, 1983
- 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 ИЛЗ*: 7-86, 1961
- Гельфанд И.М., Гурфинкель В.С., Коц Я.М., Цетлин М.Л., Шик М.Л. О синхронизации двигательных единиц и связанных с нею модельных представлениях. *Биофизика* **8**(4): 475-486, 1963
- Гельфанд И.М., Гурфинкель В.С., Цетлин М.Л., Шик М.Л. Некоторые вопросы исследования движений. В: Модели структурно-функциональной организации некоторых биологических систем, с. 264-276. М., Наука, 1966
- Иваницкий Г.Р., Кринский В.И., Сельков Е.Е. Математическая биофизика клетки. М., Наука, 1978
- Ковалева Н.А. и Лоскутов А.Ю. Стабилизация диффузно индуцированных хаотических процессов. *ДАН России* **396**(1): 68-70, 2004
- Кринский В.И., Фомин С.В., Холопов А.В. О критической массе при фибрилляции. *Биофизика* **12**(5): 908-914, 1967
- Лоскутов А.Ю. и Михайлов А.С. Введение в синергетику М., Наука, 1990
- Лоскутов А.Ю. и Михайлов А.С. Основы теории сложных систем. М.-Ижевск, ИКИ-РХД, 2007
- Мазуров М.Е. Идентификация математических моделей нелинейных динамических систем. В: «Математика. Компьютер. Образование. Сборник тезисов», вып.16. М.-Ижевск, ИКИ-РХД, 2009
- Ходжкин А. Нервный импульс. М., Мир, 1965