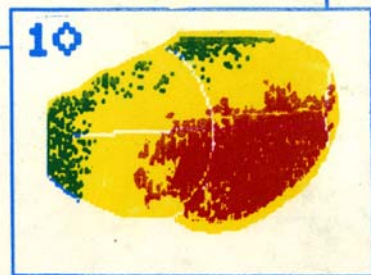
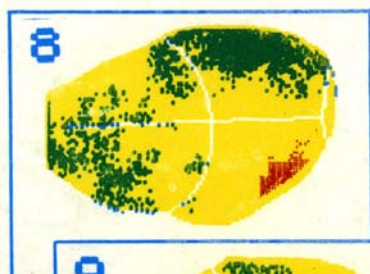
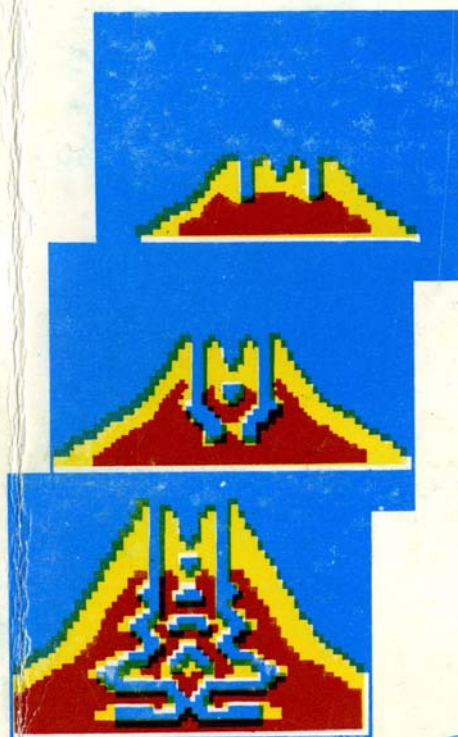


КОЛЛЕКТИВНАЯ ДИНАМИКА ВОЗБУЖДЕНИЙ И СТРУКТУРООБРАЗОВАНИЕ *в биологических тканях*



ГОРЬКИЙ-1988

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
ИНСТИТУТ ПРИКЛАДНОЙ ФИЗИКИ

КОЛЛЕКТИВНАЯ
ДИНАМИКА
ВОЗБУЖДЕНИЙ
И СТРУКТУРООБРАЗОВАНИЕ
В БИОЛОГИЧЕСКИХ
ТКАНЯХ

Сборник научных трудов

Горький 1988

УДК 573.3+536+612.1

Коллективная динамика возбуждений и структурообразование в биологических тканях / ИПФ АН СССР Горький, 1988. 225 с.

Сборник посвящен современным исследованиям динамики пространственно-временных структур в возбудимых средах. Рассматриваются характерные динамические структуры и их роль в функционировании ряда биологических объектов. Обсуждаются новые результаты, полученные при исследовании структур в возбудимых средах: анализ структур в средах с немонотонной функцией связи в пространстве; изучение структур с помощью численного и аналогового моделирования; разработка методов аналитического решения как обычных диффузионных моделей, так и моделей в виде нелинейного интегродифференциального уравнения и другие подходы.

На основе экспериментальных данных о структурах в некоторых биологических тканях (кора головного мозга, сети сосудов с мышечной стенкой, гладкомышечные органы желудочно-кишечного тракта, некоторые одиночные клетки) проводится рассмотрение возможных механизмов их функционирования. Проводится сопоставление модельных расчетов с данными измерений.

Сборник предназначен для научных работников и студентов, интересующихся развитием теории нелинейных волн и ее приложениями для описания некоторых живых систем.

Рецензенты

доктор физико-математических наук А. С. МИХАЙЛОВ,
доктор физико-математических наук М. А. ЛИВШИЦ

Ответственный редактор

В. Г. ЯХНО

Редколлегия

**Г. Р. ИВАНИЦКИЙ, Б. Н. КЛОЧКОВ, Л. Л. ЛИТИНСКАЯ,
М. И. РАБИНОВИЧ, Ю. М. РОМАНОВСКИЙ, В. В. СМОЛЯНИНОВ,
Н. А. ГОРОДЕЦКАЯ (отв. секретарь)**

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	Динамические структуры в биологических тканях	7
----------	---	---

Пространственно-временные структуры в активных средах из взаимодействующих клеток

<i>Г. Д. Кузнецова, Е. Н. Цыкалов, А. Г. Марков, А. Подолец</i> Новые свойства волны распространяющейся депрессии	11
<i>В. И. Пасечник, Г. Д. Кузнецова</i> Механизм формирования тепловой волны распространяющейся депрессии	18
<i>Е. Н. Цыкалов, И. А. Шевелев, Г. А. Шараев, А. М. Горбач, К. П. Будка</i> Волновые процессы в мозге	26
<i>Ю. В. Гуляев, Э. Э. Годик, А. Г. Марков, А. В. Петров, А. М. Тараторин</i> Метод исследования функционального состояния человека с помощью динамической ИК-термографии	35
<i>Э. Л. Холмухамедов</i> Образование диссипативных структур в суспензии изолированных митохондрий	39
<i>З. В. Кротова, Т. В. Мансфельд, А. П. Модин</i> Пространственно-временная организация реакций сосудов в микроциркуляторной сети. Экспериментальные исследования	46
<i>В. В. Казаков, Б. Н. Клочков</i> Волны активности на мышце человека	52

Динамическая структура одиночных клеток

<i>В. А. Теплов</i> Роль механохимической системы в пространственно-временной организации клетки	56
<i>В. А. Терещенко, Н. Б. Матвеева, С. И. Бейлина</i> Активные механические процессы в клеточной поверхности при амебoidalном движении	63
<i>В. А. Терещенко, В. П. Божкова, Л. М. Чайлахян</i> Периодические изменения механических свойств материала поверхности бластомеров ранних зародышей морских ежей	71
<i>Л. Л. Литинская, Т. А. Оглоблина</i> Мозаичность структуры клетки по величине ρH	78

Вопросы математического моделирования динамических структур в активных средах

<i>А. В. Мастеров, М. И. Рабинович, В. Н. Толков, В. Г. Яхно</i> Исследование режимов взаимодействия автоволн и автоструктур в нейроподобных средах	89
<i>К. И. Агладзе, Л. Кунерт, В. И. Кринский</i> Светочувствительные химические волны – новый инструмент для обработки изображений?	105
<i>О. А. Латушкин, Н. В. Нетребко, Ю. М. Романовский, В. А. Теплов</i> Двумерные автоволновые течения в живой клетке	109

Б. Н. Белинцев, М. В. Баранов. Динамика рельефа клеточной поверхности	120
Л. В. Решодько, Е. А. Андреев, А. Д. Удовиченко, А. С. Поташко Кластерный механизм формирования перистальтических автоволн желудочно-кишечного тракта. Автоматная модель.	130
В. А. Васильев, С. Д. Дрендель, О. Л. Нотова Автоволновые явления в тканях гладкомышечных органов желудочно-кишечного тракта	137
А. Я. Моничев, В. А. Колчин, Е. М. Кутенкова. Имитационное моделирование двумерных структур при исследовании костномозгового кровотока	146
Б. Н. Ключков О моделях течения жидкости в микрососудах.	156
В. А. Антонец, М. А. Антонец, И. А. Шерешевский Микроскопическая динамика структурообразования в активных средах	165
А. В. Панфилов, М. А. Цыганов Зависимость скорости фронта от его кривизны в системе "реакция - диффузия" с диффузией по обеим компонентам	178
А. В. Панфилов, М. А. Цыганов, Л. Р. Гайнуллина. Эффект Доплера в активных средах	185
В. И. Некоркин, В. Д. Шалфеев Коллективная динамика систем частотной автоподстройки как модель возбуждения нейроподобной среды	190
А. В. Мастеров, В. Г. Яхно Анализ стационарных волн в однокомпонентной возбудимой среде с нелокальными связями	198

CONTENTS

Preface Dynamical structures in biological tissues	7
Spatio-temporal structures in active media of interacting cells	
<i>G D Kuznetsova, E. N. Tsykalov, A G Markov, A Podolets</i> New properties of a traveling depression wave	11
<i>V. I. Pasechnik, G D Kuznetsov</i> The mechanism of formation of a thermal traveling depression wave	18
<i>E. N. Tsykalov, I. A Shevelev, G A Sharaev, A M. Gorbach, K P. Budko</i> Wave processes in brain	26
<i>Yu V Gulyaev, E. E Godik, A G Markov, A V Petrov, A M. Taratorkin</i> Investigation of a human functional state by dynamical IR thermography	35
<i>A L Kholmukhamedov</i> The formation of dissipative structures in suspension of isolated mitochondria	39
<i>Z V Krotova, T. V. Mansfel'd, A P. Modin</i> Spatio-temporal organization of vessel response in microcirculatory network An experimental investigation	46
<i>V. V. Kazakov, B N. Klochkov</i> Activity waves on the human muscle	52
Dynamical structure of individual cells	
<i>V. A Teplov</i> The role of a biomechanical system in the spatio-temporal organization of a cell	56
<i>V. A Tereshchenko, N. B Matveev, S I. Beylin</i> Active mechanical processes in the cell surface for ameboid motion	63
<i>V A Tereshchenko, V. P. Bozhkova, L M Chailakhyn</i> Periodic changes in the mechanical properties of blastomer's surface materials of sea urchin embryo.	71
<i>L L Litinskaya, T. A Ogloblina</i> The pH-mosaicity of a cell	78
Simulation of dynamical structures in active media	
<i>A V. Masterov, M. I. Rabinovich, V. N Tolkov, V G Yakhno</i> Investigation of the autowave - autostructure interaction regimes in neural media	89
<i>K I. Agladze, L. Kunert, V. I. Krinsky</i> Light - sensitive chemical waves A new method for image processing	105
<i>O A Latushkin, N V Netrebko, Yu M. Romanovsky, V A Teplov</i> Two-dimensional autowave flows in a live cell	109
<i>B V Belintsev</i> <i>M V Baranov.</i> Dynamics of the cell surface relief	120

<i>L. V. Reshod'ko, E. A. Andreev, A. D. Udovichenko, A. S. Potashko</i> The cluster mechanism of peristaltic autowave formation in the gastroenteric tract: An automatic model	130
<i>V. A. Vasil'jev, S. D. Drendel', O. L. Notova.</i> Autowave phenomena in the smooth-muscular tissues of the gastroenteric tract organs.	137
<i>A. Ya. Montchev, V. A. Kolchin, E. M. Kutenkova</i> Imitation simulation of two-dimensional structures for investigation of medullary hemopoiesis	146
<i>B. N. Klochkov</i> On models of fluid flow in microvessels	156
<i>V. A. Antonets, M. A. Antonets, I. A. Shereshevsky.</i> Microscopic dynamics of structure formation in active media	165
<i>A. V. Panflov, M. A. Tsyganov</i> Dependence of front velocity on curvature in a "reactor - diffusion" system with diffusion for both components	178
<i>A. V. Panflov, M. A. Tsyganov, L. P. Gainullina.</i> Doppler effect in active media	185
<i>V. I. Nekorkin, V. D. Shal'feev</i> Collective dynamics of automatic frequency control systems as a model of neural medium excitation	190
<i>A. V. Masterov, V. G. Yakhno</i> An analysis of stationary waves in a one-component excitable medium with nonlocal coupling	198

ВВЕДЕНИЕ.

ДИНАМИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЯХ

Процессы структурообразования в неравновесных средах являются предметом изучения специального раздела теории нелинейных динамических систем. Однако такие процессы и связанные с ними понятия имеют очень широкую область приложений. В физике это динамика газовой и полупроводниковой плазмы, магнитных пленок, сверхпроводящих материалов и других сред с неравновесными состояниями; в технике – разнообразные сети из однородных активных элементов (типа автогенераторов) для трансформации сигналов, энергии или для управления и переработки информации; в химии – процессы управления автокаталитическими реакциями. В биологии неравновесные распределенные среды встречаются на всех уровнях иерархии – на молекулярном, мембранном, клеточном, популяционном и т. д. Можно сказать, что основные особенности поведения живых систем определяются в первую очередь именно законами динамики взаимодействия структур в таких средах. Поэтому существует тесная связь между разработкой понятий о самоорганизующихся структурах (получивших в конкретных исследованиях названия автоволны, автоструктуры, динамические структуры и ряд других) и данными о функционировании биологических тканей. Взаимосвязанными оказываются и трудности изучения динамики подобных объектов. С одной стороны, современное изучение режимов работы активных сетей затруднено отсутствием регулярных методов анализа математических моделей активности нелинейных сред и необходимостью очень долгих расчетов на существующих ЭВМ. С другой – регистрируемая в ряде экспериментов сложная картина очень часто не может быть интерпретирована и поэтому не несет информации

ни о механизме, ни об условиях наблюдаемого режима. Все это показывает важность разработки наиболее характерных моделей неравновесных сред, нахождения возможной динамики этих моделей, сопоставления их с наблюдаемой динамикой соответствующих объектов и более детальный разбор аналогий между данными, полученными для разнообразных неравновесных сред. Биологические ткани и по возможному набору неравновесных состояний, и по разнообразию пространственно-временных реакций представляют собой, по-видимому, наиболее плодотворный объект для исследования динамики структур в активных средах.

Целью сборника является рассмотрение полученных за последние годы данных о пространственно-временных структурах коллективной активности при функционировании ряда биологических тканей, обсуждение новых математических моделей, в частности более общей модели неравновесной среды в виде интегродифференциальных уравнений, и изучение динамики наиболее характерных структур.

За последние десятилетия данные о структурах в неравновесных средах обсуждались на многочисленных конференциях, вышли книги, посвященные этой тематике*. Наиболее изученной оказалась модель активной двухкомпонентной среды с диффузионным видом пространственной связи. Но сейчас уже имеются экспериментальные данные, которые не могут быть описаны в рамках этой модели. Составление новых "базовых" моделей в значительной мере зависит от экспериментальных данных об активных свойствах биологических тканей и возможной динамике их функционирования. Получение этих данных, в свою

* Отметим, например, следующие работы

Автоволновые процессы в системах с диффузией Сб ст / Отв ред М Т Грехова; ИЛФ АН СССР Горький, 1981.

Self-organization Autowaves and structures far from equilibrium / Ed V I Krinsky Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo Springer-Verlag, 1984

Мари Дж Нелинейные дифференциальные уравнения в биологии Лекции о моделях. М Мир, 1983

Зыков В. С. Моделирование волновых процессов в возбудимых средах. М Наука, 1984

Synergetics – from microscopic to macroscopic order / Ed E Frehland Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo Springer-Verlag, 1984

Всесоюзное совещание по самоорганизации в физических, химических и биологических системах "Синергетика-86" Тез докл Кишинев Штинца, 1986

Нелинейные волны Структуры и бифуркации М Наука, 1987.

Vasiljev V. A., Romanovskii Yu M., Chernavskii D S., Yakhno V G Autowave processes in kinetic systems. Spatial and temporal self-organization in physics, chemistry, biology and medicine VEB, Deutscher Verlag der Wissenschaften, 1987

Полак Л. С., Михайлов А. С. Самоорганизация в неравновесных физико-химических системах М Наука, 1983.

1. Примеры неравновесных сред (биоткани)

- Кора головного мозга (11 - 34, 89 - 104)
- Поверхность тела животного (35 - 38, 52 - 55)
- Желудочно-кишечный тракт (130 - 145)
- Кроветворные клетки костного мозга (146 - 155)
- Суспензия изолированных митохондрий (39 - 45)
- Микрососуды (46 - 51, 156 - 177)
- Плазмодий - аксоингета (56 - 70, 109 - 119)
- Фибробласты (78 - 88, 120 - 129)
- Ранние зародыши морских ежей (63 - 77)
- Реакция Белоусова - Жабогинского (105 - 108)

4 Математические модели

$$1. \begin{cases} \tau_u u_t = D_u u_{xx} + F(u, V) & (110, 111, 123, 139) \\ \tau_v v_t = D_v v_{xx} + \varphi(u, V) & (179, 185) \end{cases}$$

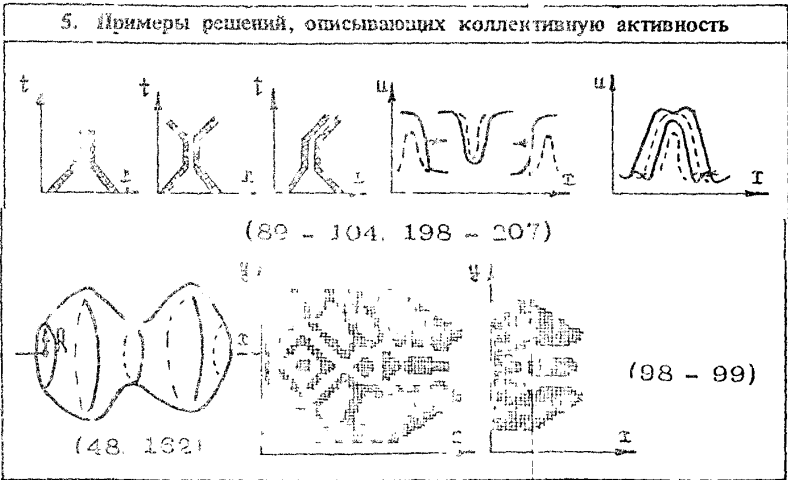
$$2. \begin{cases} \tau_u u_t = -u + S_1 [-T_1 + \int \varphi_1(\xi, x) u(\xi, t) d\xi - \int \varphi_2 V d\xi] \\ \tau_v v_t = -V + S_2 [-T_2 + \int \varphi_3(\xi, x) u(\xi, t) d\xi - \int \varphi_4 V d\xi] \end{cases} \\ (90, 93, 190, 198)$$

$$3. \begin{cases} p_t = \varphi(p, R, \gamma) - K(R) R_t = L [R_{xx}, R_{xxxx}] \\ (R^2)_t = \frac{\partial}{\partial \mu} \frac{\partial}{\partial x} R^4 \frac{\partial}{\partial x} & (159 - 162) \end{cases}$$

* Цифры в скобках указывают страницы сборника, где рассматриваются данные среды, м

С ИЗУЧЕНИЕМ ОСНОВНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ДИНАМИЧЕСКИХ СТРУКТУР В БИОЛОГИИ

2 Методы регистрации структур
Динамическая ИК-термография (13, 26 - 27, 36)
Оптическая микроскопия (64 - 72)
Спектральная микроскопия (78 - 79)
ЛД-микроскоп (46 - 51)
Микропигочный эластиметр (64 - 72)
УЗ-измеритель перемещений (52 - 53)
ТВ-аналог (99)

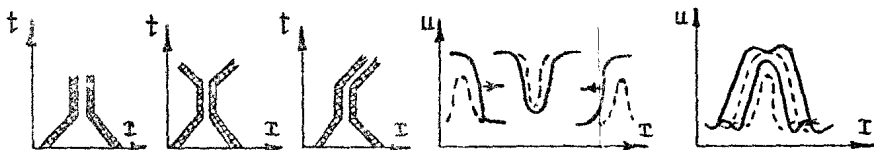


од, структура, модель, решение

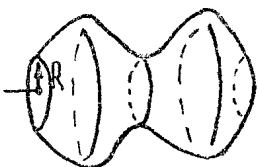
2. Методы регистрации структур

- Динамическая ИК-термография (13, 26 - 27, 36)
- Оптическая микроскопия (64 - 72)
- Спектральная микроскопия (78 - 79)
- ЛД-микроскоп (46 - 51)
- Микропипеточный эластиметр (64 - 72)
- УЗ-измеритель перемещений (52 - 53)
- ТВ-аналог (99)

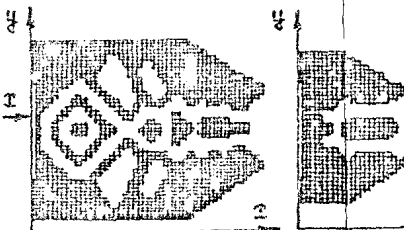
5. Примеры решений, описывающих коллективную активность



(89 - 104, 198 - 207)



(48 162)



(98 - 99)

3. Примеры основных структур в эксперименте



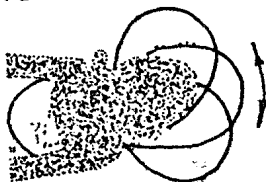
- Быстрая Т-волна
в коре мозга (31)



- Пульсации локализованного очага РД-возбуждения в коре мозга (13)



- Структуры при синхронизации автоколебаний митохондрий в суспензии - (41 - 42)



- Двигательная активность в сферичных клеточных моделях (68)

очередь, зависит от разработки новых методов регистрации пространственно-временных структур активности тканей. Таким образом, в круг интересов обсуждаемой тематики оказываются вовлеченными весьма разнообразные работы. Взаимосвязь между результатами статей предлагаемого сборника может быть показана, например, с помощью схемы (см. вклейку). В различных ее частях выделены, как сейчас представляется, основные вопросы, с которыми сталкивается исследование динамики структур в неравновесных средах: 1 - примеры сред; 2 - экспериментальные методы регистрации динамических структур; 3 - примеры типичных структур коллективной активности; 4 - наиболее характерные математические модели; 5 - основные решения "базовых" моделей. Стрелками на схеме показаны взаимосвязи между разделами.

Кратко охарактеризуем их.

1. Важным, с точки зрения приложений, представляется расширение известного перечня объектов, функционирование которых связано или может быть объяснено изученными пространственно-временными режимами. Выбор изучаемого объекта требует и адекватной методики регистрации структур, и соответствующей "базовой" модели, и соответствующих решений модели для описания наблюдаемых структур.

2. Большой интерес представляют разработки новых методов измерения физических полей биологических объектов, они позволяют проводить либо регистрацию самих структур активности, либо измерять характеристики механизмов активности среды. Следует отметить большую результативность метода динамической ИК-термографии. Значительные результаты получены при изучении роли механических параметров в активации биологических тканей. Адекватные методы позволяют расширить наши представления о возможной динамике структур и обнаружить новые неравновесные среды (биоткани), функционирование которых определяется динамическими структурами.

3. Наглядное представление динамических структур необходимо для формирования "языка", на котором проводится описание сложных режимов функционирования. Пока этот "язык" состоит из фронтов, импульсов, автономных источников волн, диссипативных структур. Имеется описание некоторых особенностей возможного поведения каждой такой динамической структуры. В этом разделе приведены новые экспериментальные данные: быстрые тепловые импульсы в коре головного мозга;

образование устойчивого пульсирующего очага при столкновении волн распространяющейся депрессии (РД); структура агрегации в суспензии митохондрий; автоколебания поверхности клеток из-за пространственно-временных изменений агрегатного состояния цитоплазмы. Дальнейшая задача сопоставления экспериментальных данных и теоретических результатов состоит как в расширении наших представлений о динамических структурах, так и в составлении возможных иерархических систем из взаимодействующих структур.

4. Одним из важных теоретических вопросов является разработка базовых математических моделей. Имеющиеся экспериментальные данные указывают на необходимость более подробного изучения систем нелинейных интегродифференциальных уравнений.

5. Изучение возможных решений базовых моделей представляет собой традиционный предмет теории динамических систем. На схеме приведены примеры ряда новых решений, которые могут быть использованы для качественного описания динамики автоволн и автоструктур в эксперименте.

Приведенная схема, конечно, не является полной и лишь частично отражает сегодняшнюю ситуацию в этой области исследований. В схему включены материалы только данного сборника. Тем не менее объединение наиболее характерных данных из статей (о средах, методах, структурах, моделях, решениях) облегчает формирование более полных представлений о взаимосвязи разных результатов. Если у читателя такое схематическое описание результатов вызывает новые ассоциации и стимулирует его к новым исследованиям, можно считать одну из целей нашей книги достигнутой.

Сборник составлен по материалам конференции "Коллективная динамика возбуждений и структурообразование в биологических тканях", проходившей 20 и 21 октября 1987 г. в г. Горьком.

В. Г. Яхно

ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННЫЕ СТРУКТУРЫ В АКТИВНЫХ СРЕДАХ ИЗ ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИХ КЛЕТОК

НОВЫЕ СВОЙСТВА ВОЛНЫ РАСПРОСТРАНЯЮЩЕЙСЯ ДЕПРЕССИИ

Г. Д. Кузнецова, Е. Н. Цыкалов, А. Г. Марков, А. Подолец

Коллективная динамика возбуждения в центральной нервной системе осуществляется на основе импульсных потоков и синаптических связей. Однако существует и другая возможность самоорганизации – несинаптическая – это кооперативная деятельность нейронов, основанная на диффузии ионов калия и некоторых медиаторов, которая выходит отражение в изменении уровня постоянного потенциала мозга и в медленноволновой электрической активности. По существу, мы всегда имеем дело с комбинацией синаптического и несинаптического взаимодействия и с преобладанием в каждом конкретном случае того или другого типа коллективной динамики возбуждения.

Рассмотрим здесь некоторые случаи самоорганизации возбуждения в коре большого мозга, где основную роль играют несинаптические механизмы.

Известно, что одним из свойств устойчивого возбуждения в центральной нервной системе является его фазность, т.е. периодическое увеличение или уменьшение интенсивности возбуждения. На рис.1 приведены несколько характерных примеров колебательного характера возбуждения, которые взяты из экспериментов, проведенных на животных.

В экспериментах были использованы различные воздействия на мозг: локальное действие на кору слабого постоянного тока, низкочастотная электрическая стимуляция поверхности мозга, некоторые локальные химические воздействия. Во всех случаях в коре обнаружались медленные устойчивые колебания потенциала с характерными временами порядка ми-

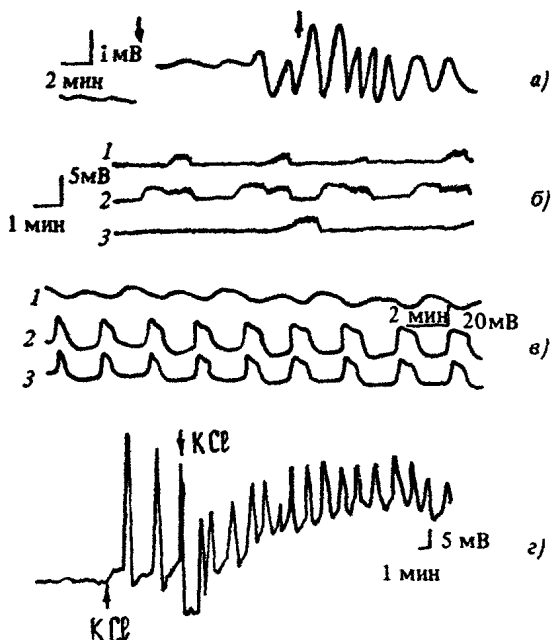


Рис. 1. Колебания постоянного потенциала, зарегистрированные в коре головного мозга крысы при различных экспериментальных воздействиях *а* – локальное действие постоянного тока 10 мкА; *б* – низкочастотное раздражение поверхности коры 6 Гц, 50 мкс; *в* – локальное нанесение 5 % раствора КСВ на поверхность коры; *г* – результат встречи двух волн, вызванных микроинъекциями

ноты и амплитудой порядка 10 мВ. К различным фазам колебаний постоянного потенциала приурочены усиление или уменьшение импульсной активности нейронов, модуляция амплитуды различных видов вызванной (т.е. синаптической) активности коры, изменение уровня внеклеточной концентрации ионов K^+ [1-4]. Колебания постоянного потенциала могут локализоваться в ограниченном участке коры, но чаще происходило распространение этого процесса на другие участки нервной ткани. Распространение может происходить синаптическим путем, например, может возникнуть зеркальный

очаг возбуждения с такой же периодикой медленных колебаний потенциала. Однако для нас более интересно то, что на основе колебательного процесса в нервной ткани может сформироваться автоволна (см.рис.1,г). Такой автоволной является хорошо известная волна распространяющейся депрессии (РД). Она представляет собой волну деполяризации нейронов [5]. Распространение ее опосредовано выходом ионов калия и медиаторов [6]. Впервые этот процесс был отнесен к автоволновым в работе [7]. Волна РД обладает всеми автоволновыми свойствами. Она распространяется по активной среде; источником для ее распространения является концентрационный градиент на мембранах нейронов; процесс РД является поро-

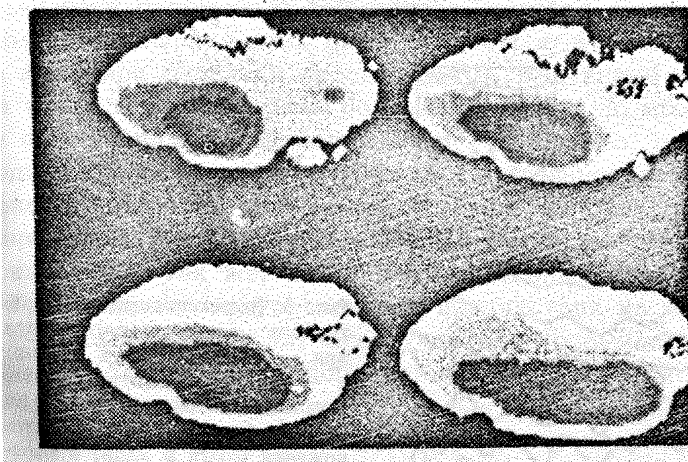
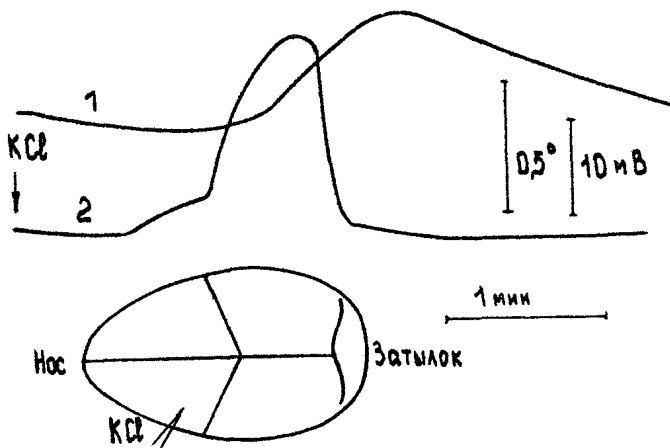
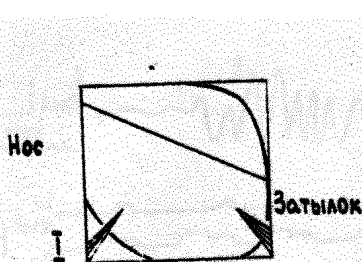
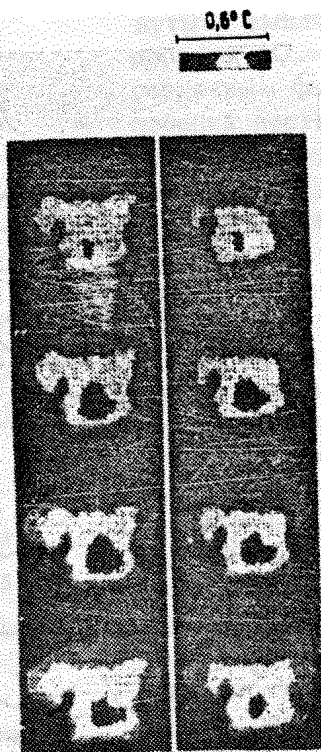


Рис. 2. Температурная волна РД в коре большого мозга. Вверху – сравнение температурной волны (1) и негативного сдвига постоянного потенциала (2) в одной точке коры. Внизу – температурные карты, зарегистрированные при движении волны РД по коре. Кадры сняты с интервалом 30 с. На схеме дорсальной поверхности черепа указано расположение иглоinjектора



а)



б)

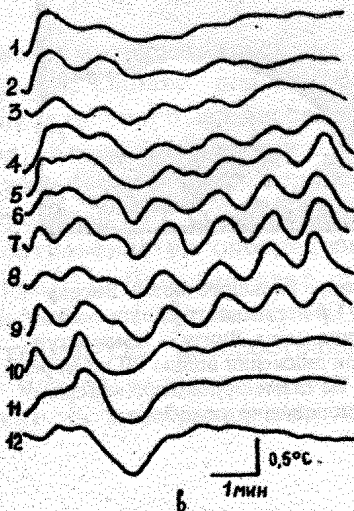
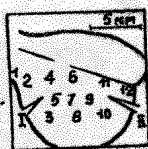


Рис. 3. Возникновение температурного колебательного очага при встрече двух Т-волн: а — кадры, демонстрирующие начало движения двух волн и их встречу (вверху — схема расположения мозга в кадре и положения инъекторов; б — тепловые карты и в — соответствующие им графики, демонстрирующие локальность температурного очага и его колебательный характер (на схеме вверху цифрами указаны номера отведений)

говым и обладает рефрактерностью. Наиболее ярким фактом, демонстрирующим автоволновые свойства процесса РД, является возможность превращения обычной кольцевой волны РД в спиральную волну [8]. Этот факт был получен в опытах, проведенных на сетчатке цыпленка, где все подробности возникновения и распространения спиральной волны РД можно проследить по изменению оптической плотности препарата.

Поскольку для исследования автоволнового процесса необходима как можно более полная информация о его пространственной динамике, следовало найти способ визуализации волны РД также в коре головного мозга, так как обычное дискретное представление процесса в виде записи сдвигов постоянного потенциала от нескольких участков коры вносило много неопределенностей при трактовке результатов. С этой целью в работах [9-11] был использован метод динамического тепловидения [12].

На рис.2 представлены тепловые карты дорсальной поверхности скальпированного черепа крысы, которые демонстрируют развитие тепловой волны (T -волны) в коре головного мозга после локальной инъекции раствора KCl в лобной области коры: правого полушария. В верхней части рис.2 приведена параллельная запись сдвига постоянного потенциала и локальной температуры мозга с помощью термистера, которая демонстрирует временные соотношения этих двух параметров в одном и том же участке коры при развитии процессов РД. Как видно из рисунка, T -волна в два с лишним раза более длительная по сравнению со сдвигом постоянного потенциала волны РД. Однако пороги возникновения, скорости распространения, длительности рефрактерных периодов для этих двух видов активности совпадают. При нанесении KCl в высоких концентрациях возникают серии температурных волн, так же, как и для негативных сдвигов потенциала. При создании искусственного препятствия на пути движения T -волны, она обходит этот участок. Несомненно, T -волна и негативный сдвиг постоянного потенциала являются отражением процессов, развивающихся во время прохождения по коре волны РД, взаимно дополняют друг друга, характеризуя различные стороны этого сложного процесса.

Наиболее интересные факты по температурному показателю были получены при анализе результатов встречи двух волн РД, запущенных с помощью инъекции KCl в лобной и затылочной коре (рис.3). Возникшие в результате инъекций две T -волны идут навстречу друг другу, сходятся и не исчезают, а на их

основе формируется очаг температурных колебаний, который может существовать в течение десятков минут. Характер колебаний температуры виден на термограммах, построенных для нескольких участков термополя. Бросается в глаза локализованность этого колебательного процесса.

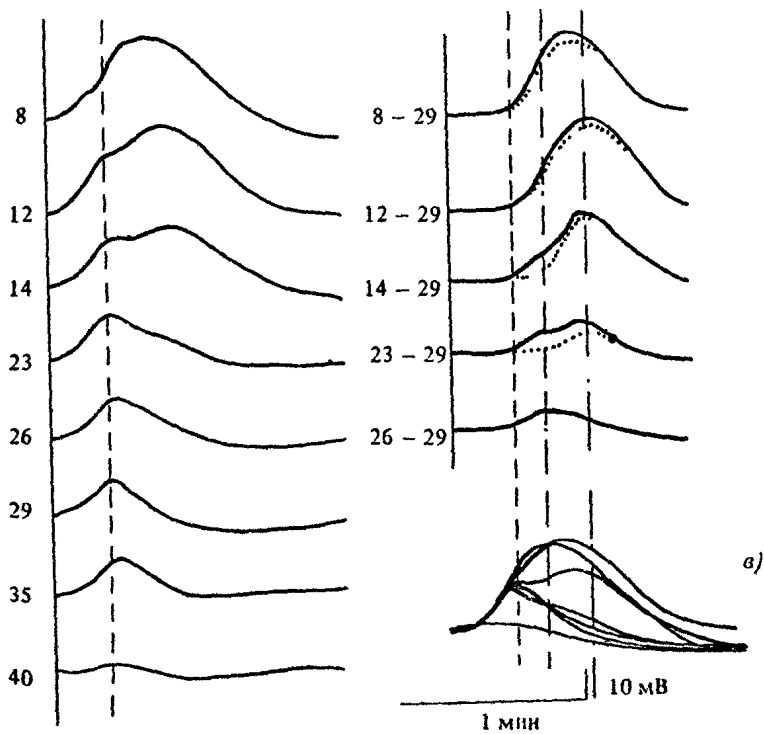
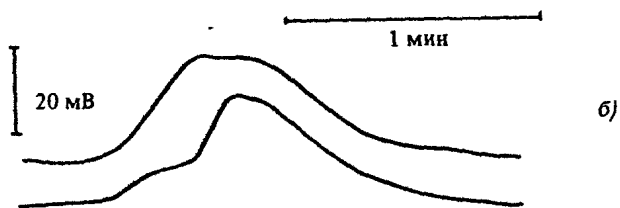
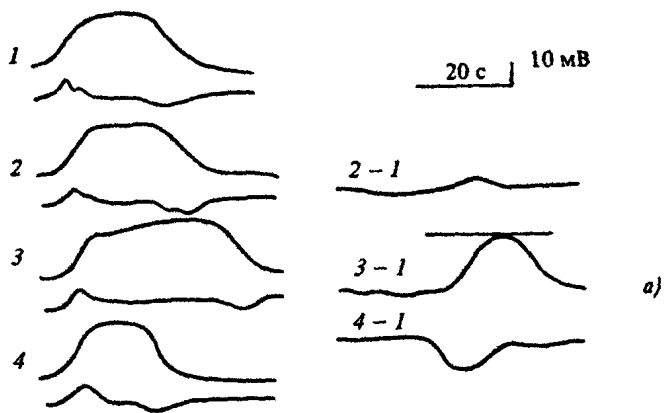
По параметру постоянного потенциала, чаще всего при встрече двух негативных волн, происходит их аннигиляция. Однако в некоторых случаях в месте встречи могут наблюдаться длительные колебания потенциала, но они значительно меньше по амплитуде (рис.3,в). В таком очаге ранее было показано усиление импульсной активности нейронов [2].

Какие механизмы могут лежать в основе такого перехода автоволнового процесса в локальный автоколебательный процесс? Прежде всего, следует отметить, что подобная динамика не свойственна для автоволнового процесса в обычном его понимании. В последнем случае обычно говорят об аннигиляции встречных автоволн. При встрече двух T-волн, напротив, мы в большом проценте случаев наблюдали описанное выше формирование устойчивого температурного очага с длительной колебательной динамикой.

Несомненно, что в участке встречи двух T-волн происходит значительное усиление импульсной активности нейронов, во всяком случае в первый период после столкновения двух T-волн. Об этом говорит факт перехода температурной реакции на противоположную сторону в точку, симметричную основному температурному очагу (рис.3,а). Хотя эта реакция небольшая по амплитуде и достаточно кратковременная, она важна для нас, так как может возникнуть только синаптическим путем по транскаллозальным связям, т.е. прямо свидетельствует о вспышке активности нейронов в момент встречи двух T-волн.

С другой стороны, в характерном для температурных колебаний временном диапазоне в литературе описаны сосудистые колебания, (колебания просвета артериол мозга), которые обнаруживаются при различных фармакологических воздействиях [13]. Однако для нормально функционирующей мозговой ткани изме-

Рис. 4. Анализ формы негативного сдвига волны РД а – изменение формы волны РД в опыте с действием этанола (1 – до воздействия, 2, 3 и 4 – через 1, 10 и 40 мин после воздействия Слева – постоянный потенциал (верхние кривые) и первая производная потенциала по времени (нижние кривые) Справа – разности, демонстрирующие изменения не активной волны в ходе эксперимента); б – изменение формы волны РД при введении адреналина; в – динамика формы волны РД в опыте с введением динитрофенола (Слева – негативные сдвиги волны РД, цифры – номера волн в опыте. Справа – разностные кривые. Внизу – суперпозиция волн, представленных на рисунке слева)



нения микроциркуляции всегда являются вторичными, возникающими в результате изменения уровня активности нейронных популяций [14].

Мыслима другая возможность: формирование метаболической автоколебательной активности в нервной ткани, подобной той, которая известна для изолированных митохондрий мозга [15] и которая аналогична классическим автоколебательным химическим реакциям [16].

Предполагаем, что при столкновении двух волн РД происходит аннигиляция процессов, относящихся только к переднему фронту волны, что находит отражение в динамике постоянного потенциала. Задний фронт волны складывается за счет активности метаболических процессов, (эта точка зрения высказывалась еще Лево [17]), и их аннигиляция при столкновении двух волн РД совсем не обязательна.

В последнее время накоплен материал, свидетельствующий о том, что волна РД является сложным, многокомпонентным процессом. При анализе формы волны РД отчетливо обнаруживается перегиб на ее переднем фронте. Он хорошо выражен при построении первой производной потенциала по времени (рис.4,а). Высота, на которой происходит этот перегиб, весьма постоянна (13 - 15 мВ). Под действием различных фармакологических веществ это расщепление переднего фронта негативной волны усиливается, и обнаруживаются также и другие компоненты негативной волны РД. Кривые 3 на рис. 4,а демонстрируют появление дополнительного позднего подъема негативности в опыте с внутрибрюшинным введением этанола, а рис.4,б - значительное затягивание первого негативного компонента под влиянием адреналина. На рис.4,в показаны все стадии постепенного расщепления переднего фронта негативной волны РД и исчезновение второго компонента этой реакции при действии динитрофенола. Проведенный фармакологический анализ показал, что различные компоненты негативной волны РД могут изменяться независимо друг от друга, т.е. они имеют разное происхождение. Негативная волна РД не является простым, монолитным процессом, а по-видимому, состоит из цуга автоволн, сцепленных друг с другом.

То, что мы считали "механизмом РД", т.е. цепным процессом калийной деполяризации, на самом деле является лишь первой частью механизма распространяющейся автоволны. При его участии достигается пороговая для распространения концентрация ионов K^+ . Однако, на этом процесс не ограни-

чивается. Наступают следующие фазы реакции волны РД, и те новые свойства, которые были обнаружены при анализе столкновения двух Т-волн, могут быть следствием взаимодействия поздних компонентов этой реакции. Вопрос этот требует дальнейшего подробного исследования, хотя бы потому, что в процессе такого исследования могут быть сформулированы положения, важные для общей теории автоволновых процессов.

Л и т е р а т у р а

1 Русинов В С., Кузнецова Г. Д., Королева В И. Возникновение пульсаций постоянного потенциала в коре больших полушарий // Механизмы формирования и торможения условных рефлексов М Наука, 1973 С 67.

2 Кузнецова Г. Д., Королева В И. Очаги стационарного возбуждения в коре большого мозга М Наука, 1978

3. Королева В И., Кузнецова Г. Д. Оценка возбуждающих и тормозных факторов в динамике циклического возбуждения коры большого мозга // Электрофизиологические исследования стационарной активности в головном мозге М Наука, 1983 С 173.

4 Королева В И., Горелова Н А Свойства распространяющейся депрессии во время разных фаз циклического возбуждения коры мозга крысы // Нейрофизиология 1983 Т 15, № 3. С 226

5 Bureš J., Burešová O., Krávanek J. The mechanism and application of U₁₀₀s spreading depression of electroencephalographic activity Academic press, Prague, 1974

6 Tuckwell H C. Ion and transmitter movements during spreading cortical depression // Internat J Neuroscience 1981 V 12, N 1 P 109

7 Васильев В А., Романовский Ю М., Яхно В Г Автоволновые процессы в кинетических системах с диффузией // Успехи физических наук 1979 Т 128, № 4 С 625

8 Горелова Н А Спиральные волны распространяющейся депрессии в центральной нервной системе Дисс канд биол наук М, 1985

9 Цыкалов Е Н., Петров А В., Тараторин А М и др Исследование собственных температурных полей, связанных с возбуждением коры большого мозга // ДАН СССР 1984 Т 278, № 1 С 249

10 Кузнецова Г. Д., Цыкалов Е Н., Королева В И. Термоотображение волны распространяющейся депрессии // Функции нейроглии Гбилиси Медициереба, 1987. С 258

11 Шевелев И. А., Кузнецова Г. Д., Гуляев Ю В и др. Динамическое термокартирование головного мозга крысы при сенсорной стимуляции и распространяющейся депрессии // Нейрофизиология 1986. Т 18, № 1 С 26.

12 Гуляев Ю В., Годик Э Э., Петров А В., Тараторин А М. О возможностях дистанционной функциональной диагностики биологических объектов по их собственному инфракрасному излучению // ДАН СССР 1984 Т 277, № 6 С 1486.

13 Tenland T. On laser doppler flowmetry Methods and microvascular applications Linköping, 1972

14 Лассен Н А Мозг // Периферическое кровообращение М Медицина, 1982 С 414

15 Кондрашова М Н. Метаболическое состояние митохондрий при разных физиологических состояниях организма // Молекулярные механизмы и регуляция энергетического обмена Пушкино, 1987 С. 140

16 Жаботинский А М Концентрационные автоколебания М Наука, 1974.

17 Leão A A P. On the spread of spreading depression // Brain function Cortical excitability and steady potentials Berkely - LosAngeles, 1963 P 73

МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ ТЕПЛОВОЙ ВОЛНЫ РАСПРОСТРАНЯЮЩЕЙСЯ ДЕПРЕССИИ

В. И. Пасечник, Г. Д. Кузнецова

Динамическое тепловидение (или термоэнцефалоскопия) в последние годы становится мощным средством изучения реакций коры головного мозга на различные стимулы. Локальные повышения температуры несут информацию о вовлечении в работу тех или иных участков коры [1]. В этой связи необходимо выяснить источники тепла, более того, указать внутриклеточные процессы, ответственные за теплопродукцию. Возможен ряд процессов, вызывающих повышение температуры: увеличение локального кровотока, усиленный метаболизм тканей. Уникальную возможность вычленить различные процессы теплопродукции дает изучение волны распространяющейся депрессии (РД). Эта волна представляет собой автоволновой процесс, возникающий при мигрени и других патологиях. Она представляет собой волну деполяризации нейронов длительностью порядка 1 мин, которая движется со скоростью 2-5 мм/мин [2]. Волна сопровождается массивным выходом ионов K^+ из нейронов во внеклеточную среду, определенное участие принимают другие ионы, а также медиаторы [3]. Известен ряд математических моделей, в частности, Hodgkin A L. [2] и других [4-5], связывающих изменения концентрации ионов в волне РД с характеристиками нейронов. Вместе с тем сопоставления теплопродукции в волне РД и метаболизма, необходимого для ионного транспорта, до настоящего времени не проводили.

С целью выяснения механизмов формирования картины тепловой волны РД (Т-волны) в настоящей работе поставлена задача на основе количественных оценок теплопродукции и

ионного транспорта при РД указать процессы, приводящие к выделению тепла в клетке.

Соответствующий анализ проведем следующим образом. Во-первых, оценим теплопродукцию коры при РД, используя данные работы [6], во-вторых, сделаем оценку ионных потоков, используя простую модель волны РД [7], затем сопоставим полученные результаты.

1. Если пренебречь отдачей тепла из коры в воздух (через череп) и в глубокие отделы мозга посредством теплопередачи, то, рассматривая плоскую волну РД, можно описать процесс изменения во времени t температуры T уравнением

$$\frac{\partial T}{\partial t} = a^2 \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} - hT + q \frac{x - vt}{\rho c}, \quad (1)$$

где x – пространственная координата, a^2 – коэффициент температуропроводности, ρ – плотность, c – теплоемкость коры, q – объемная теплопродукция коры, v – скорость перемещения волны по коре. Изменение температуры обусловлено тремя факторами: генерацией тепла (последний член в (1)), теплопроводностью, а также влиянием объемного кровотока – кровь уносит излишек тепла, продуцированного в коре. Это обстоятельство учитывается членом hT , где h – объемный кровоток, выраженный как отношение количества крови, прокачиваемой в единицу времени через участок коры, к его объему; для состояния покоя $h \sim 1/\text{мин}$. Путем аппроксимации экспериментальной зависимости $T(t)$ (кривая 1 на рис.1), зависимостью теоретической (кривая 2), получаемой из [1] в предположении, что теплопродукция постоянна в течение времени t (см. внизу на рис.1), можно показать, что в рассматриваемом случае при максимальной температуре $T = 0,9 \text{ К}$ и $a^2 \approx 2 \text{ мм}^2/\text{мин}$, величины $h = 3,58 \text{ мин}^{-1}$, $t = 1,14 \text{ мин}$, $q = 4,8 \text{ кал/мин} \cdot \text{г ткани}$.

Для сопоставления с другими физиологическими параметрами мозга величину q целесообразно выразить через потребление глюкозы. Дело в том, что источником тепла являются процессы синтеза макроэргических соединений из глюкозы и последующий их распад для обеспечения работы ионных насосов. Поскольку коэффициент полезного действия всех внутриклеточных процессов не превосходит 40%, утилизация свободной энергии, запасенной в глюкозе, происходит, как минимум, при двух последовательных реакциях, можно считать, что тепловыделенке при распаде глюкозы такое же, как при

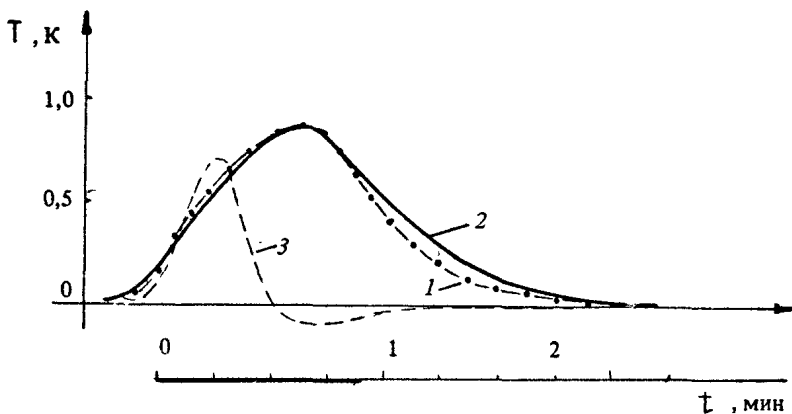


Рис. 1. Изменение температуры T коры при распространении волны РД 1 – экспериментальная кривая, 2 – теоретическая (внизу чертой показано время действия источников тепла), 3 – динамика внеклеточного электрического потенциала

распаде ее на CO_2 и H_2O и составляет $7 \cdot 10^5$ кал/М. Отметим также, что теплопродукцию при РД нельзя объяснить распадом всех клеточных макроэргов: их концентрация 6–8 мкМ/г ткани [1], и запасенной в них энергии хватит лишь на несколько секунд волны РД.

Таким образом, теплопродукция волны РД соответствует расходу глюкозы до $\dot{I} \sim 7$ мкМ/мин·г ткани (соответствующие непосредственные измерения дали значения \dot{I} до 1,6 мкМ/мин·г [8], при судорожной активности $\dot{I} = 3,17$ мкМ/мин·г [8]).

Определим теперь, какое количество ионов можно перекачать ионными насосами, израсходовав такое количество глюкозы. Основным поставщиком АТФ в нейронах является ее синтез за счет окислительного фосфорилирования. В общем случае стехиометрию реакции можно приблизительно описать соотношением: 1 молекула глюкозы – $(40/3) \cdot S$ молекул АТФ, где $S \leq 3$ – фактор сопряжения (полному сопряжению соответствует $S=3$). Примем, что одна молекула АТФ обеспечивает сопряженный транспорт трех ионов Na^+ и двух ионов K^+ . Учитывая это соотношение, можно связать поток ионов K^+ из внеклеточного пространства внутрь клетки, выраженный в молях в минуту, с расходом глюкозы \dot{I} , а именно:

$$I = 1,5 \cdot 10^{-4} \alpha j_2 / s, \quad (2)$$

где $\alpha \approx 0,2$ – доля внеклеточного объема в коре. В выражении (2) сделан пересчет потоков на 1 г ткани: полный поток ионов K^+ , откачиваемых из 1 см³ ткани, составляет $10^{-5} \alpha j_2$. Определив каким-либо образом величину j_2 , по ней можно рассчитать расход глюкозы I .

2. Для оценки потоков ионов K^+ при волне РД можно воспользоваться электрохимической моделью плоской волны, типа использованной в работе [9]. Изменение внеклеточной концентрации c ионов K^+ будем описывать уравнением

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + j(t), \quad (3)$$

где D – эффективный коэффициент диффузии, j – поток ионов из клетки, измеряемый во внеклеточной среде:

$$j = \begin{cases} j_1 & 0 \leq t \leq t_1, \\ -j_2 & t_1 \leq t \leq t_1 + t_2. \end{cases}$$

(кривая 1, рис.2). Концентрационная волна распространяется при превышении концентрацией порогового значения $c = 12$ мМ [2]. Если для простоты ограничиться случаем отсутствия значений c меньше исходного, т.е. принять условие $j_1 t_1 = j_2 t_2$, то теоретическая кривая 2 рис.2 хорошо аппроксимирует экспериментальную кривую 3 [10]. Величины j_1 и j_2 при этом определяются из соотношений $j_1 = c_m / t_m$, $j_2 = j_1 t_1 / t_2$, где c_m и t_m – максимальная концентрация и время ее достижения. Отметим, что в этой модели величина D является эффективной: как следует из работы [9], $D = v^2 t_m c^* / c_m$. При типичных значениях $v = 5$ мм/мин, $t_m = 0,5$ мин, и $c_m / c^* = 5$ величина $D = 4 \cdot 10^{-4}$ см²/с, что более чем на порядок превосходит коэффициент диффузии ионов K^+ в воде. Это обстоятельство, естественно, не препятствует использованию для ионных потоков развитой выше феноменологической модели волны РД.

Как следует из полученной кинетики изменения концентрации c , величины j_1 и j_2 равны и составляют 0,15 М/мин времена $t_1 = t_2 = 0,45$ мин. Другими словами, это означает, что можно описать электрохимически волну РД, предположив, что в течение 0,5 мин из клеток выходит поток ионов K^+ , а затем в течение последующей полминуты такой же поток

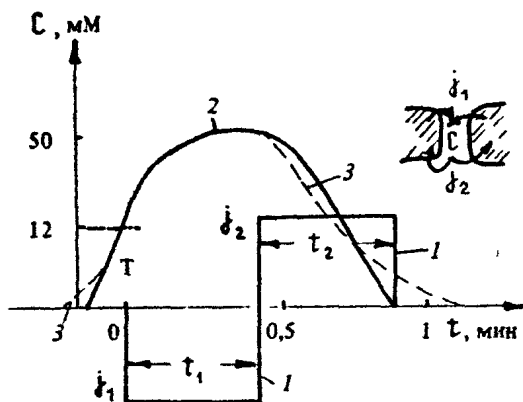


Рис. 2. Изменение внеклеточной концентрации ионов K^+ в волне РД 1 — динамика изменения потока ионов (расчетная кривая), 2 — изменение концентрации C (расчет) 3 — то же (эксперимент) На врезке представлена схема ионных потоков из межклеточного пространства в клетки

ионов закачивается обратно в клетки.

3. Сопоставляя динамику теплопродукции и динамику изменения внеклеточного электрического потенциала (см. рис.1) или внеклеточной концентрации ионов K^+ (см. рис.2), видно, что фаза, в ходе которой можно ожидать активной теплопродукции, — фаза закачки ионов K^+ обратно в клетки — существенно (вдвое) короче и задержана во времени относительно динамики теплопродукции.

Оценим теперь количественно расход глюкозы, необходимый для обеспечения потока j_2 . Как следует из выражения (2), при $j_2 = 0,15 \text{ М/мин}$ и полном сопряжении ($S = 3$) величина $I = 1,5 \text{ мкМ/мин}$ в ткани, что в несколько раз меньше расхода глюкозы, определенного по теплопродукции. Таким образом, наблюдаемую теплопродукцию при волне РД нельзя объяснить только затратами энергии на закачку в клетки минимального количества ионов, необходимого для измеряемых внеклеточно изменений концентрации ионов K^+ .

Подтверждением относительной независимости параметров электрохимической и тепловой волн РД являются данные о теплопродукции редуцированной волны РД (укороченной и уменьшенной амплитуды), так называемой "шпильки". Видны сильные различия формы электрохимических волн "шпильки" и нормальной волны, соответственно кривые 1 и 2 (рис. 3,а) и совпадение кривых для тепловых волн (рис. 3,б).

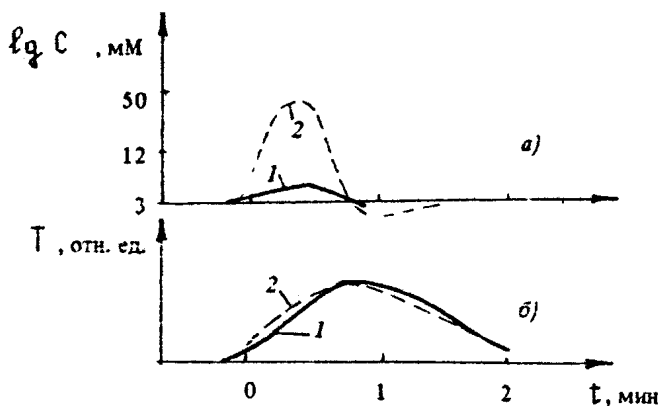


Рис. 3. Электрохимическая (а) и тепловая (б) волны РД при распространении редуцированной волны РД ("шпильки") (1) и нормальной волны (2)

Таким образом, на схематическом изображении во временном масштабе величин I (рис.4,б), рассчитанных по теплопродукции (кривая 1) и по ионным потокам (кривая 2), видно их разительное несоответствие.

Можно следующим образом описать с единых позиций как электрохимическую, так и тепловую волну. В электрохимической модели величины j_1 и j_2 на самом деле представляют собой не полные потоки ионов, а разность потоков, которая вначале направлена из клеток, а затем обратно. Имеются данные о том, что метаболизм резко увеличивается с первых секунд возникновения волны РД [2], и поэтому можно думать, что сразу же активируется и работа насосов. В результате полный поток ионов из клетки и в нее начинается одновременно с началом теплопродукции (рис.4,в) и заканчивается с ее окончанием (кривые 1 и 2 соответственно). При этом, естественно, разность этих двух кривых полностью соответствует ходу изменения разностного потока ионов, входящего в уравнение (3) (заштриховано на рис.4).

Причиной столь сильных потоков ионов могут быть осмотические явления. Известно, что внеклеточное сопротивление коры, измеряемое на низких частотах, резко увеличивается при возникновении волны РД, что связано с уменьшением межклеточного пространства [11] (схематически это показано на рис.4,г). Данный факт говорит о том, что потеря клеткой ионов K^+ , а возможно и других ионов, приводит к

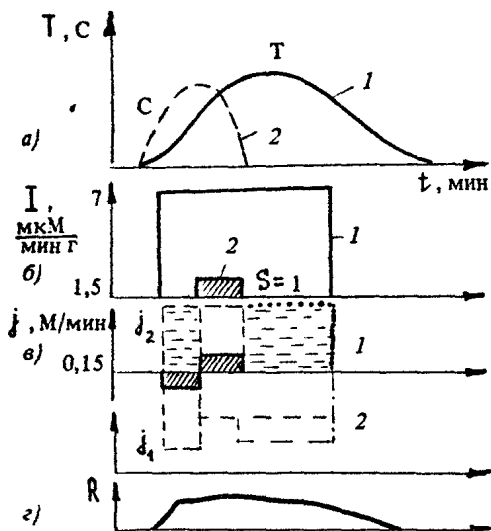


Рис. 4. Схема электрохимических и тепловых процессов при распространении волны РД а - тепловая (кривая 1) волна и изменение внеклеточной концентрации ионов I (2), б - скорость потребления глюкозы, рассчитанная по теплопродукции (кривая 1) и по изменению концентрации ионов K^+ (кривая 2), в - суммарные потоки ионов K^+ , выходящие из клеток (кривая 1) и входящие в них (2) Их разность (3) соответствует кривой 1 рис. 2; г - динамика изменения внеклеточного сопротивления

ионного равновесия при волне РД - определение кинетики различных ионов, моментов включения и интенсивности функционирования различных ионных насосов и т. д - требует дальнейших исследований.

Таким образом, из исследования различных моделей волны РД и анализа экспериментального материала можно сделать вывод о том, что основной вклад в тепловую волну обусловлен тепловыделением при энергетическом обеспечении работы ионных насосов, восстанавливающих ионное равновесие, нарушенное при распространяющейся депрессии. Не исключено, что аналогичный механизм определяет процессы теплопродукции и при других термоответах коры. В этом случае термоэнцефалоскопия, в целом, несет информацию о фундаментальном процессе в ней-

увеличению в ней суммарной концентрации ионов, входу в нее значительных количеств воды и набуханию клеток. Для восстановления нормального осмотического состояния по всей вероятности существенно возрастает проницаемость клеточной мембраны и работа различных ионных насосов, чтобы восстановить нормальный солевой состав. Все это приводит к резкому и длительному росту метаболизма, и соответственно теплопродукции клеток. С позиций этого механизма нам представляется, что должна наблюдаться временная корреляция теплопродукции и внеклеточного сопротивления коры для проверки необходимы специальные эксперименты. Выяснение детальных механизмов нарушения

ронах (восстановлении их ионного и осмотического равновесия) определяющем способность функционирования при интенсивных нагрузках.

Литература

1. Цыкалов Е. Н., Петров А. В., Тараторин А. М. и др. Исследование собственных тепловых полей, связанных с возбуждением коры большого мозга // ДАН АН СССР, 1984, Г 278, № 1 С 249
2. Bureš J., Burešova O., Křivanek J. The mechanism and application of Leão's spreading depression of electroencephalography activity Academic Press Prague, 1974
3. Gardner-Medwin A. R. Possible roles of vertebrate neuroglia in potassium dynamics, spreading depression and migraine // J Exp Biol. 1981 V 95, N 1. P 111
4. Tuckwell H. C., Miura K. M. A mathematical model for spreading cortical depression // Biophys J 1978 V 23, N 2 P 257
5. Tuckwell H. C. Ion and transmitter movements during spreading cortical depression // Internat Neuroscience J 1981. V 12, N 1 P 109
6. Пасечник В. И. Цитоскелет и пороги механорецепции // Биофизика 1985 Т 30, № 5 С. 858
7. Пасечник В. И., Кузнецова Г. Д. Оценка теплопродукции, вызываемой волной распространяющейся депрессии // Биофизика 1987 Т 32, № 1, С 145
8. Siesjö B. C. Brain energy metabolism Chichester, N Y - Toronto, 1978
9. Маркин В. С., Пастушенко В. Ф., Чизмаджиев Ю. А. Теория возмущимых сред М Наука, 1981
10. Королева В. И., Горелова Н. А. Свойства распространяющейся депрессии во время разных фаз циклического возбуждения коры мозга крысы // Нейрофизиология 1983 Т 15, № 3, С 226.
11. Van Harrevelde A. Brain tissue electrolytes Butter worths, Washington, 1966

ВОЛНОВЫЕ ПРОЦЕССЫ В МОЗГЕ

*Е. Н. Цыкалов, И. А. Шевелев, Г. А. Шараев,
А. М. Горбач, К. П. Будко*

Теория автоволн знает много примеров автоволновых процессов в биологических и физических системах. Для нервной системы – это потенциалы действия, распространяющиеся по нервным волокнам, и единственный процесс, связанный со свойствами коры как автоволновой среды, – волны распространяющейся депрессии [1,2]. Трудности обнаружения волновых процессов в мозге прежде всего связаны со сравнительно малым числом точек регистрации при традиционном электрофизиологическом подходе. Эта проблема решена в недавно появившемся методе функционального картирования мозга термосэнцефалоскопии (ТЭС), основанном на технике тепловидения и цифровой обработке изображений [3,4]. С помощью ТЭС были обнаружены распространяющиеся по коре мозга крысы тепловые волны, возникающие при определенных состояниях (многократная сенсорная стимуляция достаточной силы и длительности и др.) [5]. В данной работе приводятся результаты дальнейших исследований тепловых волн в коре мозга.

МЕТОДИКА

В 14 острых опытах на обездвиженных миорелаксантом белых крысах исследовали с помощью тепловизора АГА-780 (Швеция) динамику тепловых полей мозга. Объектив тепловизора через наклонное зеркало фокусировали на дорсальную поверхность не вскрытого скальпированного черепа животного. Термокарты мозга вводили со скоростью 25 карт/с в специализированную

ЭВМ для обработки изображений (ПЕРИКОЛОР-2000Е, Франция), где формировали цифровые термоизображения из 128×85 элементов. Каждые четыре последовательно введенные термокарты суммировали в одну так, что интервалы между анализируемыми термокартами равнялись 160 мс. Пространственное разрешение составляло 150–200 мкм/ элемент изображения. Увеличения дифференциальной температурной чувствительности, которая в данной работе составляла $0,002-0,008^\circ$, достигали повышением усиления в видеотракте термовизора, суммацией четырех последовательных термокарт, а также пространственной и временной цифровой фильтрацией изображений. Исходную температурную неоднородность по поверхности черепа (до $0,5^\circ$) исключали реперным методом. Для выделения волновых фронтов производили дифференцирование по времени: из каждой последующей карты вычитали предыдущую ей. При исследовании термоволн в вызванной активности мозга использовали периодическую стимуляцию глаза локальными вспышками света с длительностью 160 мс и интервалами 1,5–3 мин, подводимыми модуляционно с помощью световода от модуляторной лампы или импульсной лампы фотостимулятора.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Термоволны в фоновой активности

В фоновой термоактивности, для анализа которой использовались отрезки записи через час после скальпирования животного или через 30 мин после последней сенсорной стимуляции, волновые процессы проявлялись в виде аperiodически возникающих областей нагрева, которые перемещались по коре со скоростью от 1 до 30 мм/с и имели амплитуду от $0,005$ до $0,05^\circ$. Как правило, на переднем фронте термоволны происходило нарастание, а на заднем фронте – спад температуры. Реже встречались перемещения области охлаждения с обратным градиентом температуры на фронтах или движение "волны переключения" с положительным или отрицательным перепадом температуры на фронте (распространение одного из фронтов термоочага). Длина волны была сравнима с размером мозга и составляла 10–15 мм. Среди траекторий движения термоволн по коре мозга выделяются линейные, дуговые и циклические (замкнутые). Наиболее часто встречаются волны с транслоушарным характером распростра-

нения по дуговым или круговым траекториям. Как правило, одномоментно в коре существует лишь одна волна, но в некоторых случаях были зарегистрированы две волны, распространяющиеся по коре.

На рис.1 представлен случай одновременного растространения по коре двух термоволн с линейными траекториями по левому и правому полушариям. На кадре 1 в затылочной области левого (на карте - нижнего) полушария возникает область разогрева (темная область), которая перемещается в лобном направлении (кадры 1-3), и за ней следует область охлаждения, отмеченная белым цветом (кадры 4-6). Граница между темной и светлой областями соответствует фронту волны, построенному по ее вершине.

Через 0,48 с (кадр 4) после возникновения волны в левом полушарии, в правой затылочной области также появляется область разогрева, сменяющаяся охлаждением и движущаяся в лобном направлении (кадры 4-8). На следующем отрезке времени этот процесс движения двух термоволн повторился: кадры 7-13 - движение волны по левому полушарию, 12-17 - по правому. Скорость термоволн в этом случае составляла около 30 мм/с, амплитуда - 0,01-0,03°.

После многократной сенсорной стимуляции (электрокожной, световой, обонятельной) происходила как бы "раскачка" системы и амплитуда термоволн увеличивалась до 0,1-0,15° [5]. На рис.2 представлена одна из типичных траекторий - движение термоволны по кольцевому пути. На кадрах 1-4 волна переходит из правого (на кадре - нижнего) полушария в левое в лобной области (в данном случае лучше представлено движение области охлаждения, отмеченной белым), и затем двигается по левому полушарию к затылочному полюсу (кадры 6-12). Эта волна амплитудой 0,07-0,13° и средней скоростью движения 7 мм/с возникла после многократной световой стимуляции.

Пример дуговой трансполушарной траектории движения волны показан на рис.3,а. Темными линиями на фоне схемы дорсальной поверхности черепа показаны последовательные положения фронта термоволны, построенные по ее вершине. В течение 0,48 с волна, возникшая в теменной области левого полушария, двигалась со скоростью порядка 10 мм/с к средней линии (при этом в лобной области скорость волны была выше, и происходил постепенный ее разворот). Затем волна перешла на другое полушарие, где ее скорость упала до 1,5-3 мм/с. Графики изменения температуры в нескольких локальных зонах на пути

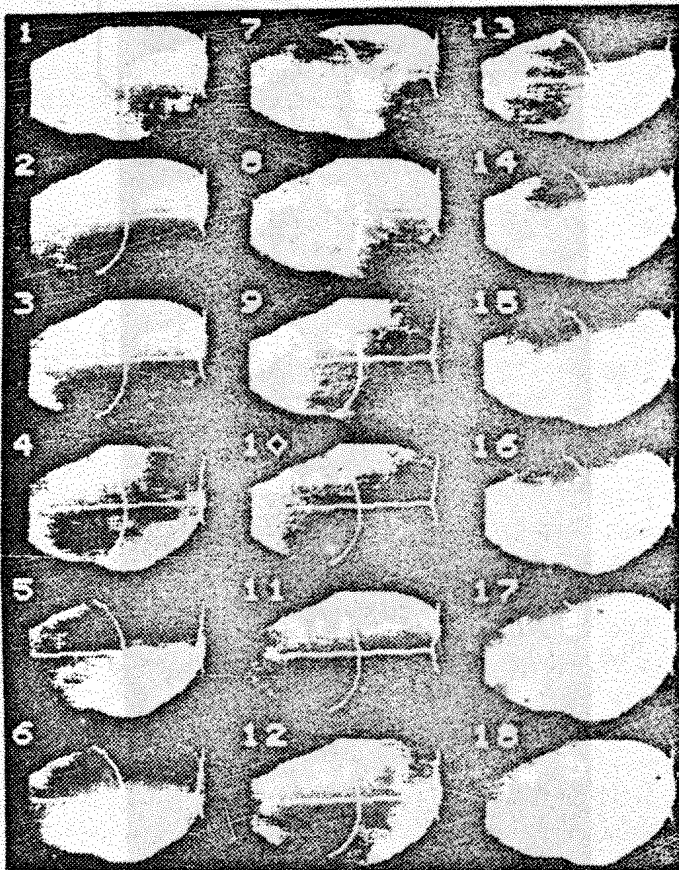


Рис. 1. Одновременное распространение двух термоволн с линейными траекториями по коре крысы в фоновой термоактивности. Представлены термокарты дорзальной поверхности мозга крысы, снятые с интервалом 160 мс. Дифференциальный режим: из каждой последующей карты вычтена предыдущая. На каждой карте лоб – слева, затылок – справа

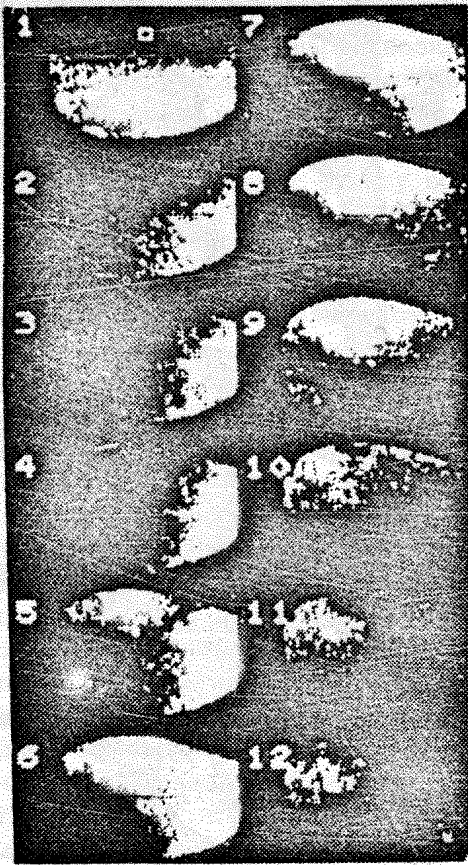


Рис. 2. Движение термоволны по кольцевой траектории в мозге крысы после многократной световой стимуляции. Интервал между термокартами 0,6 с. Дифференциальный режим. Черный цвет – разогрев, белый – охлаждение коры. На каждой карте лоб справа, затылок слева, черной тонкой линией отмечены швы

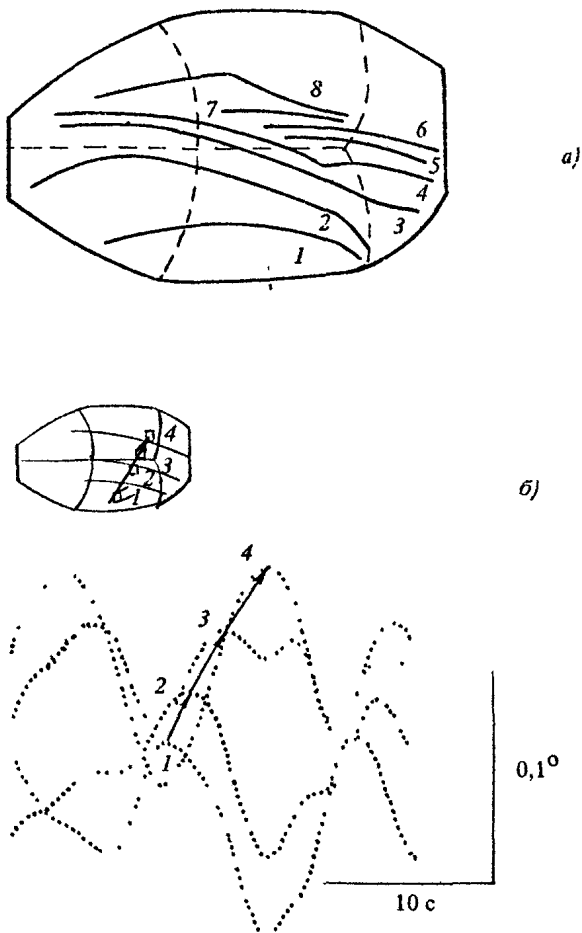


Рис. 3. Трансполушарное распространение термоволны по дуговой траектории в коре крысы *a* – последовательные положения фронта волны (черные сплошные линии, отмеченные цифрами 1 – 8), построенные по ее вершине с интервалом 160 мс. Пунктир – схема дорзальной поверхности черепа крысы (контур мозга и швы). Лоб – слева, затылок – справа, *b* – графики изменения температуры в зонах, расставленных по пути распространения волны. Стрелки на графиках соединяют однофазные участки волны. Отклонение вверх – разогрев, вниз – охлаждение. Калибровка – 0,1°, 10 с. Вверху – упрощенная схема движения волны. Цифрами отмечены зоны и соответствующие им графики.

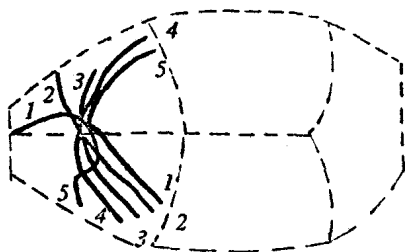


Рис. 4. Вращение локальной термоволны в лобной области коры крысы. Черными сплошными линиями показаны последовательные положения фронта волны, построенные по ее вершине. Интервал между фронтами 1 - 4 - 160 мс, между 4 и 5 - 320 мс. Пунктиром показана схема мозга. Лоб - слева, затылок - справа

волны показывают четкий фазовый сдвиг и уменьшение ее скорости на пути распространения (рис.3,б).

Наряду с волнами, захватывавшими большие участки коры, наблюдались также волны ограниченные в пространстве, движение которых осуществлялось в сравнительно небольшой области, и также могло происходить по линейным, дуговым или вращательным траекториям. Случай вращения ограниченной по пространству термоволны представлен на рис.4. Последовательные положения фронта, снятые через 160 мс (1-3) и 320 мс (4-5) показывают неравномерное вращение термоволны по часовой стрелке в лобной области (особенно заметное в правом - верхнем на рисунке - полушарии). В течение моментов времени 1-4 вращение происходило практически вокруг неподвижного центра, затем произошло его перемещение (4-5).

Следует подчеркнуть, что термоволны, возникающие в фоновой активности, являются аperiodическим процессом, траекторию, время и место возникновения которых невозможно предсказать. Однако по своему пространственно-временному паттерну волновые процессы резко отличаются от двух других типов термоактивности в фоне (локальных сдвигов температуры, сходных с локальными реакциями при сенсорной стимуляции [4], и хаотическим режимом тепловых колебаний, когда нет видимой пространственной связности тепловых реакций). Вероятность обнаружения одной термоволны на фоновом отрезке 50 с составляет около 50%. Это делает возможным при достаточной температурной чувствительности и временном разрешении уверенно регистрировать термоволны в фоновой термоактивности коры.

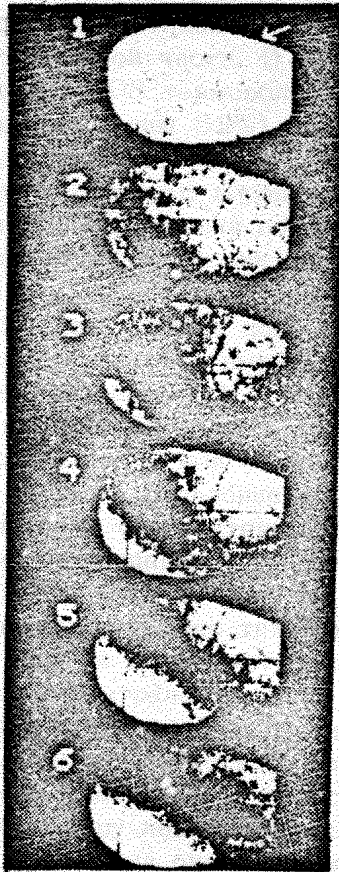


рис. 5. Диагональное движение быстрой термоволны зрительной коре крысы при пропуске ритмического торогового стимула и развитии реакции на время. Дифференциальный режим. Лоб – справа, затылок – слева. Стрелкой указана сторона световой стимуляции

Термоволны в вызванной активности коры

При применении световой стимуляции каждая анализируемая серия состояла из предстимульной части (обычно 24 термокарты), условно принимаемой за фон, затем в течение одного кадра (160 мс) наносился световой стимул, и далее следовали 47 кадров послестимульной части. В 56 сериях стимуляции было зарегистрировано 108 термоволн различных траекторий (вероятность появления волны 52%). Из них 35 волн (32%) — в предстимульной "фоновой" части и 74 (68%) — в последствии стимула. Таким образом, вероятность обнаружения термоволн после световой стимуляции возросла в 2,1 раза. Однако, как и в фоновой активности, эти волны являлись аперiodическими.

Поиск условий закономерного появления термоволн привел нас к постановке экспериментов с выработкой реакции на время. Оказалось, что при периодической световой стимуляции с интервалом 1,5–3 мин пропуск очередного, например 5-го или 9-го, стимула в сериях из 5 или 9 раздражителей, в 75% случаев (6 из 8) вызывал появление в контралатеральной зрительной коре термоволны с характерной траекторией. Момент появления такой волны совпадал в пределах 15 с с временем ожидаемого стимула.

На рис.5 представлен пример такой термоволны. Эта волна возникла через 7 с после ожидаемого стимула в 5-й серии, где он был опущен. В контралатеральной к стимуляции зрительной коре (в правом полушарии, на картах — внизу) возникла область разогрева (темная область на кадре 2), которая затем переместилась в виде диагональной полосы в теменную кору правого и зрительную кору левого полушарий (кадры 3–6). Скорость этой волны составляла около 1 мм/с, амплитуда — 0,1 – 0,17° в различных участках траектории. Анализ показал, что диагональные волны такого типа, распространяющиеся из контралатеральной, реже, из ипсилатеральной зрительной коры, возникают уже в 3–4-й серии при периодической стимуляции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обнаруженные в коре мозга тепловые волны, которые можно условно назвать "быстрыми" (скорость от 1 до 30 мм/с, в сравнении с температурными автоволнами распространяющейся

депрессии, скорость которых не превышает 10 мм/мин [6]), обладают рядом свойств, выделяющих их из других волновых процессов. Прежде всего это вариабельность всех основных характеристик волны (амплитуды, скорости, формы) по пути ее следования. Часто быстрые термоволны развиваются на фоне более высокоамплитудных локальных и диффузных сдвигов температуры (см. рис.3 б). Это приводит к большим трудностям при определении траекторий и скоростей таких волн. При описании распространения термоволн эти обобщенные характеристики не учитывают многих деталей, связанных с локальным изменением характеристик волны в том или ином участке. Практически единственным способом их обнаружения является визуальный анализ при многократном просмотре серии кадров в дифференциальном режиме.

Графики изменения температуры в различных зонах коры мозга часто сопровождаются кажущимися фазовыми сдвигами, не соответствующими, однако, движению волн. Поэтому для волн с сильно меняющимися параметрами система регистрации с фиксированным положением небольшого числа датчиков (по типу ЭЭГ-картирования) будет приводить к большим погрешностям в интерпретации движения волнового фронта. Лишь увидев глазами при быстром просмотре последовательных термокарт движение области разогрева и охлаждения и границы между ними, можно было расставить на них зоны для построения температурных графиков на пути следования волны и получить в них правильное чередование фаз. При этом контролем к визуальной интерпретации данного процесса как волны служило наличие монотонного сдвига фаз во всех промежуточных точках траектории.

Если полагать, что термоволны отражают некие информационные процессы в мозге, то, по-видимому, именно локальные изменения их характеристик могут являться показателями взаимодействия волн с нервной тканью и отражать и выявлять ее значительную, динамически меняющуюся функциональную неоднородность.

Неясным пока свойством быстрых термоволн является трансполушарный характер их распространения. Во многих случаях это происходит так, как если бы кора была непрерывной средой. Можно предложить вслед за Дубикайгисом [7], который на основе анализа фазных отношений пришел к выводу о существовании в мозге распространяющихся трансполушарных волн ЭЭГ, что на поверхности коры исследователь видит лишь

"проекцию" волнового процесса, идущего в непрерывной среде одного из подкорковых ядер таламуса. Возможно в таких переходах играют роль и каллозальные связи являются более эффективными (иначе будет нарушаться непрерывность перехода волны).

Следует указать, что вопрос о механизмах трансполушарных переходов быстрых термоволн, а также о природе их тепловых источников, которые при скорости движения 10 мм/с и амплитуде 0,1° должны быть в десятки раз больше, чем для неподвижных источников при той же амплитуде, настолько пока неясны и интригующи, что могут поставить под сомнение само существование таких волн.

В пользу реальности этого явления можно привести следующие доводы. Во-первых, при тех же способах обработки и визуального контроля такие процессы не наблюдались на температурном эталоне и на мертвом животном. Во-вторых, имеется определенная связь быстрых термоволн с функциональной активностью нервной ткани:

а) изменение характеристик волн после многократной сенсорной стимуляции (увеличение амплитуды в 5-10 раз); б) повышение вдвое вероятности возникновения быстрых волн в постстимульный период при световой стимуляции; в) возникновение термоволн с характерной траекторией движения в зрительной коре при пропуске ожидаемого ритмического стимула.

Являются ли быстрые термоволны автоволнами? Ответить на этот вопрос, по-видимому, можно будет только после выяснения их внутренних механизмов и привязки к автоволновым переменным. Наблюдаемые случаи вращения (см. рис.4) и кругового движения термоволн (см. рис.1) дают некоторые основания для положительного ответа.

Л.И.Мандельштам, рассматривая варианты интерпретации экспериментальных данных, сказал: "Там, где есть разброс, — ищи колебания". Мы позволим себе продолжить эту мысль: "Там, где есть колебания, — ищи волны". Нервная ткань представляет собой выразительный пример многокомпонентной колебательной системы, и, можно полагать, что быстрые термоволны — лишь один из примеров волновых процессов в мозге.

Литература

1 Васильев В. А., Романовский Ю. М., Яхно В. Г. Автоволновые процессы
М Наука, 1987

2. Цыкалов Е. Н., Петров А. В., Тараторин А. М. и др. Исследование собственных температурных полей, связанных с возбуждением коры большого мозга крысы // ДАН СССР. 1984. Т. 249, № 1. С. 278.

3. Будко К. П., Годик Э. Э., Горбач А. М. и др. Термоответы мозга на сенсорную стимуляцию // ДАН СССР. 1984 Т. 278, № 2 С. 486.

4. Шевелев И. А., Цыкалов Е. Н., Будко К. П. и др. Термомозгоскопия // Физиология человека. 1986. Т. 12, № 1. С 7.

5. Шевелев И. А., Цыкалов Е. Н., Будко К. П. и др. Движение гермоволи по коре мозга белой крысы // Нейрофизиология. 1986 Т. 18, № 3. С. 340.

6. Шевелев И. А., Кузнецова Г. Д., Гуляев Ю. В. и др. Динамическое термокартирование мозга при сенсорной стимуляции и распространяющейся депрессии // Нейрофизиология 1986. Т. 18, № 1. С 26

7. Дубикайтис В. В. Возможное значение быстропротекающих процессов пространственно-временной организации ЭЭГ в формировании психической деятельности // Физиология человека. 1982. Т. 8, № 5 С. 757.

**МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЧЕЛОВЕКА
С ПОМОЩЬЮ ДИНАМИЧЕСКОЙ ИК-ТЕРМОГРАФИИ**

*Ю В Гуляев, Э. Э. Годик, А Г. Марков,
А. В. Петров, А М. Тараторин*

Традиционное использование термографии в медицине заключается в анализе статического распределения температуры поверхности тела человека. Более чем двадцатилетний опыт исследований в этой области показал, что этот метод применим лишь в узком круге задач диагностики. Этот недостаток обусловлен следующими причинами: 1) температурный контраст формируется в основном подкожным кровотоком и испарением воды с поверхности кожи, но только в очень редких случаях "тепловым проектированием" внутренних органов, 2) температурное поле существенно нестационарно и в значительной степени определяется эмоциональным состоянием человека, 3) анализ статического распределения температуры принципиально не позволяет исследовать быструю динамику функционирования различных систем организма, влияющих на периферический кровоток, 4) отсутствует объективный критерий завершения процесса адаптационного изменения температуры.

Учитывая отмеченные недостатки традиционного использования термографии, авторы предложили метод динамического термокартирования поверхности кожи человека [1]. Новый метод позволил, с одной стороны, сохранить основные достоинства традиционной термографии, — такие как безвредность, бесконтактность, многоканальность (более 1000 точек измерения), с другой стороны, избавиться от вышеуказанных недостатков. Предложенный метод позволяет получать информацию о динамике функционирования системы терморегуляции, исследовать

быстрые сосудистые реакции на различные воздействия, синхронно накапливать изображения при изучении низкоамплитудных температурных колебаний, синхронных с дыхательным и сердечным ритмами, исследовать динамику откликов на воздействие сосудоактивных фармакологических препаратов и т. д.

Новый метод реализован на установке, созданной в ИРЭ АН СССР, которая представляет собой тепловизор, соединенный с помощью специально разработанного интерфейса с системой цифровой обработки изображений [2]. Для этой системы создан пакет программ, позволяющий производить запись оцифрованных термограмм в реальном масштабе времени в память ЭВМ, усреднение термоизображений по времени и пространству, синхронное накопление и другую цифровую обработку динамических изображений [3]. При временном разрешении 160 мс и формате изображения 128x128 элементов установка имеет чувствительность 0,1 К. Система позволяет увеличивать температурную чувствительность до 0,001 К за счет временного усреднения или путем синхронного накопления изображений без ухудшения временного разрешения.

Контроль температурной динамики позволил получить объективный критерий завершения адаптации к фиксированному положению и новым условиям теплообмена с окружающей средой, после которого становится возможным исследование реакций на функциональные пробы и изменений температуры, связанных с различными психоэмоциональными состояниями. Установлена зависимость скорости адаптации от температуры окружающей среды в пределах зоны температурного комфорта (22–27°C). Выявлен различный характер адаптационного изменения температуры в зависимости от состояния сосудистой системы кистей рук, в частности у лиц, страдающих вегетососудистой дистонией синдромом Рейно и другими заболеваниями, связанными с нарушениями работы системы терморегуляции (рис. 1).

Исследования термоответов на функциональные пробы показали связь микроциркуляции крови в определенных участках кожи с функциональным состоянием соответствующих им органов. Расположение и форма этих участков близки к зонам Захарьина – Геда. Удалось однозначно дифференцировать асимметричные реакции, непосредственно связанные с функционированием органов, и симметричные реакции, обусловленные изменением психоэмоционального состояния человека. Эксперименты были проведены на испытуемых, страдающих ишемией сердца и холециститом (рис. 2).

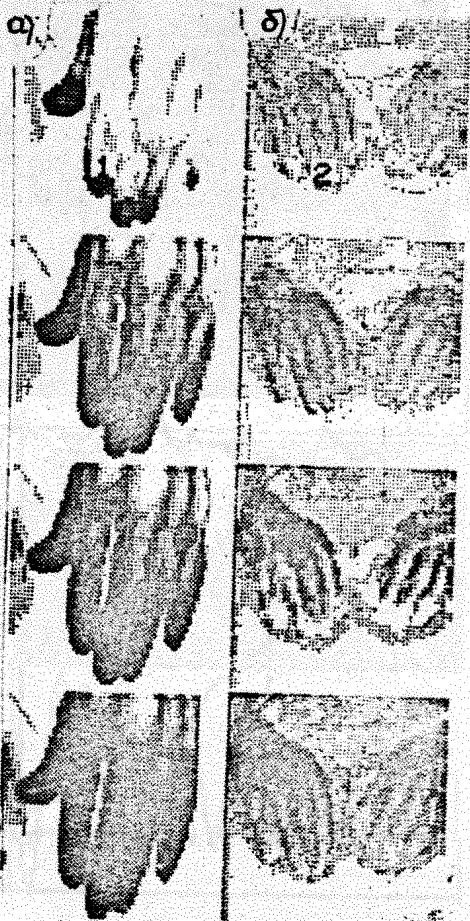
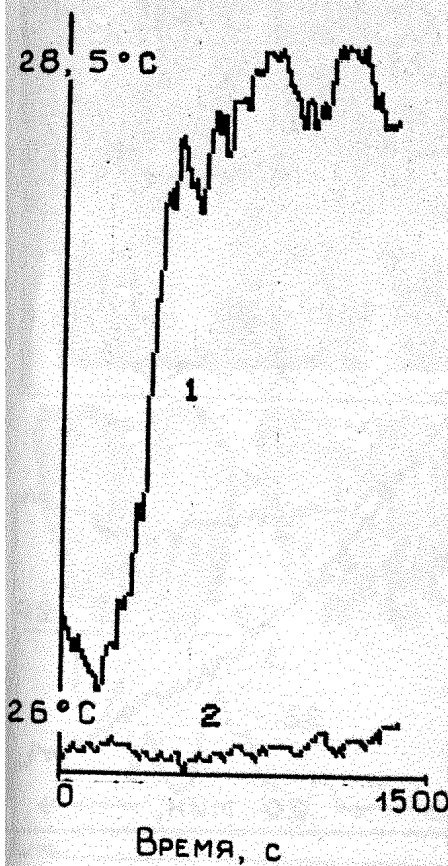


Рис. 1. Адаптационные изменения температуры кистей рук человека в норме (а) и при синдроме Рейно (б). Представлены соответствующие графики изменения температуры кожи пальцев (графики 1 и 2). Более темный цвет соответствует более высокой температуре

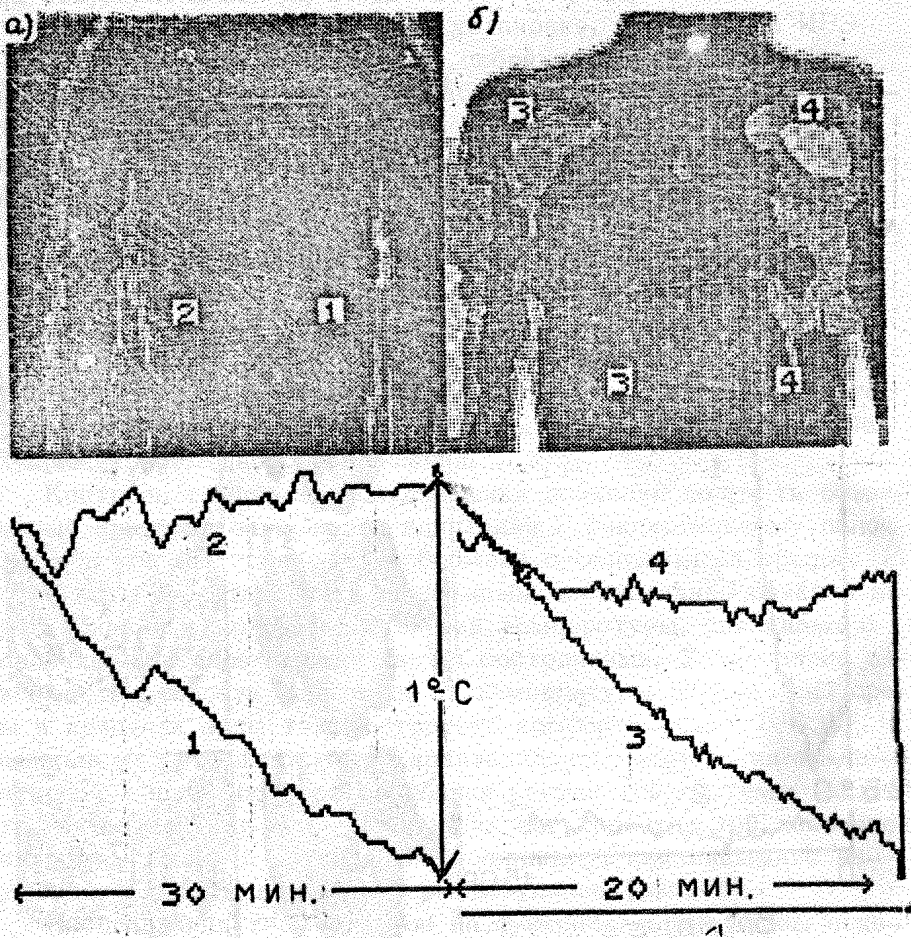


Рис. 2. Температурный отклик кожи на функциональную нагрузку. Темным цветом обозначены точки, в которых температура изменялась подобно указанной на графиках 1 и 3. В остальных точках температурная динамика сходна с приведенной на графиках 2 и 4. Темная зона на функциональном изображении а соответствует зоне сердца. На изображении б темные области соответствуют зонам печени

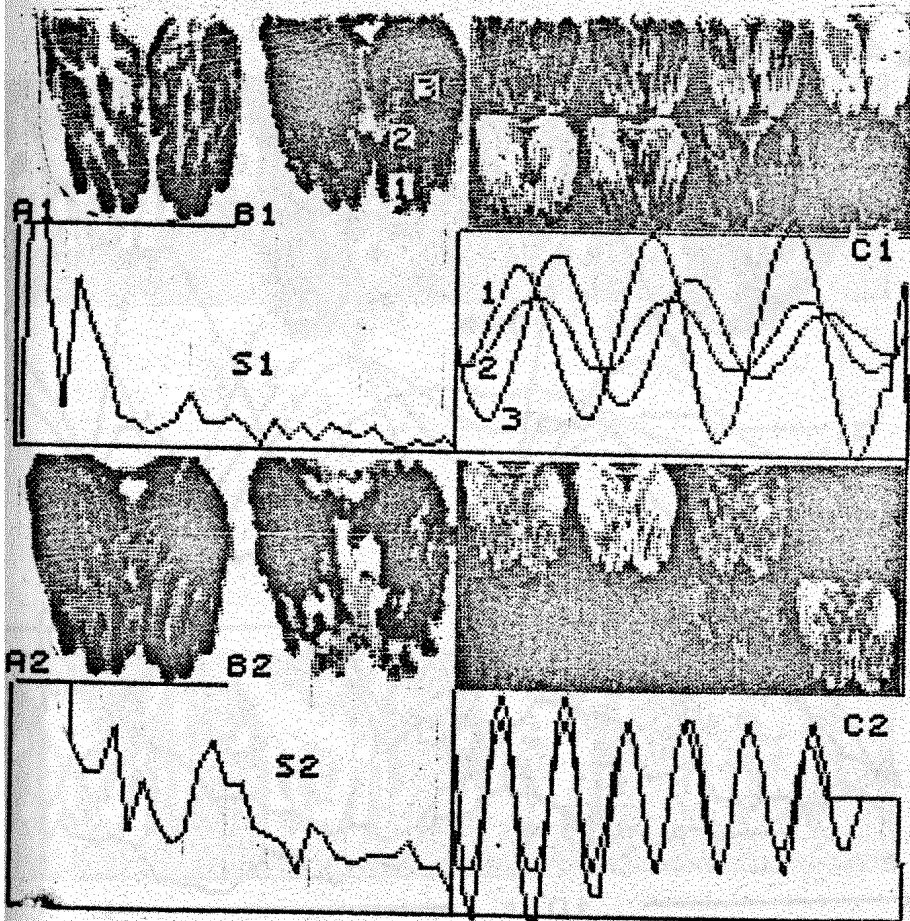


Рис. 3. Терморегуляционные колебания температуры кожи рук

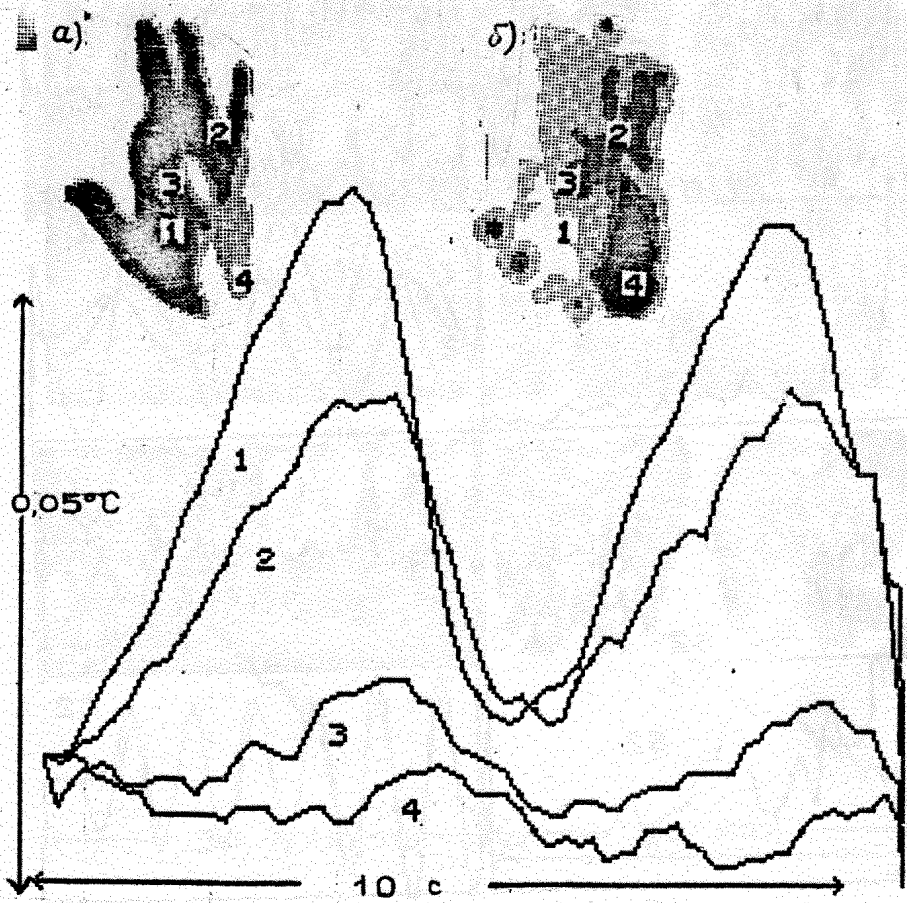


Рис. 4. Пространственно-временное распределение дыхательного температурного ритма

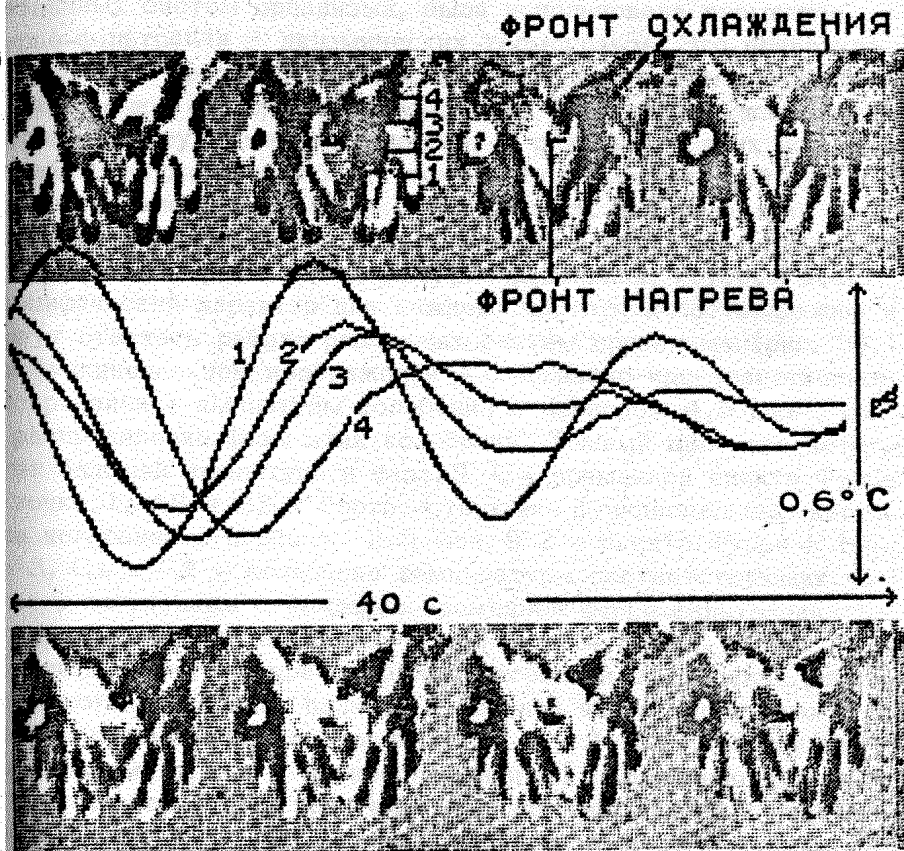


Рис. 5. Быстрые температурные волны с периодом около 10 с в ответ на слабое болевое раздражение. Приведен набор термограмм, снятых последовательно во времени, и графики изменения температуры в точках 1, 2, 3 и 4

Были проведены исследования колебаний температуры по динамическим термограммам различных участков поверхности тела после окончания адаптации к фиксированному положению. Так как одновременно существуют колебания температуры с различными частотами, то для выделения отдельных спектральных компонент, которые, вообще говоря, могут отвечать работе различных систем организма, была использована временная фурье-фильтрация динамических термограмм. Это позволило исследовать пространственную организацию спектральных компонент малой амплитуды, которые без фильтрации маскируются высокоамплитудными гармониками. В результате этих исследований обнаружены колебания температуры кожи кистей рук с собственными периодами от 1 до 20 мин. Для колебаний ряда наиболее характерных частот построены амплитудно-пространственные и фазопространственные распределения, которые несут специфический характер для каждой частотной составляющей и могут отвечать работе различных систем организма (рис. 3). На функциональном изображении А1 показано пространственное распределение амплитуды колебаний с периодом 4,5 мин, В1 – распределение фазы этих колебаний. Темный цвет соответствует большей амплитуде и фазе, S^1 – временной спектр Фурье в точке 1, А2 и В2 – соответствующие функциональные карты для колебаний с периодом 2,5 мин, S^2 – спектр Фурье в точке 3, С1 и С2 – колебания температуры соответствующих частот, полученные с помощью временной фурье-фильтрации. Хорошо видно, что колебания с периодом 4,5 мин, имеют волнообразный характер, причем волны нагрева и охлаждения распространяются от концов пальцев к верхней части кисти, что отражается в сдвиге фаз на графиках 1, 2 и 3 (С1), соответствующих точкам 1, 2 и 3 на изображении В1. Колебания 2,5-минутной составляющей практически синхронны для всей поверхности кисти (С2). Это указывает на различные механизмы возникновения этих компонент, а сам метод разделения частотных составляющих позволяет изучать эти механизмы независимо.

С помощью процедуры синхронного накопления термоизображений получены амплитудные и фазовые пространственные распределения дыхательного и сердечного температурных ритмов на поверхности кожи человека. Такие распределения могут давать информацию о состоянии сосудов кожи (рис. 4). На функциональном изображении (рис. 4,а) показано пространственное распределение амплитуды дыхательного ритма. Темный цвет соответствует большей амплитуде. На рис. 4,б представлено

пространственное распределение фазы колебаний. Темный цвет соответствует более позднему наступлению максимума температуры. Приведены графики температурной динамики в четырех различных точках кисти.

При исследовании реакций кожного кровотока на слабые болевые воздействия были зарегистрированы быстрые температурные волны, пробегающие по поверхности кожи кисти руки человека с периодом 10–20 с и амплитудой 0,6 К (рис. 5).

В экспериментах по исследованию термоответов на слабые тактильные раздражения (прикосновение мягкой кисточкой) были обнаружены изменения температуры кожи более, чем на градус в течение десятков минут, что существенно ограничивает возможность использования контактных датчиков при изучении температурной динамики с любимыми характерными временами.

В заключение можно сделать вывод, что вышеприведенные результаты доказывают перспективность использования метода динамической ИК-термографии для исследования функционального состояния периферического кровотока и некоторых внутренних органов.

Л и т е р а т у р а

1. Гуляев Ю. В., Годик Э. Э. Физические поля биологических объектов // Вестник АН СССР. 1983 № 8. С. 118
2. Гуляев Ю. В., Годик Э. Э., Петров А. В., Тараторин А. М. О возможностях дистанционной диагностики биологических объектов по их собственному инфракрасному излучению // ДАН Т. 277, № 6. С. 1486.
3. Gulyaev Yu V., Godik E. E., Markov A G e a Dynamical Thermovision of Biological Objects // Int J. of Infrared & Millimeter Waves 1987 V 8, N 5 P 317.

ОБРАЗОВАНИЕ ДИССИПАТИВНЫХ СТРУКТУР В СУСПЕНЗИИ ИЗОЛИРОВАННЫХ МИТОХОНДРИЙ

Э. Л. Колмухамедов

Далекие от состояния термодинамического равновесия системы обладают свойством самоорганизации. Это свойство проявляется как способность системы организовываться во времени (колебания в перемешиваемых системах) или в пространстве (образование диссипативных структур в распределенных системах). Одновременное проявление временной и пространственной организации — распространение волн в объеме реактора. Наиболее широко это свойство неравновесных систем проиллюстрировано для химических систем (см. [1,2]). Единственным известным примером такого рода в биохимии является гликолиз [3].

Целью настоящей статьи является привлечение внимания исследователей к пространственным эффектам, которые обнаружены в суспензии изолированных митохондрий. Для регистрации пространственных картин использована способность митохондрий рассеивать свет, что позволяет визуализировать и фотографировать образующиеся картины. Обнаружено, что в тонком неперемешиваемом слое суспензии осциллирующих митохондрий появляются пространственные структуры, которые изменяются циклически с периодом равным периоду колебаний ионных потоков в размешиваемой суспензии. Образование структур не зависит от толщины слоя в диапазоне 0,3–3,0 мм. При изменении условий индукции колебаний меняется только внешний вид структур. С использованием неперiodических режимов транспорта ионов показано, что процесс формообразования зависит от состояния систем ионного транспорта и картины образуются только в тех случаях, когда митохондрии теря-

ют из матрикса катионы. Образование пространственных картин подавляется комплексонами двухвалентных катионов (ЭДТА, ЭГТА), а также специфическим ингибитором транспорта ионов Ca^{++} в митохондриях. Это указывает на необходимость трансмембранного переноса двухвалентных катионов для возникновения пространственных диссипативных структур.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Митохондрии печени крыс получали стандартным методом дифференциального центрифугирования, так, как это описано в работе [4]. Среда выделения содержала 300 мМ сахарозы, 0,5 мМ ЭГТА, 10 мМ трис-НС, рН=7,6. После однократного промывания митохондрий средой выделения, не содержащей ЭГТА, препарат хранили на льду. Колебания ионных потоков в суспензии митохондрий получены в условиях, описанных в работах [4,5]. Транспорт ионов в митохондриях сопровождается изменением объема матрикса, что приводит к изменению светорассеяния или светопропускания суспензией. Эта особенность суспензии митохондрий использована для визуализации пространственных картин, образующихся в тонком слое в отсутствие размешивания.

Схема установки для получения фотографий представлена на рис. 1. Тонкий слой суспензии митохондрий освещали снизу под углом 60° светом длиной волны 530 нм.

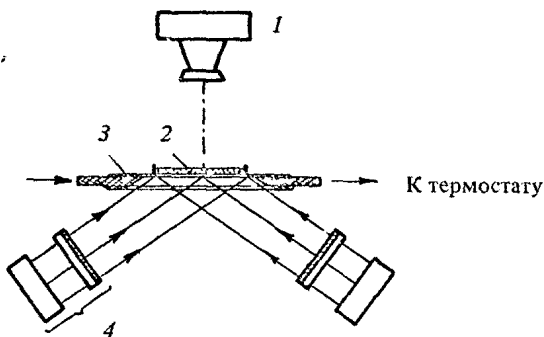


Рис 1. Схема установки для фотографиярования пространственных диссипативных структур в суспензии митохондрий 1 - фотокамера, 2 - слой суспензии, 3 - термостатируемая подложка, 4 - осветитель и светофильтры

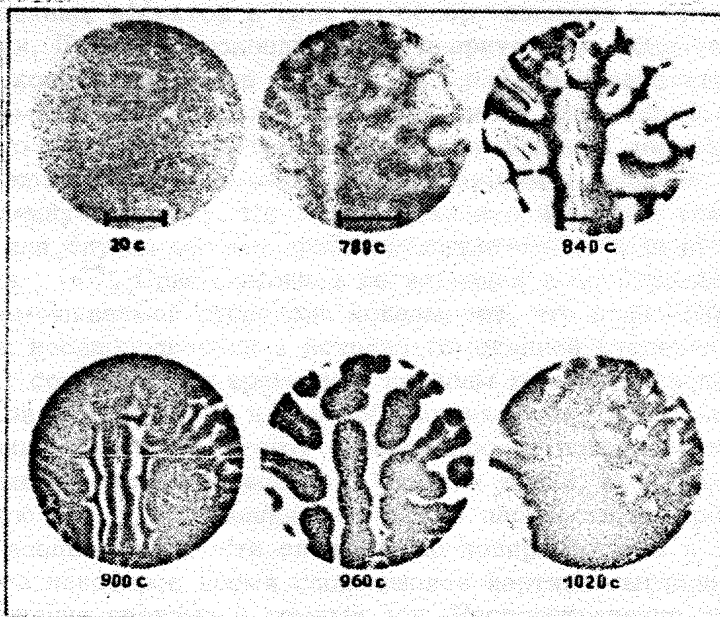


Рис. 2. Эволюция пространственной картины в суспензии митохондрий, предварительно обработанной ионами Ca^{++} (80 нМ Ca^{++} / мг белка)

РЕЗУЛЬТАТЫ

Образование пространственных диссипативных структур может быть инициировано несколькими различными способами.

1. Нагрузка митохондрий ионами Ca^{++} , Sr^{++} или K^+

При формировании из суспензии митохондрий, инкубируемых в присутствии субстрата окисления и кислорода, тонкого неперемешиваемого слоя толщиной 0,5–2,0 мм никаких пространственных эффектов в слое не обнаруживается в течение 30–40 мин. Если к митохондриям предварительно добавить некоторое количество ионов Ca^{++} , Sr^{++} или же обработать их валиномицином, то после формирования из этих митохондрий тонкого слоя наблюдается появление оптических неоднородностей, которые со временем эволюционируют и создают пространственную картину. На рис. 2 показана эволюция такой картины для случая митохондрий, предварительно нагруженных ионами Ca^{++} . Одновременная регистрация концентрации ионов в перемешиваемой суспензии показывает, что появление оптических неоднородностей в исходно гомогенной суспензии (см. рис. 2) совпадает по времени с началом выхода катионов из митохондрий. Вначале в слое обнаруживаются слабо выраженные линии, которые служат основой пространственной картины, складывающейся впоследствии. От этих линий, имеющих постоянную форму, изменения оптической плотности распространяются вдоль поверхности слоя (не по поверхности, а в толще), и через некоторое время сложившаяся картина выглядит как чередование светлых и темных зон. Распространение зон происходит симметрично относительно исходной линии.

2. Sr^{++} -индуцированные колебания ионных потоков в митохондриях

Образование пространственных структур можно наблюдать также и в слое, сформированном из осциллирующих митохондрий. Колебания внемитохондриальных концентраций Sr^{++} и K^+ , а также светопропускания в размешиваемой суспензии митохондрий показаны на рис. 3. В момент времени, обозначенный на рисунке стрелкой, aliquоту суспензии осциллирующих митохондрий перенесли в плоскую герметизированную ячейку и формировали слой заданной толщины. Последовательность изменений картины светорассеяния в этом слое показана на рис. 4, где каждый кадр снабжен масштабной риской и указа-

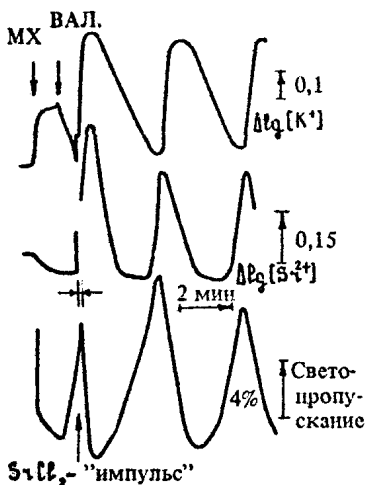


Рис. 3. Колебание внемитохондриальных концентраций ионов Sr^{2+} , K^+ и величины светопропускания в суспензии митохондрий. Условия получения — в работе [4]. Стрелками обозначены моменты внесения митохондрий (MX), валиномицина (вал) и раствора $SrCl_2$.

но время, прошедшее после переноса. Сразу же после формирования слой гомогенен и равномерно рассеивает свет. Однако уже через 60 с однородность нарушается и появляются зоны сильного (светлые участки) и слабого (темные участки) светорассеяния. Постепенно в суспензии формируется картина, которая к моменту начала выхода катионов из митохондрий (см. рис. 3) выглядит как на третьем кадре (120 с). Затем постепенно происходит изменение картины в той последовательности, как это показано стрелками, и, пройдя один цикл, восстанавливается первоначальная картина. Точно такая же очередность кадров наблюдается в ходе последующих циклов колебаний. Наиболее характерные особенности поведения линий, образующих пространственную картину, — это, во-первых, постоянство местоположения этих линий относительно стенок ячейки, во-вторых, волнообразное распространение

зон просветления и потемнения и, в-третьих, это то, что в ходе колебаний светлые и темные места картины изменяются строго в противофазе.

3. Na-ацетат-индуцированные колебания ионных потоков в митохондриях

Колебания ионных потоков и светорассеяния в суспензии изолированных митохондрий могут быть также индуцированы в условиях, принципиально отличающихся от описанных (рис. 5).

На рис. 6 показаны изменения картины светорассеяния в тонком слое такой суспензии. Характерное отличие наблюдаемых картин от описанных выше заключается в том, что они составлены из более округлых зон и не показывают выраженной взаимосвязи между формой пространственной картины и фазой колебаний. Надо отметить, что несовершенство метода регистрации

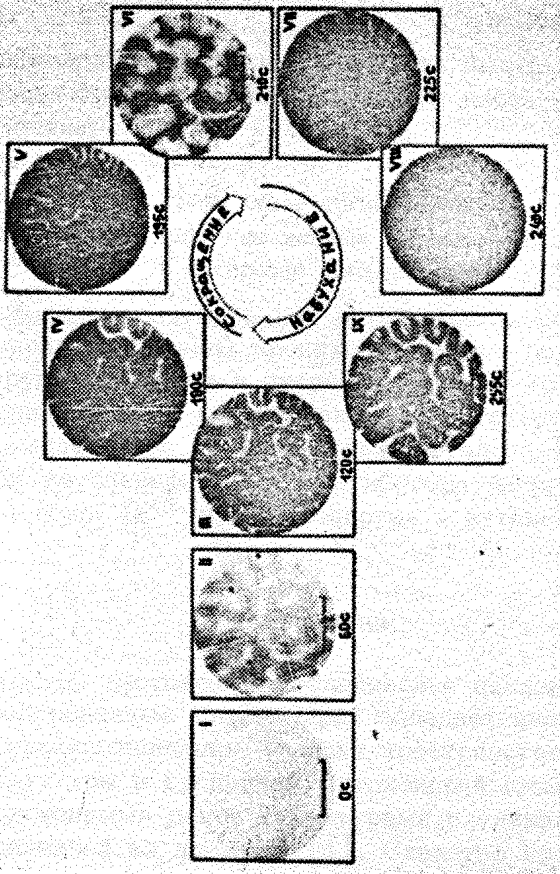
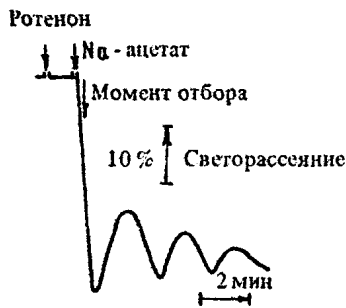


Рис. 4. Эволюция и циклические изменения пространственных диссипативных структур в суспензии осциллирующих митохондрий

Рис. 5. Колебания светорассеяния в суспензии митохондрий; условия получения — в работе [5]



этих картин не позволило зафиксировать быстрые изменения в тонком слое, которые хорошо видны при наблюдении невооруженным глазом.

4. Влияние ингибиторов на образование пространственных диссипативных структур в суспензии митохондрий

При обработке митохондрий ингибиторами дыхательной цепи (антимитин А, цианид) происходит полное подавление процессов структурирования в суспензии. Кроме того, образованию пространственных картин также препятствует присутствие в среде комплексонов двухвалентных металлов (ЭГТА или ЭДТА) или же специфического ингибитора энергозависимого транспорта ионов Ca^{2+} в митохондриях — рутениевого красного.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования показывают, что суспензия изолированных митохондрий обладает необычной способностью к самоорганизации. Внешне пространственные диссипативные структуры в суспензии митохондрий имеют много общего с обнаруженными ранее структурами в гликолитической системе, выделенной из дрожжей [1]. Сходство проявляется несмотря на то, что в одном случае пространственная картина образуется в суспензии частиц размером 1–2 мкм, а в другом случае — в идеальном растворе белков и субстратов гликолиза. Природа картин в этих случаях также различна — в суспензии структуры проявляются как зоны с различным светорассеиванием (с определенной степенью приближения можно считать, что эти различия обусловлены изменением объема митохондрий в зонах), в гликолизе же пространственные структуры — это

зоны с различной степенью восстановленности НАДН. Механизм возникновения пространственных структур в суспензии изолированных митохондрий пока не выявлен. Так как картины обнаруживаются в тонком слое суспензии открытой сверху и подогреваемой снизу, можно было бы предположить, что взвешенные в жидкости частицы (митохондрии) только визуализируют термоконвекционные структуры, возникающие в этих условиях. Однако это предположение не подтвердилось при проверке— инкубация суспензии митохондрий в инвертированном температурном градиенте также сопровождалась появлением структур. Кроме того, формообразование подавляется специфическими ингибиторами системы энергопродукции (антимидин А, цианид) и системы транспорта двухвалентных катионов (рутеиевый красный). Образование пространственной картины оказалось чувствительным к концентрации двухвалентных катионов в суспензии (влияние ЭГТА и ЭДТА). Сложная динамика поведения структурообразующих линий и зон, а также абсолютная чувствительность к действию специфических митохондриальных ядов показывают, что механизм образования пространственных диссипативных структур зависит от функционального состояния митохондрий. Рассмотренные выше особенности образования и поведения наблюдаемых структур не исключают возможности реализации в суспензии митохондрий, инкубируемых в соответствующих условиях, гидродинамических неустойчивостей. Даже самое поверхностное рассмотрение позволяет выделить три независимых друг от друга фактора, каждый из которых может быть причиной структурирования суспензии митохондрий: 1) испарение с открытой поверхности суспензии и возникновение вертикального температурного градиента; 2) циклическое изменение объема (а следовательно, и плавучей плотности) митохондрий в ходе колебаний; 3) циклическое изменение скорости дыхания митохондрий и соответствующие колебания теплопродукции в суспензии. Возможность реализации в суспензии неустойчивостей, обусловленных этими причинами, исключить заранее нельзя. Однако требуются дополнительные эксперименты для доказательства того, что структуры в суспензии митохондрий являются лишь отражением структурирования самой жидкости.



Рис. 6. Эволюция пространственной картины в тонком слое митохондрий;
условия получения – в работе [5]

Литература

1. *Boiteux A., Hess B., Sel'kov E. E.* Creative functions of instability and oscillations in metabolic systems // *Current Topics in Cellular Regulation*. 1980. V. 17. P. 171.
2. *Hess B., Goldbeter A., Lefever R.* Temporal, spatial and functional order in regulated biochemical and cellular systems // *Adv. Chem. Phys.* 1978. N 38. P. 363.
3. *Hess B.* Organization at biochemical reactions; from microspace to macroscopic structures // *Cell compartmentation and metabolic channeling* / Ed. L. Nover, F. Lynen, K. Mothes. Amsterdam. Elsevier North - Holland Biomed. Press, 1980. P. 75.
4. *Холмухамедов Э. Л., Зинченко В. П., Евтодченко Ю. В.* Автоколебания потоков ионов и редокс состояния дыхательной цепи в митохондриях // *Биофизика* 1980 Т. 25. С. 124.
5. *Gooch V. D., Packer L.* Oscillatory systems in mitochondria // *Biochim. biophys. acta*, 1974. V. 346. P. 245.

**ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
РЕАКЦИЙ СОСУДОВ В МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ СЕТИ.
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

З. В. Кротова, Т. В. Мансфельд, А. П. Модин

Микроциркуляторная сеть кровеносных сосудов выполняет основную функцию в поддержании постоянства внутренней среды живых организмов. Исследования выявляют чрезвычайно сложную организацию микрососудистого русла. Известно, что скорость кровотока — основной параметр, характеризующий состояние кровообращения, — может варьироваться в различных диапазонах в одинаковых по строению, функциональному назначению и размерам сосудов. Так, в капиллярах выделено четыре типа кровотока: нерегулярный; с относительно низкой скоростью; периодический, для которого характерна перемежающаяся смена фаз быстрого и медленного кровотока; кровоток по типу "включено-выключено" [1]. Однако при всей сложности пространственно-временной организации микрососудов микроциркуляторной сети в целом присущи общие закономерности. Благодаря им достигается конечная физиологическая цель всех регуляторных процессов в микрососудистом русле — обеспечение гомеостаза живого организма.

При внешнем возмущении регуляция кровообращения в микрососудах проявляется в изменении пространственно-временной организации микроциркуляторной сети: изменяется геометрия сосудов и сети, скорость кровотока и, как следствие этого, происходит адаптационная перестройка кровоснабжения тканей. Нами изучались возможные реакции и адаптивные переходные процессы в микрососудах брюшки крысы, возникающие в ответ на внешнее воздействие, в качестве которого использовалась аппликация раствора адреналина. Исследования про-

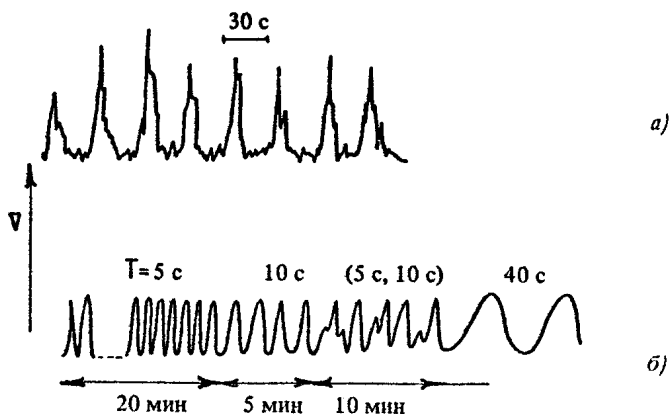


Рис. 1. Характер изменения скорости кровотока после аппликации адреналином в артериолах брыжеек разных крыс

водились под нембуталовым наркозом. Скорость кровотока в артериолах диаметром 15–40 мкм регистрировалась с помощью лазерно-доплеровского микроскопа [2]. В экспериментах было отмечено, что средняя скорость кровотока в отсутствие внешнего воздействия имеет квазистационарный характер (время усреднения намного больше периода сердечных сокращений). После аппликации брыжейки раствором адреналина скорость кровотока в артериолах резко замедлялась и, как правило, наступала полная остановка (стаз). Время стаза (от нескольких минут до 1,5 ч) коррелировало с концентрацией раствора адреналина: чем выше концентрация, тем длительнее стаз, и наоборот. Выход кровотока из стаза в 80% опытов сопровождается четкими ритмическими колебаниями скорости кровотока (рис.1), период которых не зависел от концентрации раствора адреналина. Периоды колебаний скорости кровотока составляли 5–40 с, наиболее часто наблюдались 30-секундные колебания [3]. Можно предположить, что ритмические изменения скорости кровотока в артериолах диаметром 15–40 мкм, вызваны вазомоциями (сокращения или расслабления) предшествующих артериол. Подобные вазомоции наблюдались рядом исследователей в артериолах венартеризированных животных [4].

В некоторых экспериментах отмечалось сплоскообразное изменение периода колебаний скорости кровотока (рис. 1,б). Рассмотрим два варианта объяснения этого эффекта. Известно,

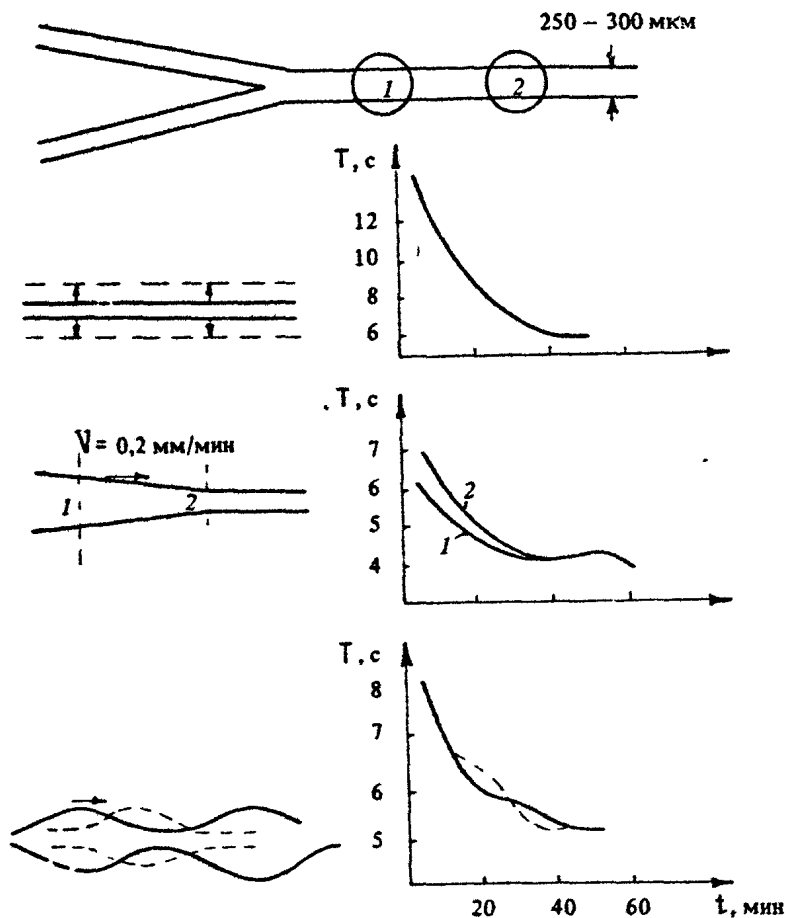


Рис. 2. Возможные типы расширения артерии после аппликации адреналином

что микроциркуляторное русло подразделяется на относительно автономные в гемодинамическом отношении блоки, так называемые сосудистые модули [5]. Возможно, что подводящие к сосудистому модулю артериолы имеют участки с независимыми частотами сокращений и в определенные моменты времени преимущество оказывается либо за одним участком, либо они "работают вместе". Возможен второй вариант объяснения: за счет изменения синхронизации сокращений гладкомышечных клеток, окружающих артериолу, скачкообразно меняется частота сокращений стенки подводящей артериолы.

Для выявления пространственно-временной реакции крове-

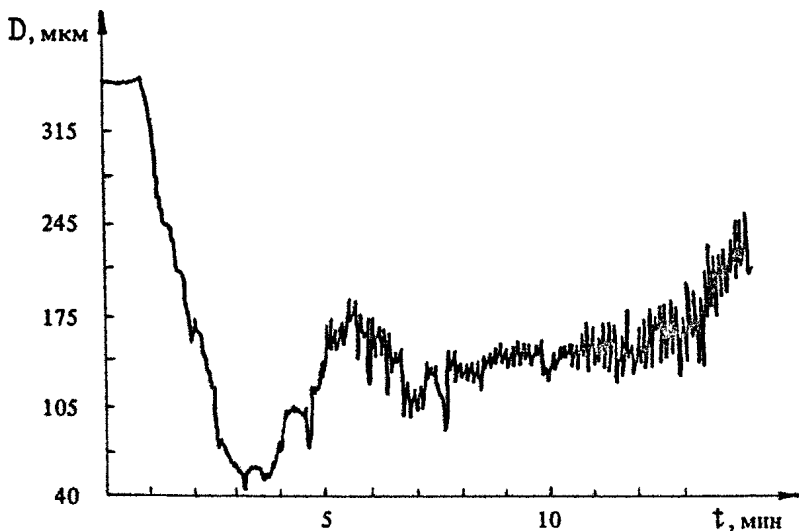


Рис. 3. Колебания диаметра брыжесочной артерии после аппликации адреналином

носных сосудов среднего размера (диаметр 200–300 мкм) были проведены эксперименты по изучению поведения брыжесочных артерий при аппликации раствором адреналина. Аппликация брыжейки проводилась 0,3 мл раствора адреналина 0,01%-ной концентрации. Изменение диаметра артерии фиксировалось по плотности светового потока, прошедшего через сосуд. После воздействия адреналином артерии резко сужались до 20% исходного диаметра. Последующее расширение сосуда происходило неравномерно и наблюдалось образование различных пространственных структур, которые можно условно разделить на 3 типа: конусообразные, веретенообразные, разномерные (рис.2). При этом расширение артерии всегда сопровождалось четкими ритмическими колебаниями диаметра артерии с периодами от 3 до 8 с (для разных крыс) (рис. 3). Амплитуда колебаний постепенно нарастая, достигала 3–15% исходного диаметра и уменьшалась при дальнейшем расширении. Также отмечено уменьшение периода колебаний с течением времени (по мере расширения сосуда).

Для изучения распространения колебаний вдоль сосуда проводилась регистрация изменения диаметра артерии в двух и более точках. При этом было отмечено, что периоды колебаний в разных точках имели близкие, но не равные значения. Вид

временной зависимости периодов колебаний в двух точках определялся типом пространственной структуры, наблюдавшейся при расширении (см. рис. 2): при равномерном расширении периоды колебаний совпадали, при конусообразном — кривые колебаний шли "параллельно" с последующим совпадением (диаметры артерии в двух точках становились равными, скорость волны расширения сосуда примерно 0,2 мм/мин), для веретенообразного расширения (с пучностями) характерен "перехлест кривых".

В экспериментах на разветвлении сосудов ("тройник") было также отмечено, что расширение сосуда происходит неравномерно в разных участках ветвящихся сосудов (рис. 4). Так, участок 2 расширился полностью за короткое время (порядка 5 мин), а участки 1 и 3 до конца не расширились и через 50 мин. При повторном введении адреналина (через час после полного расширения всех сосудов) картина расширения изменилась: участки 1 и 3 полностью восстановили первоначальные диаметры через 20 мин, а 2-й — оставался суженным в течение часа. На рис. 4 представлено схематичное изображение

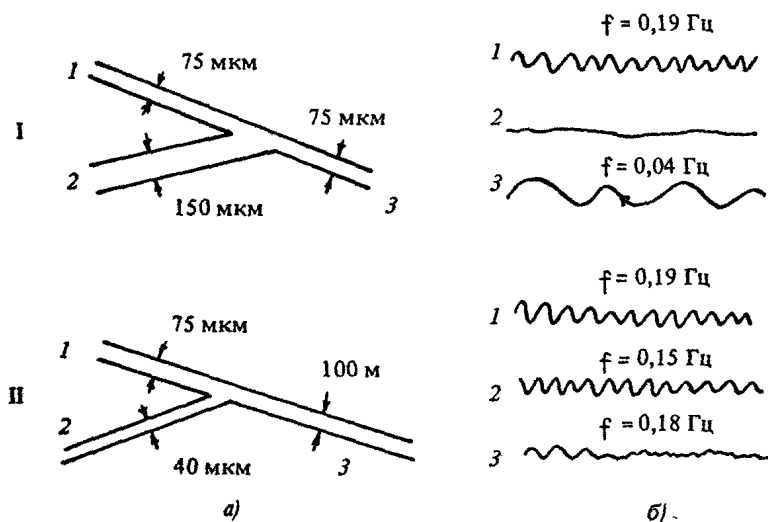


Рис. 4. Изменение диаметра ветвящихся сосудов после действия адреналина I — первое введение, II — второе введение; а — схема расположения датчиков, б — фрагмент записи колебаний диаметра сосудов через 10 мин после аппликации адреналином

данного эксперимента:

а) схема установки датчиков,
б) фрагмент записи колебаний диаметра артерии через 10 мин после аппликации адреналином, I – первая аппликация адреналина, II – вторая аппликация адреналина. На рис. 5 приведены кривые изменения периода колебаний от времени после второго введения адреналина.

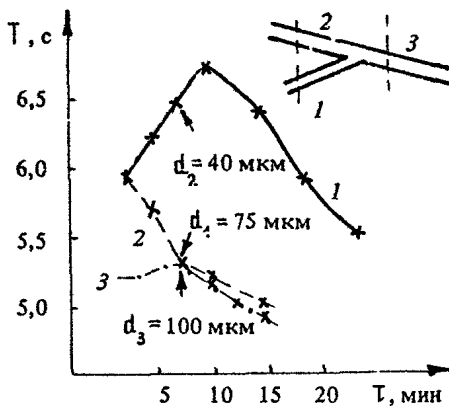


Рис. 5. Временная зависимость периода колебаний артерии в трех точках

Наши эксперименты показали, что, во-первых, в системе мелких и средних кровеносных сосудов восстановление нарушенного равновесия, вызванного внешним воздействием, осуществляется посредством колебаний параметров системы; во-вторых, ритмическая вазомоторика (сужение и расширение сосуда) коррелирует со степенью сжатия сосуда и, вероятнее всего, связана с напряжением гладкомышечных клеток; в-третьих, отклик системы (сеть сосудов) пространственно неоднороден (в разных участках сосуда возникает своя степень напряжения); в-четвертых, система сосудов обладает как бы определенной памятью и повторное возмущение может вызвать неоднозначный отклик системы.

Л и т е р а т у р а

- 1 Козлов В. И. Механика движения крови в микрососудах // Физиология кровообращения Физиология сосудистой системы / Ред. В. Н. Ткаченко. Л. Наука, 1984. С. 194.
- 2 Кротова З. В., Мансфельд Т. В., Сивак – Баранов М. Е. Лазерный доплеровский измеритель скорости для исследования динамики кровотока в микроциркуляторном русле брыжейки крысы // Тезисы докл. 12-й Всесоюз. конф. по когерентной и нелинейной оптике Ч. 1 М., 1985. С. 185.
- 3 Кротова З. В., Мансфельд Т. В., Модин А. П. Экспериментальные исследования нестационарности кровотока в микрососудах // Медицинская биомеханика / Тезисы докл. междунар. конф. "Достижения биомеханики в медицине" Рига, 1986. С. 228.
4. Vasomotion and Quant Capillaroscopy: Proc 2 nd Bodensee Symp Microcirc. Konstanz Karger Basel, 1983
- 5 Козлов В. И. Регуляция кровотока в системе микроциркуляции // Физиология кровообращения Физиология сосудистой системы / Ред. В. Н. Ткаченко. Л. Наука, 1984. С. 208.

ВОЛНЫ АКТИВНОСТИ НА МЫШЦЕ ЧЕЛОВЕКА

В. В. Казаков, Б. Н. Клочков

Для мышечной ткани характерны активные волновые процессы, связанные с синхронизацией клеток при распространении возбуждения. Особенно важно их изучение на живом объекте.

Наблюдалась активность мышцы ноги человека (бедро вблизи колена). Для возбуждения мышцы по ней наносили резкий удар резиновым молотком. Регистрация параметров удара осуществлялась при помощи вмонтированного в молоток пьезоакселерометра ПАМТ-1 [1]. На расстоянии $d = 6$ см от места удара смещение поверхности мышцы (вместе с кожным слоем) измерялось бесконтактно при помощи ультразвукового фазового измерителя перемещений [2].

После удара на поверхности бедра возбуждаются две волны. Первая – короткая (длительностью около 30 мс и скоростью 2–3 м/с), являющаяся обычной ("пассивной") поверхностной волной (1–2 периода колебаний) [3]. Вторая – существенно более медленная активная волна (псевдоволна) нейрогенной природы (длительностью 150–190 мс и скоростью 0,5 – 0,6 м/с). Исследовалось возбуждение мышцы при одиночном (рис.1), двойном (рис.2), тройном ударах, их различной амплитуды и скорости. На рис.1,а изображено ускорение a в точке удара, на рис.1,б – перемещение W на расстоянии d от места удара. Видно, что сначала регистрируется пришедшая пассивная волна, а затем активная, причем наблюдается эффект насыщения (перевозбуждения мышцы) из-за достаточно сильного удара. На рис.2,а изображены ускорения от двух ударов, на рис.2,б – соответствующие им перемещения на 6 см, не приводящие к перевозбуждению мышцы. При этом заметно, что после первого удара мышца успевает восстановиться, вторая псевдоволна по амплитуде меньше первой (из-за более слабого

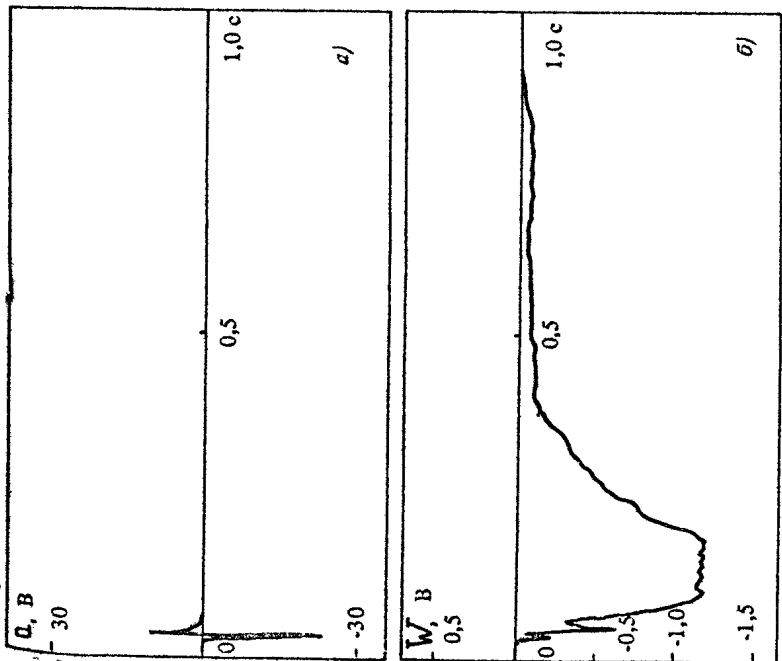
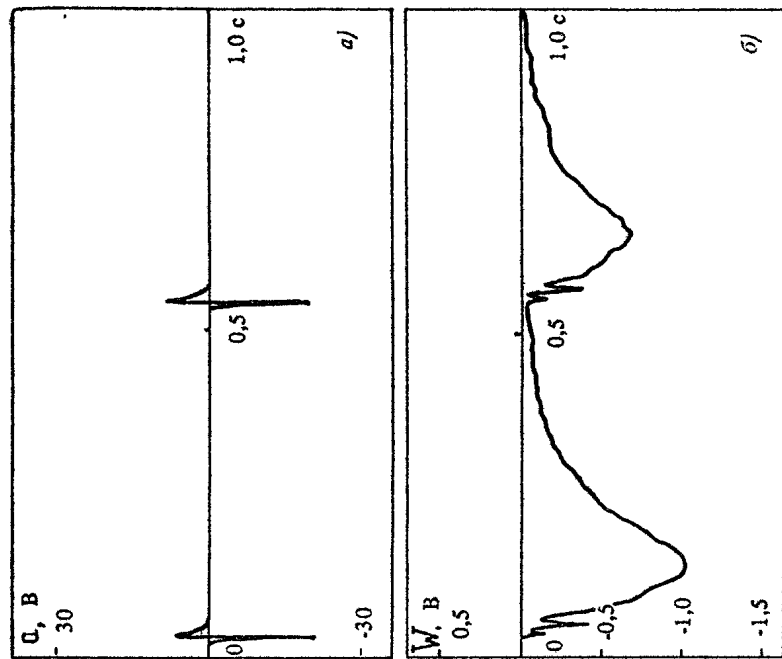


Рис. 1. Эпюры ускорений (а) (коэффициент преобразования по нагружению (КПН) — 30 мВ/м с⁻²) и перемещений (б) (КПН ультразвукового измерителя — 0,5 В/мм) при одиночном ударе

Рис. 2. То же при двойном ударе

второго удара). Если мышца не успевает полностью восстановиться (при увеличении скважности ударов), то она возбуждается на каждый удар с меньшей амплитудой.

Таким образом, в данном методе измерения можно определить скорость распространения активной волны, время и эффективность возбуждения и восстановления мышцы.

Одним из возможных теоретических подходов к описанию активной псевдоволны является следующий. Основное механическое уравнение (в тензорном виде) связывает напряжение σ и деформацию ϵ с активностью N с учетом времен релаксации τ_σ , ползучести τ_ϵ и упругости f (см. [4,5]):

$$\hat{\tau}_\sigma: \frac{d\hat{\sigma}}{dt} + \hat{\sigma} = \hat{f}(\hat{\epsilon}) + \hat{\tau}_\epsilon \frac{d\hat{\epsilon}}{dt} + \hat{N}(\gamma). \quad (1)$$

Параметр γ характеризует уровень внутриклеточной концентрации $[a^{++}]$, вызывающий сокращение. Для γ естественно было бы записать следующее балансовое соотношение (см. также [6]):

$$\frac{d\gamma}{dt} = n(\gamma_e - \gamma) - k\gamma, \quad (2)$$

где γ_e - внешняя концентрация $[a^{++}]$, k - коэффициент, характеризующий интенсивность активного транспорта (отсос $[a^{++}]$ из внутриклеточного пространства). Функция n отражает быстрые подъемы проницаемости при нейрогенном возбуждении. Для n может быть справедливо уравнение типа активной диффузии:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} + \psi, \quad (3)$$

где ψ и D - некоторые функции, характеризующие рефлекторное распространение возбуждения. Уравнение (3) определяет процесс распространения возбуждения по нервно-мышечному пути. Система уравнений (1)-(3) является базовой для исследования механизма распространения наблюдаемой экспериментально псевдоволны активности.

Рассмотренное явление возбуждения на мышце активной псевдоволны и регистрация ее параметров, по-видимому, может служить некоторым количественным тестом, определяющим уровень функционирования нервно-мышечного аппарата.

Литература

- 1 *Анишкина Н. М., Антонец В. А., Ефимов А. П.* Пьезоакселерометры ПАМТ и их применение для исследования механической активности физиологических систем человека. Препринт № 140 / ИПФ АН СССР Горький, 1986.
- 2 *Казаков В. В.* Исследование распределения вибрации ультразвуковым методом // Вибрационная техника. Материалы семинара / МДНТИ М., 1986 С. 43
- 3 *Казаков В. В., Клочков Б. Н.* Использование ультразвукового виброметра для измерения механических свойств биотканей // Тезисы всесоюз. симпоз. "Применение ультразвука в промышленности и медицине" / КПИ Каунас, 1987 С. 92
- 4 *Клочков Б. Н.* Упругие волны в материале с механохимическими реакциями // ПММ 1986 Т. 50, № 3 С. 451
- 5 *Резирер С. А.* Лекции по биологической механике. М. Изд-во МГУ, 1980 144 с.
- 6 *Никитин Н. Л.* Модель мышечной ткани с переменным числом работающих волокон // Механика композитных материалов 1980 № 1 С. 113.

РОЛЬ МЕХАНОХИМИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ КЛЕТКИ

В. А. Тепло

Изучение активных распределенных систем в биологии в последнее время стало переходить и на уровень отдельной клетки. Об этом свидетельствуют и работы, представленные в этом сборнике. Важным моментом при анализе автоволновых процессов является выяснение конкретной природы связи между отдельными частями клетки. Сейчас появляются данные, что помимо электрических и химических процессов важную роль в коммуникации имеет механическая система клетки. Еще А.Тьюринг в своей классической работе 1952 г. допускал, что химические и механические процессы в клетке взаимосвязаны. В настоящее время экспериментально установлены многие специфические реакции клеток, происходящие в ответ на механический стимул (см. [1] и библиографию в ней). Механические напряжения влияют на морфогенез, процессы синтеза, митоза, организацию цитоскелета и могут быть связаны с трансформацией клеток. Ионные каналы во многих типах клеток также чувствительны к механическим напряжениям [2], что может приводить к взаимосвязи механических и электрических процессов.

Механическая система клетки — цитоскелет — представляет собой сложную макроскопическую сеть филаментов, связанную с плазмалеммой. Главными компонентами цитоскелета являются сократительные белки, обладающие АТФ-ной активностью, и поэтому его можно рассматривать и в качестве активного элемента. Ферментативная активность белков определяется их конформационными свойствами, и поэтому принудительная деформация, вызванная, скажем, механическим воздействием со стороны соседних элементов, должна изменять их ферментативную актив-

ность. Изменение ферментативной активности, в свою очередь, может привести к изменению активного напряжения и последующей деформации соседних элементов и т.д. Таким образом, этот процесс будет иметь характер автоволны и реализоваться в данном случае только механохимической системой клетки.

В связи с этим становится важным получение экспериментальных данных о механических свойствах клетки. Блестящие возможности в этом плане представляет плазмодий миксомицета *Physarum polycephalum*. Подвижность этой гигантской многоядерной клетки носит автоволновой характер [3-5]. При движении плазмодия формируется древовидная сеть протоплазматических тяжей. Диаметры наиболее мощных тяжей в больших плазмодиях достигают 2 мм, а длина – десятков сантиметров. При отделении небольшого фрагмента тяжа, его поврежденные концы быстро регенерируют и он ведет себя как самостоятельный организм. Будучи подвешенным вертикально во влажной камере, тяж, сохраняя вид цилиндрической трубки, начинает ритмически сокращаться и удлиняться с периодом 1-3 мин и амплитудой порядка 10% от длины. В таких изотонических условиях основным автоволновым режимом сократительной активности являются синхронные и синфазные продольные колебания всех участков тяжа [6]. В изометрических условиях, когда длина тяжа сохраняется практически постоянной, его динамическая активность проявляется в колебаниях продольной силы. Амплитуда колебаний силы пропорциональна диаметру тяжа и может достигать нескольких десятков миллиграммов.

Важным свойством протоплазматических тяжей является их чувствительность к механическим воздействиям. При установившихся колебаниях продольной силы ступенчатое растяжение тяжа на 10-20% приводит не только к повышению среднего уровня силы, но и к увеличению амплитуды ее колебаний [7]. В изотонических условиях увеличение веса грузика, прикрепленного к нижнему концу тяжа, вызывает помимо растяжения тяжа и увеличение амплитуды колебаний его длины. Растяжение тяжей на 10-20% не приводит к изменению фазы и частоты колебаний силы [7], однако 50%-ные растяжения вызывают фазовый сдвиг и увеличение периода колебаний [8]. Для таких эффектов, по-видимому, более существенной является радиальная деформация тяжа. Это следует из экспериментов с искусственно обогащенными и обедненными эндоплазмой фрагментами тяжей. В обогащенных фрагментах наблюдается значительное увеличение амплитуды и периода колебаний "движущей силы" потока эндоплазмы, а в обедненных – их уменьшение [9]. Различие

исчезает через 15–20 мин – время, необходимое для выравнивания в таких гтяжах внутриклеточного давления за счет осмотического процесса [4].

На существенную роль механической системы плазмодия в наблюдаемых автоволновых процессах также указывают данные о возможности захвата плазмодием частоты периодически изменяемого внешнего давления [10] и синхронизации отдельных частей плазмодия через гидродинамические взаимодействия [4].

На существенную роль механической системы плазмодия в наблюдаемых автоволновых процессах также указывают данные о возможности захвата плазмодием частоты периодически изменяемого внешнего давления [10] и синхронизации отдельных частей плазмодия через гидродинамические взаимодействия [4].

В данной работе исследовались механические свойства небольших фрагментов протоплазматических гтяжей. Тяжи длиной порядка 4 мм и диаметром 0,3–0,6 мм прикреплялись к двум крючкам в термостатированной кювете с водой. Один из крючков был связан с датчиком силы (механотрон 6МХ2Б), а другим можно было по желаемой программе растягивать или укорачивать тяж. Вязкоупругие свойства определялись по переходным процессам в ответ на быстрые контролируемые укорочения и растяжения гтяжей. Динамика изменения силы после укорочения состояла из двух стадий. Во время "скачкообразного" укорочения гтяжа, производимого приблизительно за 30 мс, сила линейно во времени уменьшалась, причем величина падения силы была прямо пропорциональна укорочению. Затем следовало частичное восстановление силы, которое хорошо аппроксимируется одной экспонентой с постоянной времени порядка нескольких секунд. Коэффициент корреляции для линейной регрессии функции $\ln F(t)$ варьирует в пределах 0,996 – 0,999. Для гтяжей плазмодия, находящихся в автоколебательном режиме, из-за нестационарности силы трудно точно определить ее асимптотические значения в переходных процессах. Механические параметры, а также их зависимость от деформации, важно получать за очень короткое время, соответствующее какой-то определенной фазе автоколебаний. В связи с этим в разных фазах собственного цикла сокращения – расслабления задавали последовательность коротких (порядка 1 с) импульсов укорочения гтяжа с возрастающей амплитудой. Относительная деформация гтяжа для максимальных по амплитуде импульсов составляла 4–6% от длины гтяжа.

Типичная осциллограмма, полученная при использовании этой методики, показана на рис.1. На вставке приведена запись собственных колебаний силы, развиваемой тягом в изометрических условиях. В моменты 1,2,3 и 4 были произведены одинаковые серии возрастающих по амплитуде импульсов укорочения тяжа. Первая серия в данном случае была выполнена при максимальном сокращении тяжа, вторая – при максимальном расслаблении, третья и четвертая – в фазе

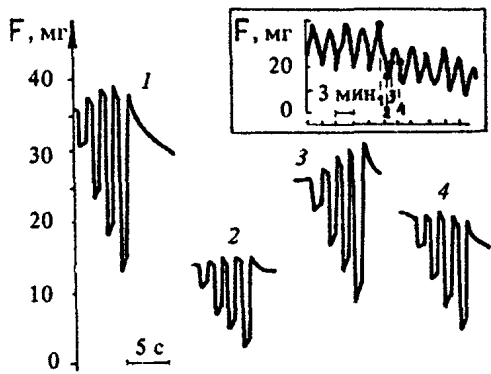


Рис 1. Характерные изменения силы в разных фазах автоколебаний в ответ на одинаковую последовательность импульсов деформации тяжа

развития сокращения и расслабления соответственно. В нижней части рисунка показаны с большей временной разверткой вынужденные изменения силы во время этих четырех серий деформаций тяжа.

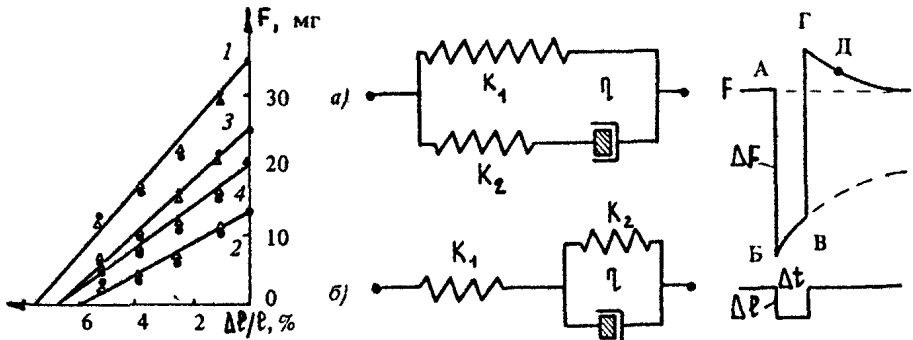


Рис. 2. Зависимость развиваемой тягом силы, от его относительного укорочения в четырех фазах автоколебаний

Рис. 3. Эквивалентные модели вязкоупругих свойств протоплазматических тяжей и их силовой отклик на короткий импульс укорочения, причем K_1, K_2 – упругие, η – вязкие коэффициенты

На рис.2 представлены зависимости развиваемой тяжом силы от его относительного укорочения в этих же фазах автоколебаний. Видно, что коэффициент мгновенной упругости, определяемый по наклону прямых, зависит от фазы колебаний, но на временах порядка секунд он существенно не меняется. На основе этих зависимостей можно объяснить изменения амплитуды колебаний силы при деформации тяжа в изометрическом режиме и амплитуды колебаний длины при изменении нагрузки в изотоническом [7].

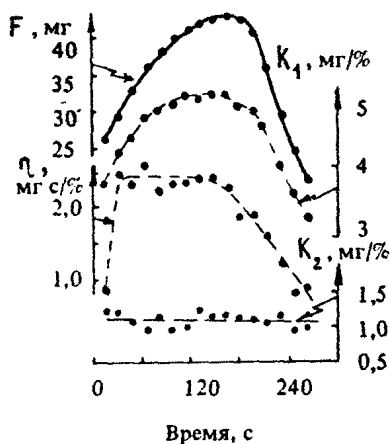


Рис. 4. Изменения силы и вязкоупругих параметров тяжа в течение периода автоколебаний

Характерные изменения силы в ответ на деформацию позволяют наглядно изобразить вязкоупругие свойства тяжа в одномерном приближении на малых по сравнению с периодом автоколебаний временах любой из приведенных на рис.3 реологических схем. Решив простые дифференциальные уравнения, описывающие поведение этих схем при импульсной деформации, легко получить формулы для определения искомым характеристик тяжей. Необходимая для расчета постоянной времени производная силы по времени в моменты начала и окончания импульса деформации фактически определялась по углам наклона "прямых" БВ и ГД (см. рис.3). При вычислении вязкоупругих параметров тяжей мы использовали схему, приведенную на рис.3,а. В этом случае упругий элемент K_2 оказывается независимым от фазы колебаний и отражает, по-видимому, чисто пассивные свойства тяжа. Изменения силы и вязкоупругих параметров в течение одного периода автоколебаний тяжа показаны на рис.4. Видно, что изменение мгновенного модуля упругости, отмечаемое во многих работах, происходит только за счет изменения величины K_1 .

Мгновенные значения K_1 и силы, развиваемые тяжом, связаны, как видно из рис.5, линейной зависимостью. Величина K_1 , по всей видимости, отражает долю сформированных актомиозиновых комплексов, меняющуюся в ходе автоколебаний. Интересно отметить, что после 10–20% растяжения тяжа уже

через несколько секунд происходит увеличение величины K_1 , при этом новые значения K_1 и силы в последующих колебаниях снова группируются около той же самой прямой. На рис.5 эти значения обозначены большими кружками.

Допуская, что продольная сила определяется только напряжением эктоплазмы, толщина которой составляет 10% от диаметра тяжа, коэффициенты упругости и вязкости можно пересчитать в соответствующие модули материала эктоплазмы. Так, вычисленный по данным рис.4 продольный модуль Юнга в фазе максимального расслабления

тяжа составляет $5 \cdot 10^5$ дин/см²,

а в фазе максимального сокращения - 10^6 дин/см².

Соответствующие значения вязкости эктоплазмы в этих фазах равны $2 \cdot 10^6$ и $4 \cdot 10^6$ дин·с/см².

При построении математических моделей автоволновой системы плазмодия (см. [4,5]) мы в качестве первого приближения считали, что значения модуля

упругости и коэффициента вязкости, определенные для продольных растяжений, совпадают с таковыми при изменении

радиуса тяжа, и соответственно, его параметра. При

этих значениях параметров самые простые решения моделей хорошо соответствовали экспериментальным данным. Таким образом, можно заключить, что автоволновой режим, основанный на наличии положительной обратной связи между натяжением и деформацией механохимической системы клетки, вполне реален.

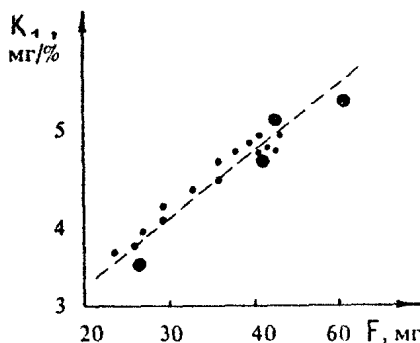


Рис. 5. Связь между мгновенными значениями силы и коэффициента упругости в ходе автоколебаний. Точки большего размера получены после 10%-ного растяжения тяжа

Л и т е р а т у р а

- 1 Kolega J. Effects of mechanical tension on protrusive activity and microfilament and intermediate filament organization in an epidermal epithelium moving in culture // J Cell Biol 1986 V 102 P 1400
- 2 Sachs F. Biophysics of mechanoreception // Membrane Biochemistry 1986 V 6 P 173
- 3 Beylina S L., Matveeva N B., Priezzhei A V e a. Plasmodium of the myxomycete Physarum polycephalum as an autowave self-organizing system // Self-organization, Autowaves and structures far from equilibrium / Ed V I Krinsky, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, N Y, Tokyo, 1984 P 218

4. *Теплов В. А., Романовский Ю. М.* Механохимические распределенные автоколебания в клеточной подвижности. Автоволновые явления в сократительной активности плазмодия *Physarum polycephalum*. Препринт ИЦБИ АН СССР. Пушкино, 1987.

5. *Лагушкин О. А., Нетребко Н. В., Романовский Ю. М., Теплов В. А.* Двумерные автоволновые течения в живой клетке // Настоящий сборник. С. 109

6. *Yoshimoto Y., Kamiya N.* Studies on contraction rhythm of the plasmodial strand I. Synchronization of local rhythms // *Protoplasma* 1978 V. 95. P. 89

7. *Kamiya N., Yoshimoto Y.* Dynamic characteristics of the cytoplasm. A study on the plasmodial strand of a myxomycete // *Aspects of Cellular and Molecular Physiology* / Ed. K. Hamaguchi. University of Tokyo Press, 1972. P. 167.

8. *Kruger J., Wohlfarth-Bottermann K E* Oscillating contractions in protoplasmic strands of *Physarum*: Stretch-induced phase shifts and their synchronization // *J Interdiscipl. Cycle Res.* 1978. V. 9. P. 61

9. *Kamiya N.* The mechanism of cytoplasmic movement in a myxomycete plasmodium // *Aspects of Cell Motility, 22nd Symp. Soc. Exp Biol Cambridge University Press, 1968. P. 199.*

АКТИВНЫЕ МЕХАНИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В КЛЕТОЧНОЙ ПОВЕРХНОСТИ ПРИ АМЕБОИДНОМ ДВИЖЕНИИ

В. А. Терещенко, Н. Б. Матвеева, С. И. Бейлина

Амебоидное движение сопровождается разделением протоплазмы на гранулярную и гиалиновую (не содержащую клеточных органелл) части. Процесс такого разделения и роль каждой из компонент протоплазмы в определении механического состояния клеточной поверхности исследовались с помощью клеточной эластомерии на сферических фрагментах плазмодия *Physarum polycephalum*. Уникальной особенностью плазмодия — многоядерной эукариотической клетки с активным движением протоплазмы — является способность любого его фрагмента восстанавливать целостность мембраны и двигательную активность. Фрагменты, получаемые при обработке плазмодия кофеином, — сферические клеточные модели (СКМ) — могут быть полностью лишены клеточных органелл, содержать их в виде компактного сгустка или равномерно распределенными во всем объеме цитоплазмы (гиалиновые, разделенные и гранулярные СКМ соответственно). СКМ обладают основными структурными и функциональными свойствами подвижных клеток: сохраняют мембранный потенциал [1], динамично организованный слой актиносодержащих филаментов под мембраной — кортекс [2], движение протоплазмы [3]. Использование СКМ позволяет исследовать механические свойства материала клеточной поверхности, контактирующего с гиалином или гранулоплазмой на отдельных объектах, сферическая форма которых, а также отсутствие складчатости поверхности, показанное на ультраструктурном уровне [4], свидетельствуют об изотропности и однородности кортекса. Интерес к процессам разделения и смешивания гиалиновой и гранулярной протоплазмы СКМ связан как

с их сходством с событиями, происходящими в локомоторном цикле амебoidных клеток, так и с волновыми явлениями, обнаруженными нами при исследовании этих феноменов.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ

Плазмодий миксомицета культивировали по методу [5], сферические фрагменты, отделяющиеся после обработки плазмодия кофеином [1], промывали и переносили в экспериментальную камеру. Использовали эластимер [6], позволяющий быстро выравнивать разность давлений между микропипеткой и средой и измерять ее с точностью $0,1 \text{ Н/м}^2$, а также использовать несколько микропипеток с одинаковым и синхронным изменением давления. Опыты производили под микроскопом "Оптон", оборудованным кинокамерой "Конвас" с цейтраферным устройством, режим съемки - 1 кадр в 3 с. Использовали микроманипулятор КМ-2.

При исследовании деформационного поведения материала СКМ очередная ступень повышения всасывающей разности давлений создавалась сразу после установления механического равновесия, в этом состоянии по кадрам киноплёнки измерялись длина втянутой в микропипетку части и радиус СКМ. Те же измерения проводились с одинаковым временным интервалом при спонтанном изменении длины втянутой части СКМ, удерживаемой постоянным всасывающим давлением. В части экспериментов определялась величина разности давлений, необходимой для разрушения материала поверхности СКМ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для всех типов СКМ наблюдается состояние, в котором с приложением всасывающей разности давлений клеточная поверхность втягивается до определенной величины, постоянной для данного давления и соотношения геометрических характеристик СКМ и пипетки. Форма мениска в этом состоянии является сферической, что говорит об изотропности свойств кортекса в пределах втянутого участка. Такая картина втягивания может наблюдаться как при большой, так и при малой жесткости клеточного кортекса, состояние которого в этом случае можно определить как механически стабильное (рис. 1, а, б).

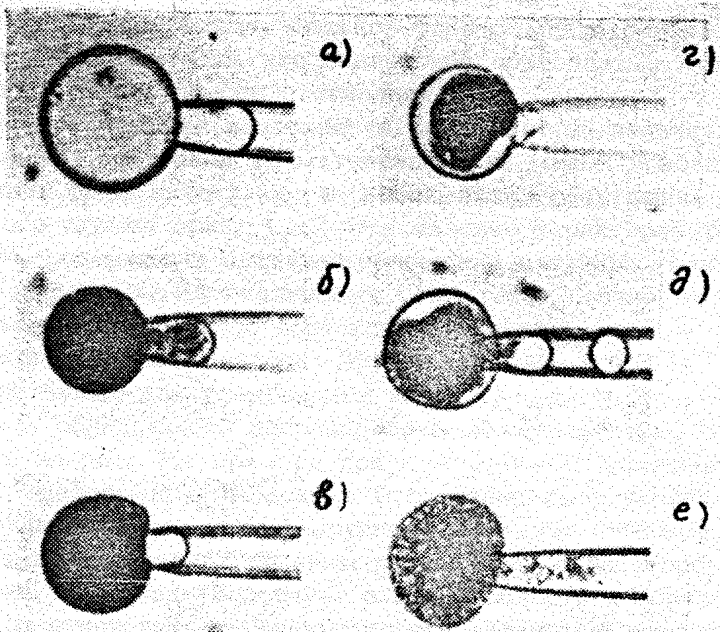


Рис. 1. Различные состояния материала поверхности СКМ. Гиалиновая (а) и гранулярная (б) СКМ в состоянии механического равновесия; отделение гиалиновой протоплазмы при вытягивании гранулярной СКМ в микропипетку (в); анизотропность механических свойств кортекса в пределах втянутого гиалинового участка (г); разрушение поверхности типа капельного отрыва (д); взрывное разрушение кортекса гранулярной СКМ (е). Внутренний диаметр микропипетки 20 мкм, всасывающие разности давлений: 20 н/м^2 (а, б, в); 40 н/м^2 (г, е); 2 н/м^2 (д)

На СКМ, протоплазма которых разделилась на гиалиновую и гранулярную части самопроизвольно или, что довольно часто бывает, при приложении всасывающего давления (рис. 1,в), можно видеть спонтанные изменения длины втянутой части и образование несимметричных, сложной формы, менисков (рис.1,г) Такие формы предполагают, что гиалиновая протоплазма может желатинироваться в процессе втягивания.

Характер разрушения поверхности указывает на наличие двух предельных состояний ее материала. При малых всасывающих давлениях ($1-2 \text{ Н/м}^2$) иногда наблюдается разрушение типа капельного отрыва (рис. 1,д). Это явление характерно только для СКМ, содержащих цитоплазматические частицы: гранулярных или разделенных. На гиалиновых СКМ такое состояние с предельно малой жесткостью кортекса, напоминающее мыльный пузырь, никогда не наблюдалось. Другой предельный случай, характерный только для гранулярных СКМ, — взрывное разрушение кортекса, обладающего довольно большой жесткостью. В приведенном на рис. 1,е примере при всасывающих давлениях до 40 Н/м^2 деформация была ниже 0,5; дальнейшее увеличение давления вызвало мгновенное разрушение. Следует отметить, что гр нулоплазма не образует границы раздела фаз с раствором в микропипетке, что свидетельствует о неспособности к образованию пронизывающей всю протоплазму сети актиносодержащих филаментов и новой мембраны, как это происходит при разрывах поверхности необработанного кофеином плазмодия [7].

Все описанные типы поведения материала клеточной поверхности наблюдались также на бластомерах ранних зародышей морских ежей [8] и, таким образом, не являются уникальной особенностью клеточных моделей.

Анализ состояния материала клеточной поверхности проводился также по картинам деформирования гиалиновых и гранулярных СКМ. Наиболее интересным является поведение материала в диапазоне малых и средних деформаций, соответствующих растяжениям поверхности во время движения клетки.

Отсутствие отклонений формы недеформированных гиалиновых и гранулярных СКМ от сферической позволило считать, что материал их поверхности однороден, изотропен и имеет одинаковую толщину во всех точках поверхности. Это подтверждается тем, что при втягивании разных участков гиалиновых и неактивных гранулярных СКМ одной или двумя микропипетками длина втянутой части оказывалась одинаковой и зависела только от приложенной разности давления и состояния кортекса. На этом

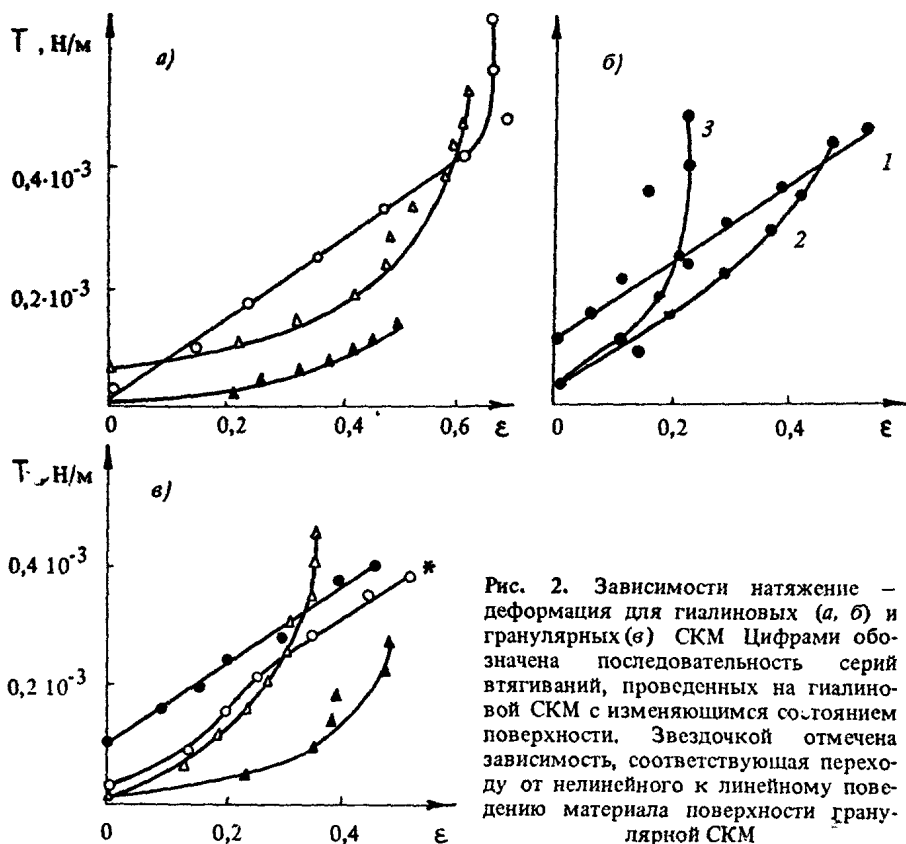


Рис. 2. Зависимости натяжение – деформация для гиалиновых (а, б) и гранулярных (в) СКМ. Цифрами обозначена последовательность серий вытягиваний, проведенных на гиалиновой СКМ с изменяющимся соотношением поверхности. Звездочкой отмечена зависимость, соответствующая переходу от нелинейного к линейному поведению материала поверхности гранулярной СКМ

основании для расчета натяжений поверхности использовались уравнения, полученные на основе теории тонких оболочек [9].

На рис. 2 показаны зависимости натяжения от деформации в диапазоне деформаций от 0 до 0,5 для гиалиновых и гранулярных СКМ. В обоих случаях зависимость в этом диапазоне может быть как линейной, так и нелинейной. Начальные натяжения, возникающие в поверхности при деформации, также существенно не отличаются.

На гиалиновых сферах иногда удается наблюдать переход от линейного поведения материала к нелинейному (рис. 2, б, кривые 1–3). Такой переход совершается постепенно и сопровождается заметным уменьшением объема СКМ и начального натяжения ее поверхности, что позволяет предполагать наличие золь-гель-перехода, приводящего к увеличению жесткости кор-

текса и потере части связанной воды. Следует отметить, что такие образцы редко встречаются среди гиалиновых СКМ. Обратный переход от нелинейного поведения материала к линейному никогда не наблюдался.

Для гранулярных СКМ такой переход возможен. Кривая, отмеченная звездочкой на рис. 2, показывает изменение характера зависимости напряжение – деформация, связанное либо с изменением состояния СКМ во времени, либо со стимуляцией механической нагрузкой. Для СКМ, содержащих не только гиалиновую, но и гранулярную компоненты цитоплазмы, характерно также то, что длина втянутого гиалинового участка может возрасти, что дает основание предполагать возможность разрушения кортекса и его перехода в состояние с меньшей жесткостью. На кривой 1 рис. 3 видно идущее в течение 30 с при постоянном давлении увеличение длины втянутой гиалиновой части разделенной СКМ. Гранулоплазма занимает менее половины объема и самопроизвольно перемещается, слегка меняя площадь в фокальной плоскости и оптическую плотность. На участке установившейся ползучести материал кортекса деформируется со скоростью 0,65 мкм/с. Положение гранулярной протоплазмы в соответствующих участках кривой (см. изображения на рис. 3) свидетельствует о том, что ползучесть возникла после контакта гранулярной протоплазмы с исследуемым участком. При отходе гранулоплазмы от зоны микропипетки скорость деформации уменьшилась. Повторное втягивание, произведенное через 1,5 мин (кривая 2), показывает, что стабильность кортекса восстановилась. Гранулярная протоплазма не контактировала с втянутым в микропипетку участком, на фото видно локальное расслабление в зоне ее контакта с мембраной в другом участке сферулы.

Следует отметить, что поверхность бластомеров раннего зародыша морского ежа, в определенных условиях обладающая ползучестью, деформируется с той же скоростью, что и кортекс СКМ [8].

На рис. 4 показаны типы двигательной активности в частично втянутых в микропипетку СКМ и циклические изменения состояния протоплазмы, имитирующие псевдоподиальную активность пресноводных амёб.

Можно выделить три фазы двигательной реакции, которые связаны с состоянием гранулярной протоплазмы. Первая фаза начинается с возникновения на клеточной поверхности волн деформации с периодом 1–3 с. Поверхность части СКМ снаружи микропипетки, исходно имевшая сферическую форму, принимает

форму близкую к эллипсоиду, и от основания микропипетки начинают распространяться волны деформации (см. рис. 4,б). В результате этого процесса протоплазма вблизи мембраны разделяется на гиалиновую и гранулярную части. Затем плотность гранулоплазмы возрастает, параллельно с этим происходит формирование гиалинового колпака и увеличение его объема.

Для описания второй фазы процесса – перемещения гиалинового колпака – существенно выделить три характерные области клеточной поверхности: область контакта с гиалиновой частью протоплазмы (колпак), область контакта с гранулоплазмой и область контакта с границей раздела гиалиновой и гранулярной частей. Как в области гиалинового колпака, так и в области контакта с гранулоплазмой материал клеточной поверхности, судя по форме этих частей СКМ, однороден, изотропен и имеет одинаковую толщину.

Область клеточной поверхности на границе раздела протоплазмы на гиалиновую и гранулярную части представляется наиболее важной для двигательного процесса: по ней распространяются волны деформации секундного периода, которые, как следует из полученных данных, отражают локальный золь-гель-переход, перемещающийся вдоль границы раздела гиалин – гранулоплазма. В приведенном примере цикл такого перемещения был двухминутным. Траектория циркуляции слегка смещалась, что вызвало смещение и качание гиалинового колпака, объем которого оставался постоянным. На рис. 4,в совмещены три последовательных изображения СКМ, показывающие перемещение колпака слева направо в течение 1 мин.

В третьей фазе процесса совершается переход желатинизированной и сокращенной протоплазмы в состояние золь. Обе части протоплазмы вновь смешиваются, и форма поверхности приближается к сферической (рис. 4,г). В случае, когда аналогичный процесс удалось наблюдать в части СКМ, втянутой в микропипетку, контакт гранулоплазмы с натянутой поверхностью СКМ внутри кончика вызвал быстрое перемещение протоплазмы, а затем всей СКМ внутрь микропипетки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Механическая фиксация СКМ на пипетке позволила получить хорошую модель амебодной локомоции. Выяснилось, что прикрепленные модели имеют более регулярный двигательный цикл

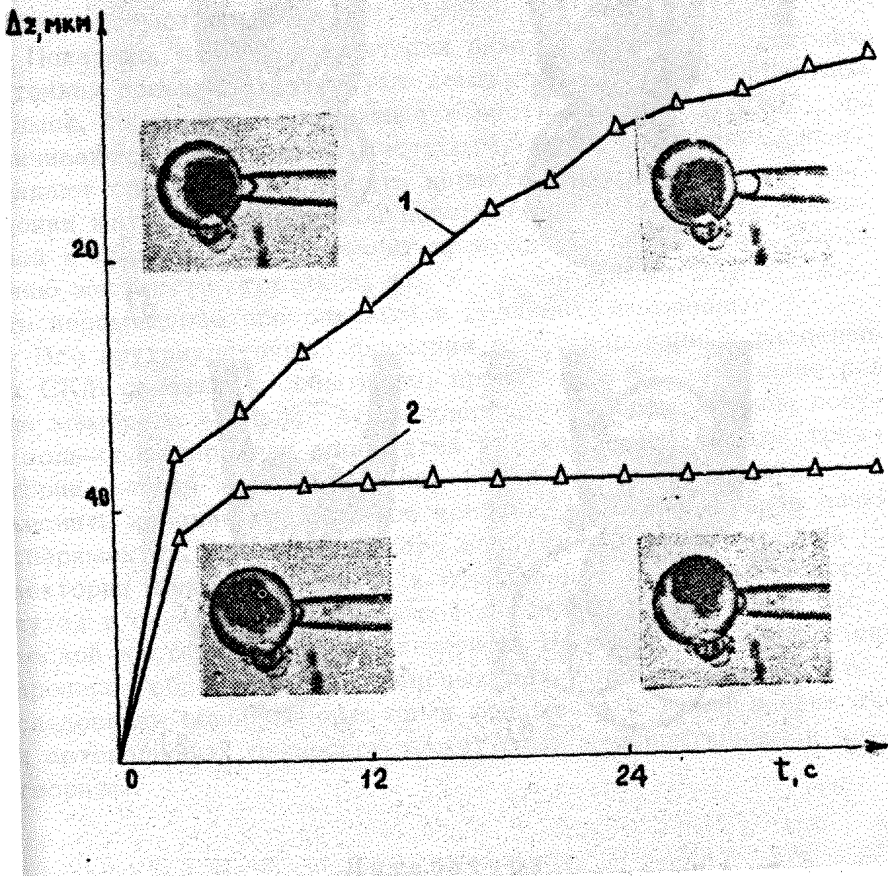


Рис. 3. Поведение материала втянутого участка поверхности СКМ в зависимости от положения гранулярного сгустка. $D_k = 87 \text{ мкм}$ – диаметр клетки, $d_n = 20 \text{ мкм}$ – длина втянутой части СКМ, интервал между втягиваниями 1 и 2 – 1,5 мин, $\Delta p = 36 \text{ Па}$

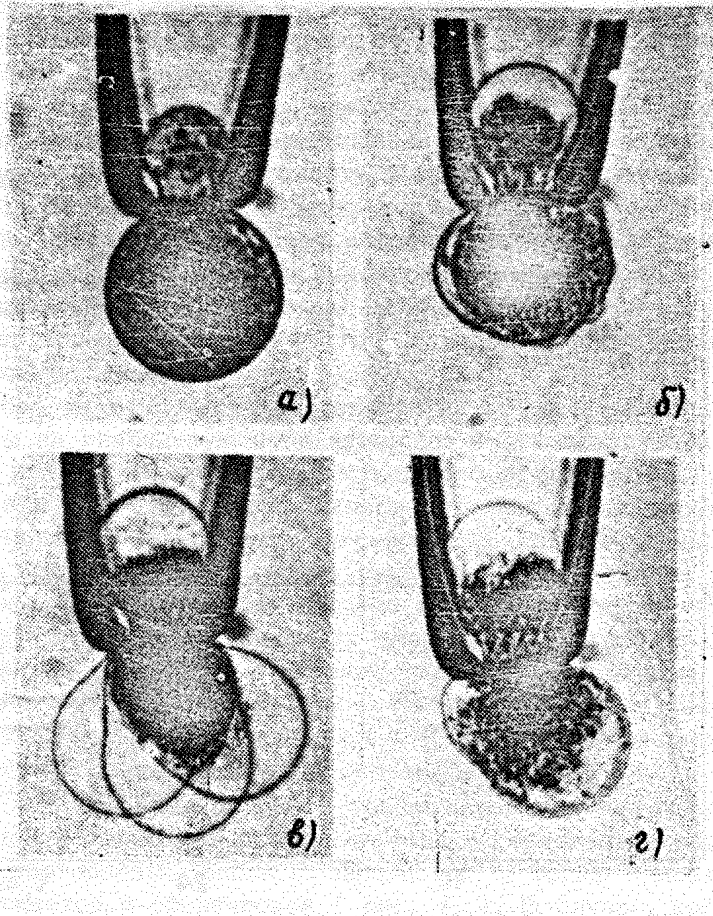


Рис. 4. Двигательная активность в СКМ, частично втянутой в микропипетку: *а* – однородное, изотропное состояние кортекса невтянутой части СКМ перед началом двигательной активности; *б* – волны деформации перед началом формирования глиинового колпака, период появления волн 1 – 3 с; *в* – изменение положения глиинового колпака (слева – направо) в течение 1 мин; *г* – смешивание гранулярной и глииновых частей протоплазмы СКМ. Интервалы между фото: *а* – *б* – 0,4 мин; *б* – *в* – 3,5 мин; *в* – *г* – 1,5 мин

по сравнению со свободно лежащими. Это позволяет предположить, что адгезия к субстрату и связанные с ней натяжения важны не только для собственно перемещения, но и для регуляции локомоторного цикла. Улучшение условий наблюдения при фиксации обеспечило возможность более детального анализа изменений структурного состояния в каждой из трех фаз, имитирующих локомоторный цикл.

Показано, что физиологически важные изменения состояния клеточной поверхности требуют контакта мембраны с гранулоплазмой. Изменения, возможные в чисто гиалиновых СКМ, ограничиваются увеличением жесткости, тогда как гранулярные обладают способностью менять характер деформационного поведения материала клеточной поверхности. Смешивание гиалиновой и гранулярной компонент протоплазмы приводит к уменьшению жесткости кортекса, что в случае клетки может вызвать перемещение протоплазмы в градиенте давления.

Все внутриклеточные движения в активированных разделенных СКМ связаны с событиями, происходящими на границе раздела мембрана – гиалин – гранулоплазма. Перемещением локуса золь–гель–перехода вдоль этой границы по замкнутой траектории, слегка меняющей положение в пространстве, можно объяснить качание гиалинового колпака, наблюдавшееся в наших экспериментах. Движение такого возбуждения по спиральной траектории должно приводить к образованию полусферического вздутия в случае раскручивающейся спирали и отделению сферической частицы при стягивающейся. Наличие волн деформации в процессе образования гиалиновых зон указывает на то, что исследование обнаруженных нами феноменов с точки зрения теории автоволновых процессов может быть перспективным и плодотворным.

Л и т е р а т у р а

- 1 Kuroda H, Kuroda R Origin of the membrane potential in plasmodial droplets of *Physarum polycephalum* // J Gen Physiol 1981 V 78 P. 637
- 2 Kukulies J, Stockem W Function of the microfilament system in living cell fragments of *Physarum polycephalum* as revealed by microinjection of fluorescent analogs // Cell Tissue Res 1985 V 242 P 323
- 3 Hatano S Specific effect of Ca^{2+} on movement of plasmodial fragment obtained by caffeine treatment // Exp Cell Res 1970 V 61 P 199
- 4 Kukulies J, Stockem W, Wohlfarth-Bottermann K E Caffeine-induced surface blebbing and budding in the acellular slime mold *Physarum polycephalum* // Z Naturforsch 1983 V 38 c P 589.

5. *Camp W. G.* A method of cultivating myxomycete plasmodia // Bull Torrey Bot Club 1936 V 63 P 205

6. *Терещенко В. А.* Клеточный эластиметр А с 1242517. Опубл. 7.07.86. Бюл. № 25.

7. *Isenberg G, Wohlfarth-Bottermann K E* Transformation of Cytoplasmic actin. Importance for the organization of the contractile gel reticulum and the contraction-relaxation cycle of Cytoplasmic Actomyosin // Cell Tiss Res 1976 V 173 P 495

8. *Терещенко В. А., Божкова В. П., Чайлахян Л. М.* Периодические изменения механических свойств материала поверхности бластомеров ранних зародышей морских ежей // Настоящий сборник С. 71.

9. *Терещенко В. А., Матвеева Н. Б.* Механические свойства поверхности сферических клеточных моделей // Медицинская биомеханика. Т. 1. Рига, 1986. С 365.

**ПЕРИОДИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ
МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МАТЕРИАЛА
ПОВЕРХНОСТИ БЛАСТОМЕРОВ
РАННИХ ЗАРОДЫШЕЙ МОРСКИХ ЕЖЕЙ**

В. А. Терещенко, В. П. Божкова, Л. М. Чайлахян

Преобразования формы клеточной поверхности в процессе делений дробления связывают с изменением механических свойств материала предсуществовавшей клеточной поверхности, с синтезом материала в новообразованной борозде деления и с адгезией поверхностей в контактных зонах [1, 2]. В нормальной среде (морская вода), согласно наблюдениям в растровом электронном микроскопе (РЭМ), клеточная поверхность яйца морского ежа, и соответственно наружная поверхность бластомеров, представляет собой композицию из плазматической мембраны и кортикального цитоскелета, с одной стороны, и комплекса микроворсинок (МВ) поверхности с гиалиновой пленкой (ГП), с другой стороны. Новообразованная поверхность борозд деления (контактных участков) не содержит ГП. Для того чтобы выявить роль различных структурных элементов в изменении механических свойств поверхности и в преобразовании формы бластомеров в процессе делений дробления, полезно сравнить такие преобразования у бластомеров в интактном зародыше и у изолированных бластомеров. Известно, что инкубация зародышей морских ежей *Scaphechinus mirabilis* в искусственной морской воде без добавления Ca^{++} и в присутствии 1 мМ ЭГГА (концентрация Ca^{++} $2,8 \cdot 10^{-7}$ М) приводит к дезагрегации бластомеров без подавления клеточных делений [3]. Как показали исследования бластомеров в РЭМ, в морской воде с низким содержанием Ca^{++} поверхности лишаются ГП и микроворсинки укорачиваются. У изолированных таким образом бластомеров

форма поверхности после завершения каждого последующего деления преобразуется из эллипсоида вращения в форму капли, лежащей на плоскости, которая затем округляется и переходит к цитотомии с повторением цикла изменения формы. Таким образом, на поверхности бластомеров можно наблюдать волны деформации с периодом, равным клеточному циклу. Представляет интерес оценить изменения механических параметров у изолированных бластомеров и их вклад в изменение формы клеток в разные фазы клеточного цикла.

Первые эксперименты по определению механических свойств клеточной поверхности интактных яйцеклеток морского ежа относятся к пятидесятым годам [2]; впоследствии были проведены более обстоятельные исследования на тех же объектах [4, 5]. При обработке результатов исходно полагалось, что клеточная поверхность состоит из однородного, изотропного, линейно-упругого материала. Ввиду возможной неоднородности структуры и свойств материала клеточной поверхности за счет зоны межбластомерных контактов использовались микропипетки с внутренним диаметром в 4–6 раз меньшим диаметра бластомера, что позволяло оценивать локальные свойства поверхности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

У зародышей морских ежей *S mirabilis* посредством встряхивания удаляли оболочки оплодотворения. Зародышей инкубировали в фильтрованной морской воде при 22–23⁰. Дезагрегацию бластомеров осуществляли при инкубации зародышей в искусственной морской воде [6] без Ca^{++} с 1 мМ ЭГТА ("Sigma"), начиная с цитотомии 1-го деления. Для РЭМ зародышей фиксировали в 2%-ном глутаральдегиде, разведенном на морской воде. Фиксированные и прикрепленные к стеклу зародыши и отдельные бластомеры дегидратировали в увеличивающихся концентрациях ацетона, после чего высушивали методом критической точки в аппарате Critical point dryer НСР-1 фирмы "Hitachi" (Япония) [1]. Оценку жесткости клеточной поверхности производили методом втягивания части клетки в микропипетку с использованием клеточного эластиметра [7]. Измерения в каждой серии проводили одной микропипеткой с внутренним диаметром 19–22 мкм. Относительное изменение площади клеточной поверхности внутри микропипетки вычисляли как

$$\lambda = \begin{cases} \left(\frac{x}{r_n}\right)^2 + 1, & \text{если } x < r_n, \\ \frac{2x}{r_n}, & \text{если } x > r_n, \end{cases}$$

а натяжение материала клеточной поверхности внутри микропипетки как

$$N_1 = N_2 = \begin{cases} \frac{\Delta p_n r_n}{2} \frac{r_n + x^2}{2r_n x}, & \text{если } x < r_n (1 + \operatorname{tg} \gamma), \\ \frac{\Delta p_n r_n}{2}, & \text{если } x \geq r_n (1 + \operatorname{tg} \gamma) \end{cases}$$

Здесь N_1, N_2 — натяжения вдоль меридиана и параллели соответственно; r_n — внутренний радиус микропипетки; x — длина части клетки втянутой в микропипетку; Δp_n — разность давлений в микропипетке; γ — угол конусности кончика микропипетки.

Механические свойства оценивали по величине коэффициента линейного растяжения поверхности K , определяемого из соотношения

$$N_1 - N_0 = K\lambda,$$

N_0 — начальное натяжение материала поверхности (см. [8]).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Жесткость (податливость) материала клеточной поверхности

На рис. 1 представлены результаты экспериментов по втягиванию поверхности blastomeres в микропипетку при перепаде давления в 30 Па во время конца первого, в течение второго и начала третьего клеточных циклов. Расчет показывает, что поскольку объем цитоплазмы blastomeres в клеточном цикле не менялся и диаметры blastomeres были равны 89,7 мкм на стадии двух blastomeres и 71,2 мкм на стадии четырех blastomeres, то для перепада давлений $\Delta p_n = 30$ Па натяжение материала поверхности внутри микропипетки будет $N_1 = 9,03 \times 10^{-5}$ Па м в случае двух blastomeres и $N_1 = 9,27 \cdot 10^{-5}$ Па м в случае четырех blastomeres. Характеристика материала поверх-

ности – коэффициент линейного растяжения K – для дробящихся бластомеров при этом менялся в широком диапазоне в зависимости от фазы клеточного цикла: $1,38 \cdot 10^{-5}$ Па м $\leftarrow K \leftarrow 7,16 \cdot 10^{-4}$ Па·м. Минимум податливости поверхности (максимум K) приходился на митоз, а максимум (минимум K) – на цитотомию и интерфазу клеточного цикла.

Ползучесть материала клеточной поверхности

Длительное удержание бластомера в микропипетке при постоянном давлении в ней, позволило установить параметры ползучести материала клеточной поверхности. На рис.2 представлен график установившейся ползучести на стадии двух бластомеров. Средняя скорость составила 0,65 мкм/с. Истинная скорость установившейся ползучести менялась от 0,33 до 1,5 мкм/с с периодом около 6 мин, что означает наличие минутных ритмов изменения механических параметров материала клеточной поверхности.

Вязкость материала клеточной поверхности

Для делящихся бластомеров, при наличии гиалинового слоя, характерно вязко-упругое восстановление формы клеточной поверхности. Этот параметр также меняется в клеточном цикле, однако отсутствие регистрирующей аппаратуры не позволило детально исследовать этот параметр материала клеточной поверхности. Для демонстрации вязко-упругого восстановления формы клеточной поверхности на стадии одного бластомера был сильно деформирован зародыш *S mirabilis*, который втягивали в микропипетку с цилиндрическим кончиком. После выталкивания из микропипетки форма клеточной поверхности полностью восстанавливалась (рис.3). Оказалось, что этот параметр может служить критерием отбора зародышей, которые будут нормально развиваться. У зародышей, которые по каким-либо причинам прекратили развитие, форма клеточной поверхности полностью не восстанавливалась. Остаточные эффекты деформирования наблюдали и после химического воздействия на зародыши на стадии двух бластомеров (обработка ингибитором белкового синтеза циклогексимином в концентрации 0,01 М в нормальной морской воде).

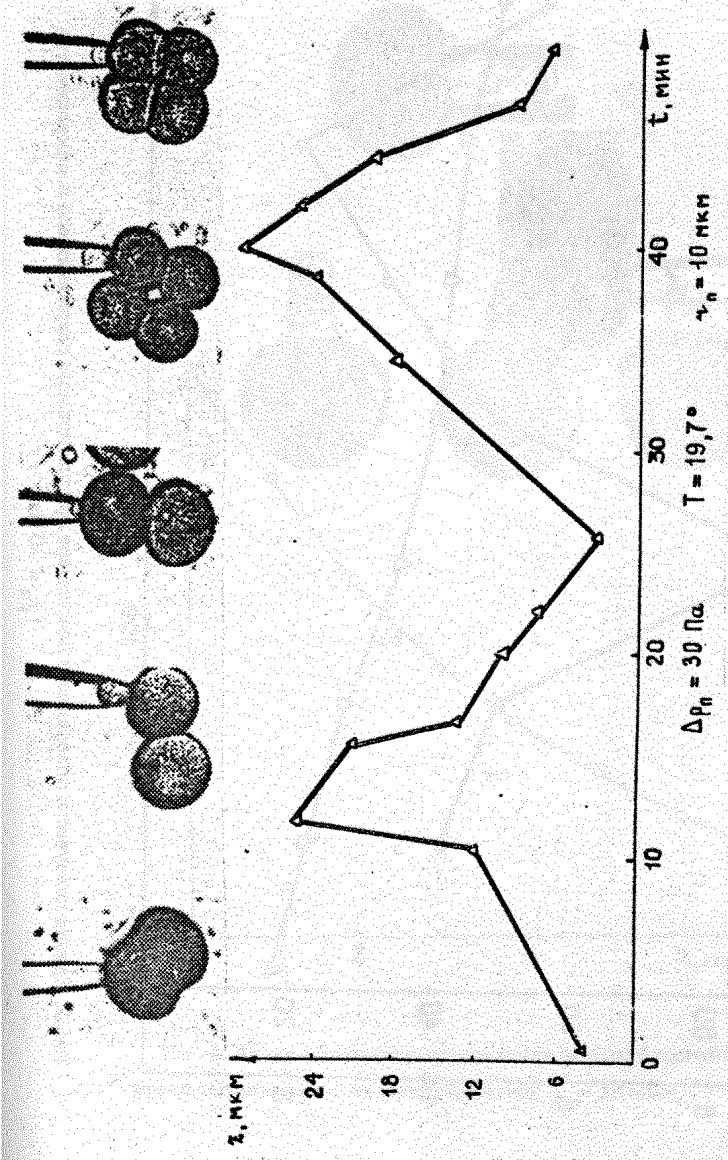


Рис. 1. Изменение податливости материала поверхности интактных зародышей *S. tritabilis* во время деления (дробления). По оси абсцисс — время после начала измерений, по оси ординат — длина вынужденного в пипетку участка поверхности; стадии зародышей на фотографиях соответствуют моментам измерений

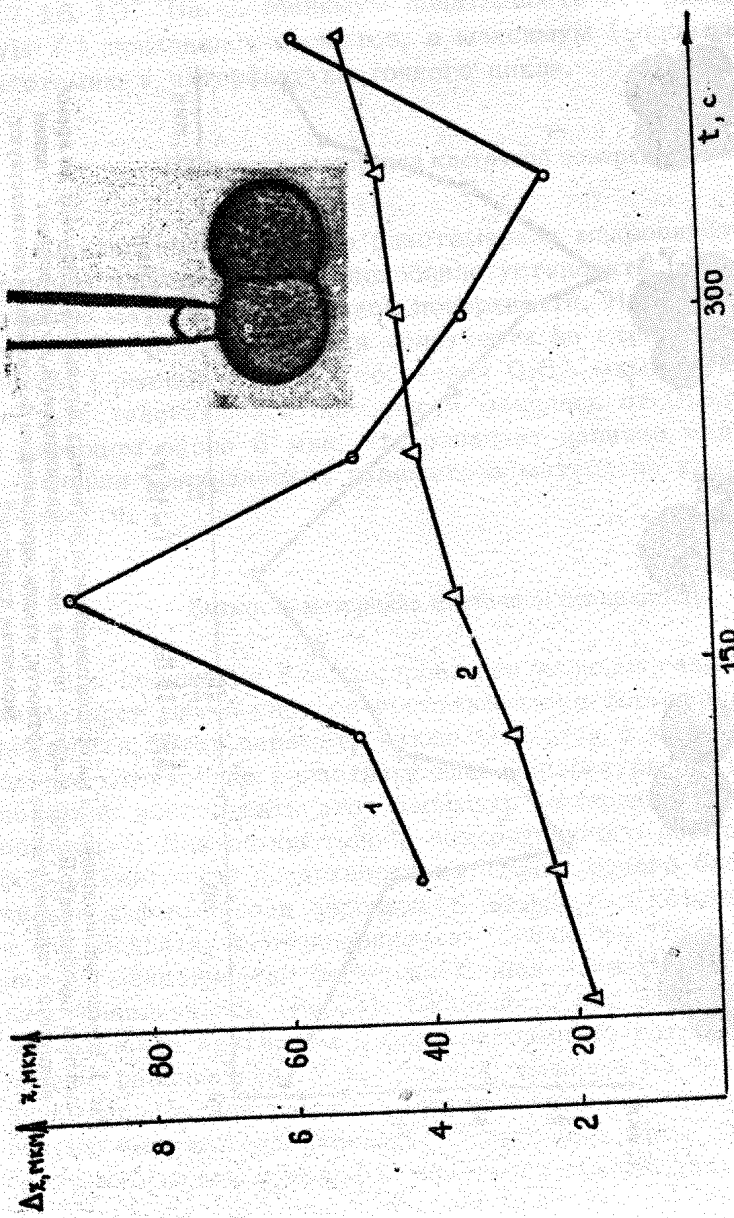


Рис. 2. Кривая ползучести поверхности бластомера при длительном удержании его в микропипетке ($p_n = 30 \text{ Па}$)

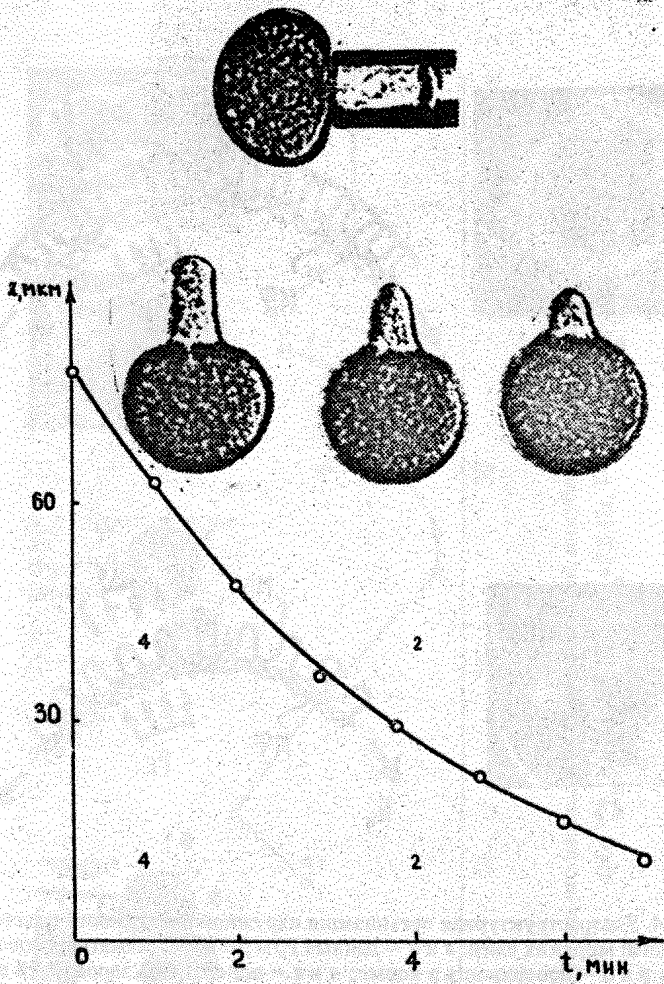


Рис. 3. Вязко-упругое восстановление формы blastomera после выталкивания из микропипетки; $\rho_n = 19 \mu\text{m}$, $T = 22^\circ\text{C}$

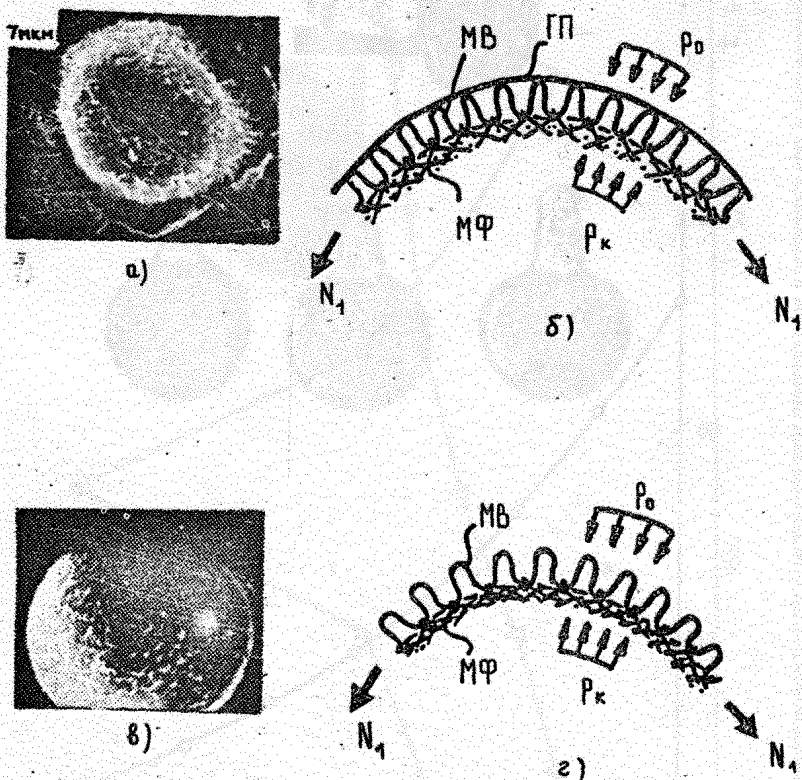


Рис. 4. Ультраструктурная организация наружной поверхности бластомеров зародышей морских ежей *a* и *в* – данные РЭМ; *б* и *г* – схематическое изображение; *a* и *б* – поверхность в норме; *в* и *г* – поверхность зародышей в среде с низким содержанием Cd^{2+} . Показаны микроворсинки наружной поверхности макромера, прикрепленные к гиалиновой пленке (*a*), *в* – гиалиновая пленка отсутствует. MB – микроворсинки; ГП – гиалиновая пленка; МФ – микрофиламенты кортекса; p_0 и p_k – давление в среде и клетке; N_1 – натяжение поверхности по меридиану

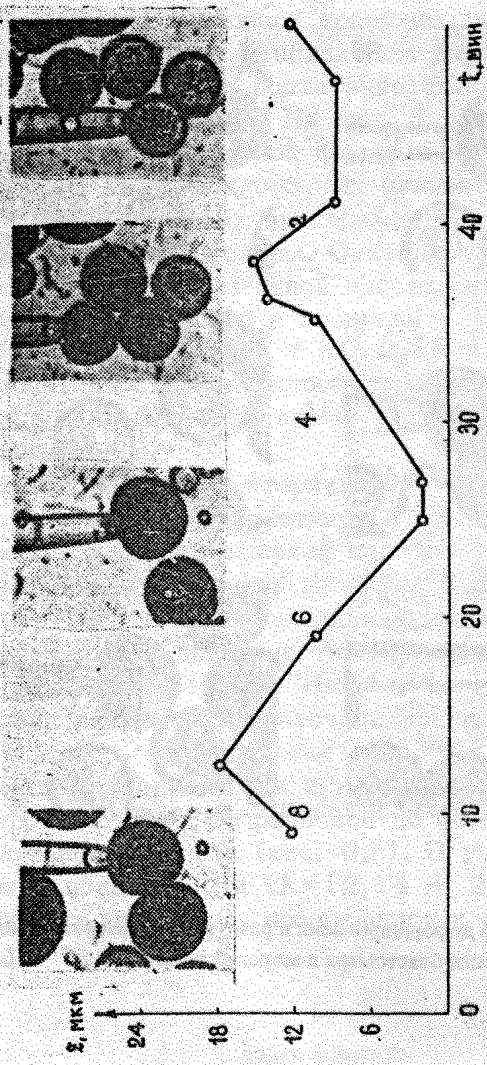


Рис. 5. То же, что на рис. 1, но для зародышей, инкубируемых в присутствии 1 мМ ЭГТА
 $([\text{Ca}^{++}]_n = 2,8 \cdot 10^{-7} \text{ M})$; $\Delta p_n = 7,5 \text{ Па}$, $T = 21^\circ \text{C}$, $n = 10 \text{ мкм}$

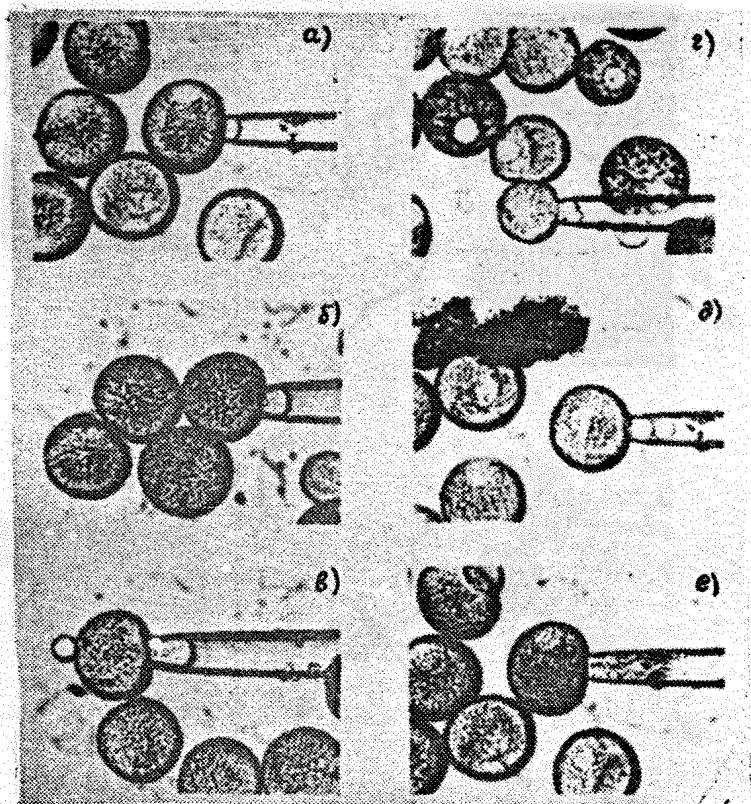


Рис. 6. Характер деформирования и разрушения материалов клеточной поверхности blastomera в морской воде с $2,8 \cdot 10^{-7} \text{ M Ca}^{++}$

Механические свойства материала поверхности бластомеров без гиалинового слоя

В присутствии 1 мМ ЭГТА ($[Ca^{++}]_n = 2,8 \cdot 10^{-7}$ М) поверхность бластомеров лишалась гиалинового слоя (рис. 4). В таком виде материал клеточной поверхности оказался значительно более податливым, чем в интактном зародыше. Для втягивания клетки в микропипетку достаточно было использовать разность давления в 10–15 Па. На рис. 5 представлены результаты втягивания части клеточной поверхности в микропипетку во время первого и второго клеточных циклов у обработанных зародышей в тех же условиях эксперимента, что и для зародышей с интактным гиалиновым слоем. Оказалось, что коэффициент линейного расширения K клеточной поверхности для двух и четырех бластомеров варьировал в пределах

$$0,407 \cdot 10^{-5} \text{ Па} \cdot \text{м} \leq K \leq 2,14 \cdot 10^{-5} \text{ Па} \cdot \text{м}.$$

При этом податливость поверхности повышалась после начала цитотомии и уменьшалась во время митоза, как и в случае интактных бластомеров.

Критерием состояния материала клеточной поверхности являются длина и форма мениска втянутой в микропипетку части бластомера. В состоянии высокой податливости часть бластомера внутри микропипетки имела гладкую, близкую к сфере форму (рис. 6,б,в), что указывает на однородность и изотропность механических свойств поверхности. При минимальных значениях $K = (0,407 - 0,604) \cdot 10^{-5}$ Па·м и при увеличении λ около 3,5 наблюдали разрушение клеточной поверхности в форме отрыва капель внутрь микропипетки (рис. 6,д). Митоз сопровождался снижением податливости и изменением формы мениска внутри микропипетки от сферической до формы с изломами и локальными выпячиваниями (рис. 6,г). В установившемся состоянии низкой податливости ($K = (2,14 - 2,55) \cdot 10^{-5}$ Па·м), накануне цитотомии, мениск возвращался к сферической форме (рис. 6,е).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги исследованию структурной основы изменений механических свойств поверхности зародышей морских ежей в клеточном цикле, можно сказать следующее. Экстраклеточный

матрикс поверхности яйца (ГП) вносит существенный вклад в жесткостные параметры клеточной поверхности, образуя вместе с МВ структурный комплекс – гиалиновый слой, увеличивающий изгибную жесткость:

$$D = \frac{E h^3}{12(1-\mu^2)}, \text{ где}$$

E – модуль упругости; μ – коэффициент Пуассона; h – толщина поверхности.

Жесткость гиалинового слоя поверхности существенна для морфогенеза как зародыша в целом, так и отдельных его blastомеров [1]. С другой стороны, периодические изменения жесткости, характерные для дробления, сохраняются и при удалении гиалинового слоя (опыты с ЭГТА). За изменение податливости (обратной величины жесткости поверхности) ответственные процессы реорганизации подмембранного слоя микрофиламентов, полимеризация и деполимеризация которых выявляется ультраструктурными методами [9].

При тестировании свойств клеточной поверхности методом эластиметра реорганизация кортикального слоя поверхности выявлялась также по изменению характера деформирования и разрыва напряженного участка поверхности.

Изменение жесткости поверхности – одно из многих периодических изменений биохимических, биофизических и физиологических параметров, сопровождающих и определяющих движение клетки по клеточному циклу (см. [6]). Различные периодические процессы, связанные с клеточным циклом (и при- мембранные, и ядерные), подчинены единому генератору ритма [11]. Обнаружено, что при экспериментальных изменениях периода клеточного цикла фазы ядерных изменений и изменений жесткости поверхности остаются строго согласованными друг с другом. По-видимому, основная часть системы, обеспечивающей параметры ритмического процесса, локализована не в кортикальном слое клетки, а в ее эндоплазме [12]. Периодические изменения состояния клеточной поверхности отражают подготовку клетки к цитотомии.

Л и т е р а т у р а

1. Божкова В. П., Харитон В. Ю., Чайлахян Л. М. Связь формообразовательного процесса с межклеточными взаимодействиями у ранних зародышей морских ежей // Онтогенез 1984 Т. 15, № 2. С. 177.

- 2 *Mitchison J., Swann M.* The mechanical properties of the cell surface. the sea urchin egg from fertilization to cleavage // *J. Exptl Biol* 1955 V 32 P 734
- 3 *Божкова В П., Исаева В В* Нарушение межклеточных взаимодействий у зародышей морского ежа додецилсульфатом натрия // *Онтогенез* 1984. Т. 15, № 5. С 465
- 4 *Hiramoto Y.* Mechanical properties of the surface of the sea urchin egg at fertilization and during cleavage // *Exptl Cell Res.* 1974 V 89 P 320.
- 5 *Yoneda M., Ikeda M., Wachitani S.* Periodic change in the tension at the surface at activated non-nucleate fragments of sea urchin eggs // *Develop. Growth, Differ* 1978 V 20 P 329
- 6 *Бузников Г. А., Подмарев В К.* Морские ежи *Strongylocentrotus drobachien-sis*, *S. nudus*, *S. intermedius* // *Объекты биологии развития* М Наука, 1975 С 188
- 7 *Терещенко В А* Клеточный эластиметр А. с. 1242517. Оpubл. 7.07 86. Бюл № 25
- 8 *Ивенец И., Скейлак Р.* Механика и термодинамика биологических мембран М Мир, 1982.
- 9 *Usui V., Yoneda M.* Ultrastructural basis of the tension increase in sea urchin eggs prior to cytokinesis // *Develop. Growth, Differ* 1982 V 24, N 5 P 453
- 10 *Рогг Н Н* Клеточные циклы в раннем эмбриогенезе животных М Наука, 1987
- 11 *Божкова В П* Клеточная поверхность и межклеточные контакты в раннем эмбриональном развитии Автореф дис . д-ра биол наук / ИБР АН СССР М, 1987
- 12 *Shinagawa A* Localization of the factors producing the periodic activities responsible for synchronous cleavage in *Xenopus laevis* // *J Embryol. Exptl Morphol* 1985 V 85, N 1 P 33

МОЗАИЧНОСТЬ СТРУКТУРЫ КЛЕТКИ ПО ВЕЛИЧИНЕ рН

Л. Л. Литинская, Т. А. Оглоблина

Исследования последних лет опровергли существовавшую ранее точку зрения о постоянстве внутриклеточного рН. Так, хотя для большинства клеток животного происхождения рН цитоплазмы в среднем составляет 7,0, было показано, что реальная вариабельность клеток по данному параметру достигает 1,0 ед. рН [1,2].

В данной статье приведены результаты наших экспериментов по исследованию распределения величины рН в цитоплазме и лизосомах культивируемых клеток. Отметим, что благодаря совершенствованию методов прижизненного определения внутриклеточного рН [3,4] удалось выявить значительную вариабельность величины рН как в одноименных компартментах индивидуальной клетки, так и в отдельном компартменте во времени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования были использованы монослойные перевиваемые культуры почки эмбриона свиньи СПЭВ, фибробластов китайского хомячка СНС и невриномы гассерова узла крысы ИГУК-1. Методики культивирования этих клеток подробно описаны в ряде работ [1,5]. В опыте использовали клетки в логарифмической и стационарной фазах роста. Величину рН лизосом измеряли путем их цитоспектрофотометрии в двух длинах волн при окраске нейтральным красным [3]. В случае окраски цитоплазмы этот же метод был использован для измерения рН в различных ее участ-

ках. Величину pH цитоплазмы определяли также с помощью флуоресцеиндиацетата, гидролизующегося внутри клетки до флуоресценна, спектр свечения которого зависит от pH [4].

Методика приготовления препаратов и порядок измерения при регистрации величины pH подробно описаны в работах [1, 6, 7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пространственно-временная гетерогенность цитоплазмы культивируемых клеток по величине pH

На рис. 1 приведены распределения клеток СИС в логарифмической и стационарной фазах роста по величине pH , которые иллюстрируют значительную вариабельность отдельных клеток в популяции по данному параметру. Средние значения pH для клеток СПЭВ при измерении двумя описанными методами оказались одинаковыми и для клеток в логарифмической фазе равными $6,97 \pm 0,04$ и $6,94 \pm 0,001$ ед. (см. таблицу). Для клеток НГУК-1 величина pH была несколько ниже — $6,86$ ед. При выходе клеток в стационарную фазу роста наблюдалось выраженное снижение внутриклеточного pH : для

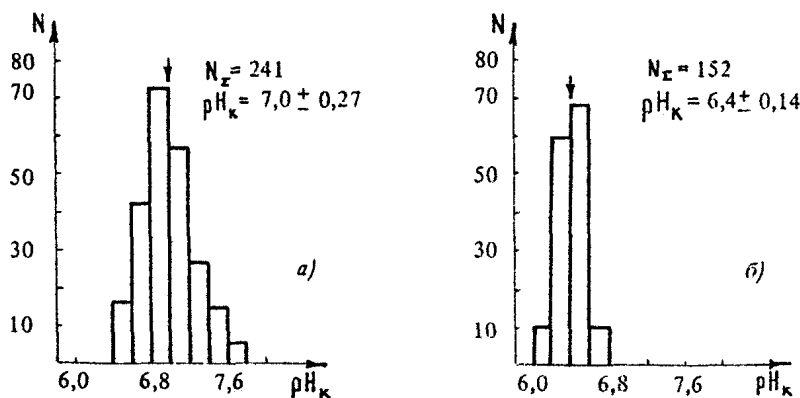


Рис. 1. Распределение клеток СИС по величине pH для логарифмической (а) и стационарной (б) фаз роста. По оси ординат — число клеток, по оси абсцисс — единицы pH . Стрелками отмечены средние значения pH (pH_k) для каждой из гистограмм.

**Вариабельность рН в цитоплазме и лизосомах
в пределах одной клетки культуры СПЭВ**

Объект		\overline{pH}	$\overline{\Delta pH}$	ΔpH макс (мин)	Кол-во измеренных объектов
Цитоплазма	*	6,94 ± 0,001	0,22	0,33 (0,00)	177
	**	6,97 ± 0,04	0,20	0,53 (0,00)	71
Лизосомы	*	6,01 ± 0,02	0,36	0,91 (0,00)	329
Градиент рН между цитоплазмой и лизосомами		-	0,68	1,24 (0,26)	172

Примечание * — измерение с помощью нейтрального красного;
 ** — измерение с помощью флуоресцеиндиацетата;
 $\overline{\Delta pH}$ — средняя величина разности рН между отдельными участками цитоплазмы (или лизосомами) в одной клетке, усреднение проводится по всем измеренным клеткам

клеток СНС и СПЭВ рН снижался до 6,4±0,14. Для индивидуальных клеток СПЭВ и СНС в разных участках цитоплазмы были обнаружены различные значения рН. Полученные результаты схематически представлены на рис. 2. Различие в величине рН между отдельными участками цитоплазмы в среднем составляло 0,21 ед. Характерно, что у поляризованного фибробласта величина рН распластанного края была несколько выше, чем острого (рис. 3).

Исследование динамики рН цитоплазмы культивируемых клеток показало, что со времени эта величина изменяется. Так, околочасовые изменения величины рН с размахом порядка 0,4 ед. и периодом 20-30 мин были обнаружены как в индивидуальных клетках, так и в клетках серии последовательно измеренных препаратов (рис. 4).

Кроме того, было обнаружено, что внутриклеточный рН

* Околочасовые ритмы обнаружены в разных типах клеток и характерны для различных внутриклеточных параметров — размеров клеток и органеллов, скорости синтеза белка, активности ферментов, характеристик мембран и пр. [8, 9]

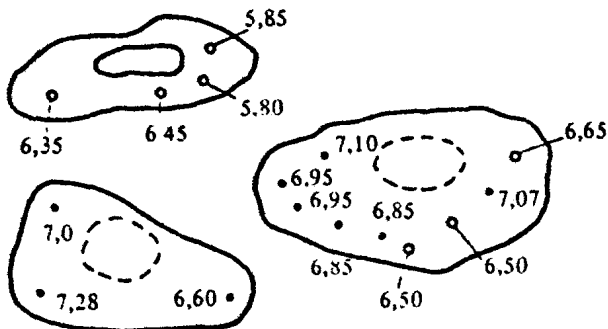


Рис. 2. Схематическое отображение распределения pH по цитоплазме (••) и лизосомам (◉◉) для нескольких клеток СПЭВ

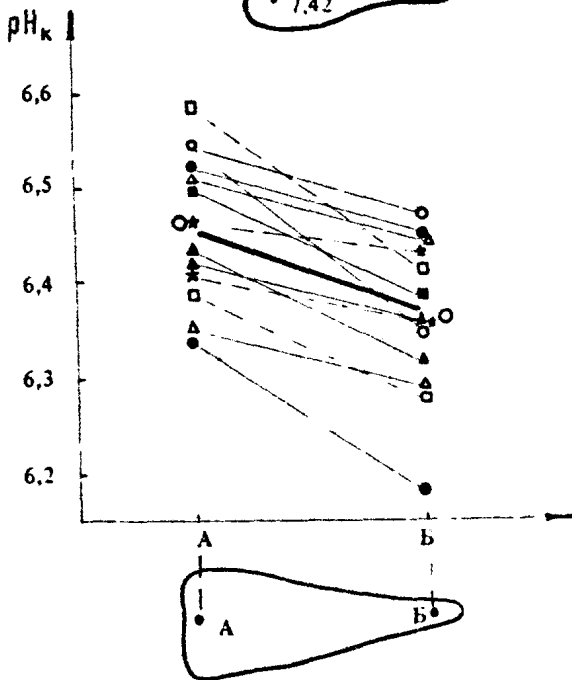
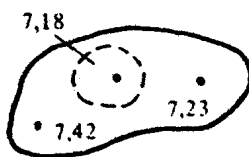
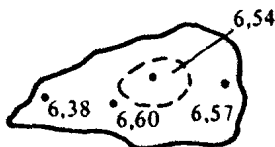


Рис. 3. Вариации pH между концами поляризованного фибробласта китайского хомячка

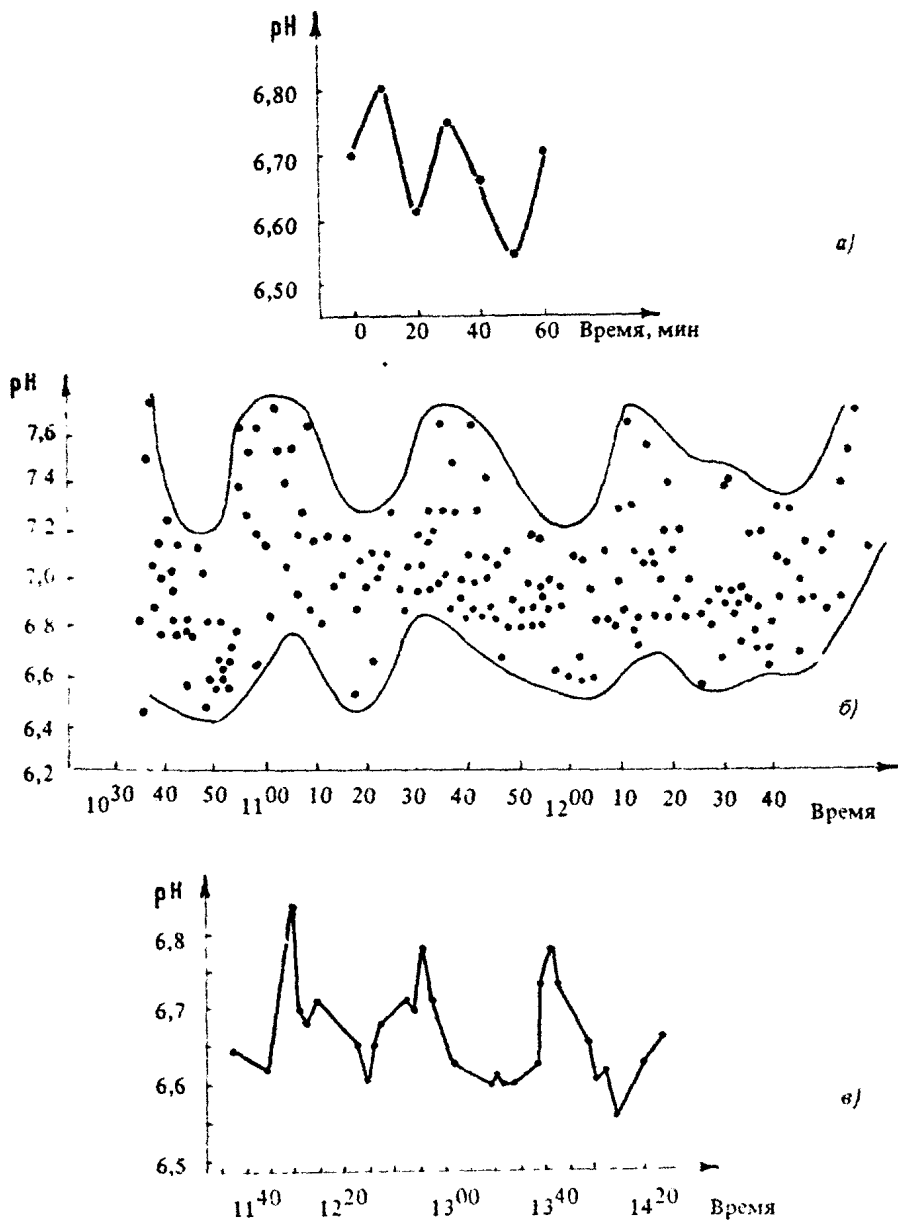


Рис 4. Динамика pH в одной клетке СПЭВ (а) и для серии препаратов с клетками СНС (б) и ИГЖК I (в). Каждая точка соответствует значению pH одной клетки (б), среднему из каждых последовательно измеренных пяти клеток (в).

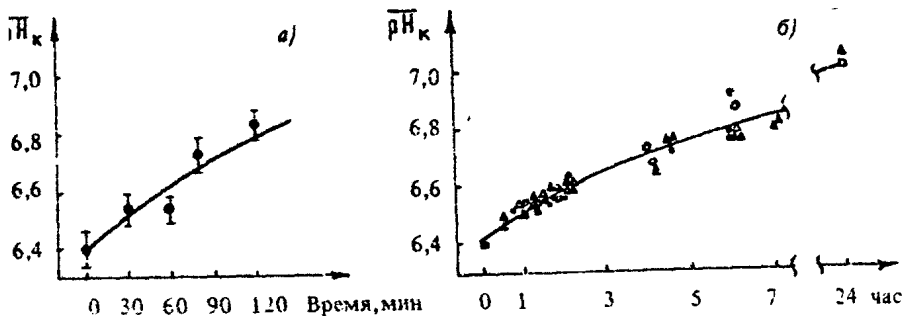


Рис. 5. Динамика внутриклеточного рН после посева клеток СПЗВ (а) и СПС (б)

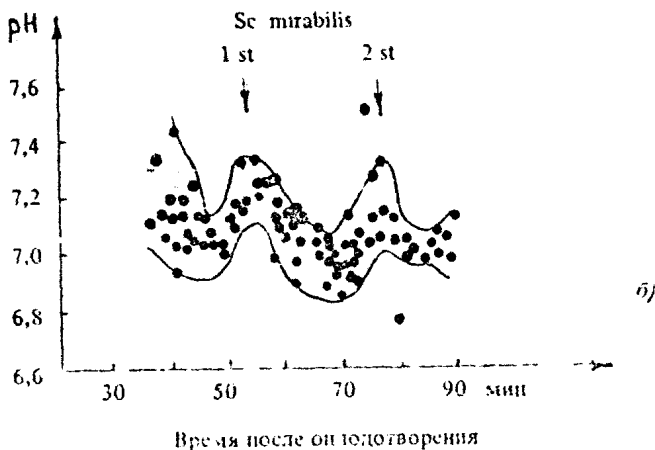
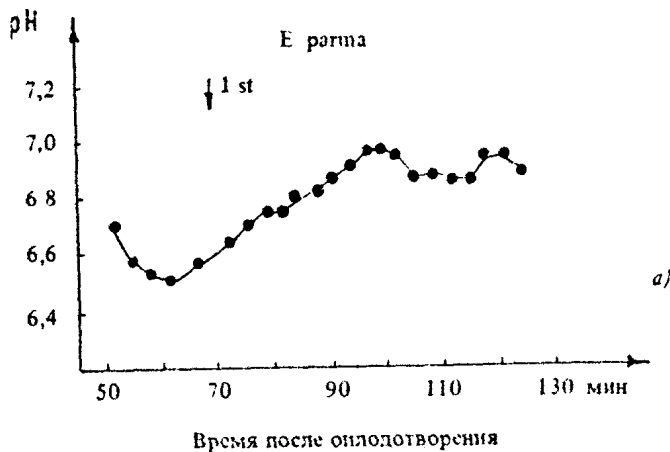


Рис. 6. Динамика внутриклеточного рН в эмбрионах морских ежей *E. parva* (а) и *Sc. mirabilis* (б) а - динамика одного blastомера, б - статистическая оценка рН в последовательно расположенных и сгруппированных blastомерах

изменился в процессе культивирования клеток [1]. Динамика рН в первые часы после посева показана на рис. 5. Визуальное наблюдение клеток, нагруженных флуоресцентном, выявило в них небольшие участки, светящиеся ярче остальной части цитоплазмы. Величина рН в этих участках составляла 7,0-7,2 ед. при среднем значении рН цитоплазмы на этих сроках культивирования 6,51±0,03 ед. Не исключено, что эти области соответствуют местам локального прикрепления клеток к стеклу.

Таким образом, полученные экспериментальные данные свидетельствуют о значительной гетерогенности цитоплазмы культивируемых клеток по величине рН, причем картина распределения рН по клетке во времени изменяется.

Отметим, что аналогичные данные были получены нами при исследовании и других типов клеток. Например, в эмбрионах выюна величина рН наружного края бластомера была в среднем на 0,45 ед. выше, чем у прилегающего к желтку внутреннего края. В эмбрионах морских ежей пространственной гетерогенности бластомеров по рН не было обнаружено. Однако временная динамика рН в ходе делений дробления (рис. 6) была выявлена у всех исследованных нами видов морских ежей: *E. parma*, *St. nudus*, *Sc. mirabilis* [6].

Пространственно-временная гетерогенность лизосом культивируемых клеток по величине рН

На рис. 7 приведено распределение лизосом клеток культуры СПЭВ по величине рН. Видно, что вариабельность в популяции лизосом *in situ* достигает 2,5 ед. рН. Схематически несколько вариантов соотношения рН в лизосомах одной клетки показано на рис. 2. Максимально зарегистрированное нами различие в величине рН между лизосомами одной клетки достигало 0,91 ед., составляя в среднем 0,36 (см. таблицу). Характерной оказалась зависимость рН лизосом от их размера (см. рис. 7).

Величина внутрилизосомного рН во времени изменялась с окологасовым периодом, причем размах колебаний был больше в более кислых лизосомах (см. рис. 7).

Пространственно-временная вариабельность лизосом и цитоплазмы культивируемых клеток по величине рН приводит к соответствующему изменению градиента рН между данными структурами. Среднее значение градиента равно 0,68 ед.

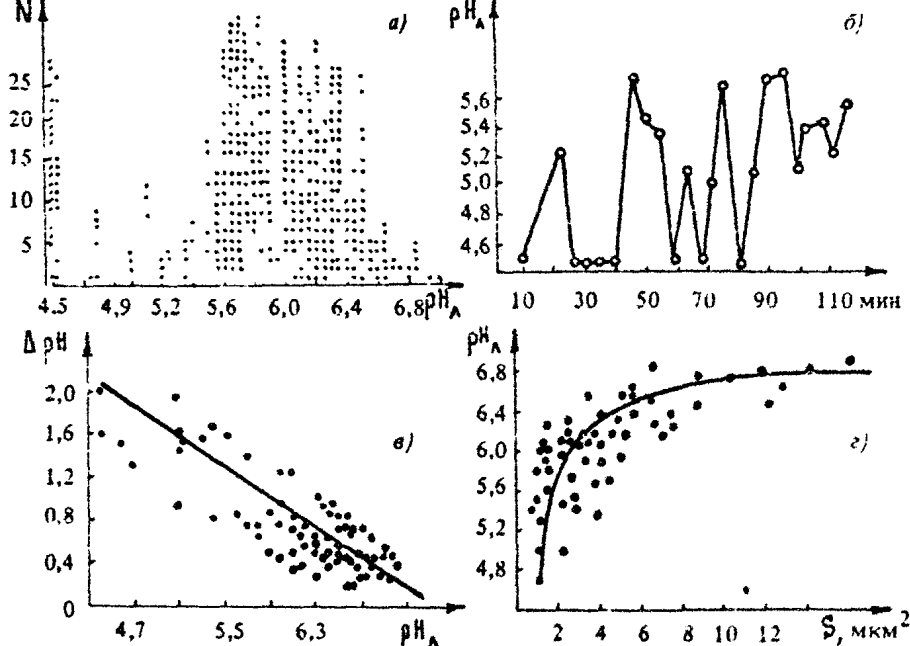


Рис. 7. Распределение лизосом клеток СПЭВ по величине pH (а), динамика pH в отдельной лизосоме (б), зависимость размаха колебаний pH от среднего pH в лизосоме (в) и зависимость среднего pH от размера лизосом (г)

максимально измеренное — 1,24 ед. pH (см. таблицу). Поскольку накопление в отдельных внутриклеточных структурах соединений типа слабых электролитов является функцией градиента pH [10], можно ожидать, что мозаичность структуры клетки по величине pH будет сопровождаться изменением в ней концентрации разных низкомолекулярных соединений, в том числе необходимых для клетки субстратов [11]. Это может обеспечить управление скоростями различных внутриклеточных процессов как за счет создания необходимой субстратной обеспеченности, так и путем неспецифического ингибирования активности макромолекул при адсорбции на них низкомолекулярных органических соединений [12]. С этой точки зрения можно предположить, что выявленная нами сезонная динамика pH в цитоплазме и лизосомах культивируемых клеток (рис. 8) объясняет и сезонный характер реактивности клеток [13].

Отметим, что при различных воздействиях величина градиента pH между отдельными внутриклеточными компармен-

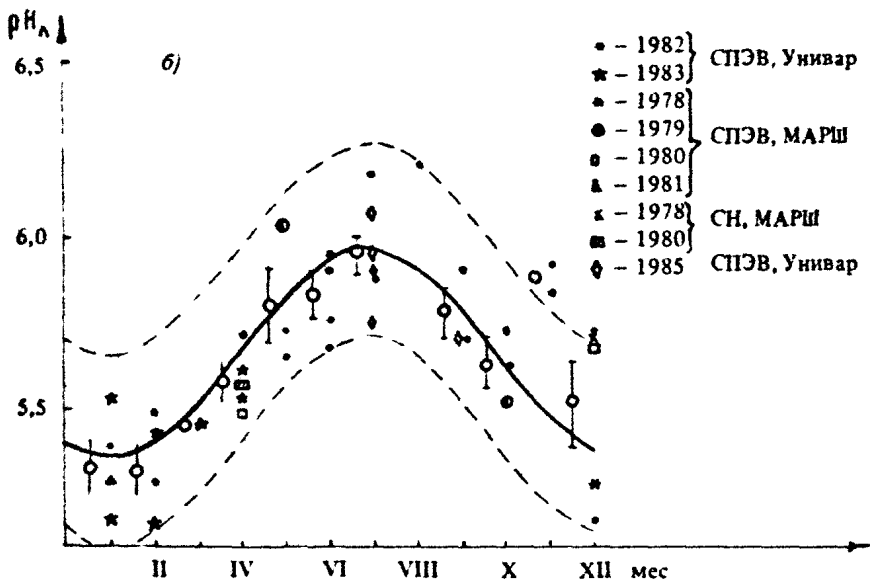
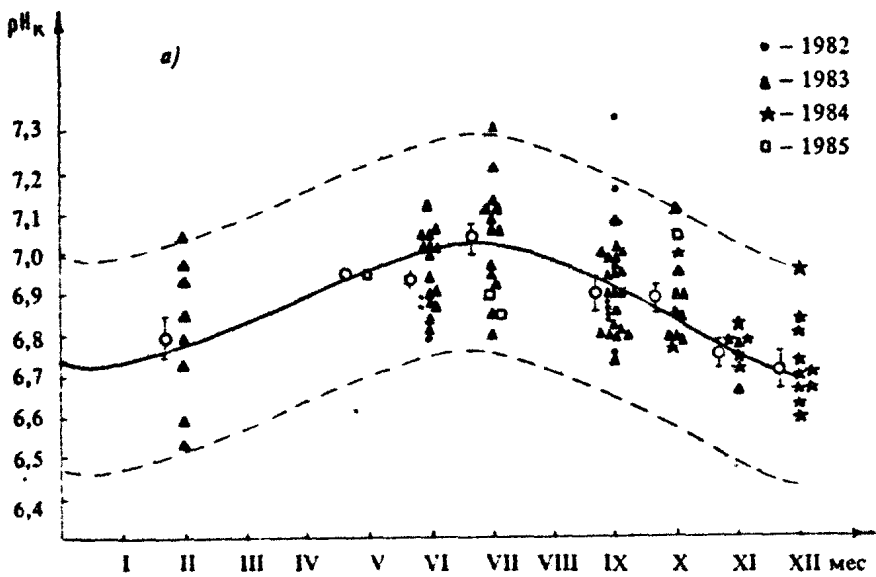


Рис. 8. Сезонная динамика pH в цитоплазме (а) и лизосомах (б) клеток культуры СПЭВ

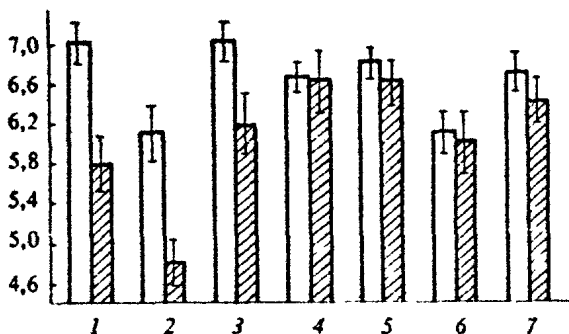


Рис. 9. Величины pH в цитоплазме (пустые столбики) и лизосомах (заштрихованные столбики) клеток СПЗВ в норме при окраске 0,01 %-ным нейтральным красным (1) и при различных воздействиях буферы 4,0 (2) и 7,1 (3) ед. pH, $1 \cdot 10^{-3}$ М монооацетата (4), $4 \cdot 10^{-4}$ М протонофора 2, 4-динитрофенола (5), $2 \cdot 10^{-5}$ М протонофора карбонилцианидтрихлорфенил гидразона в буфере 5,60 ед. (6), 0,1 % нейтрального красного (7). Вертикальными линиями отмечены ошибки определения средних значений.

тами уменьшается (рис. 9), что приводит к "расплыванию" низкомолекулярных соединений по клетке, соответственно к снижению активности внутриклеточных процессов и обеспечивается тем самым весь комплекс ответов клетки, получивший название ее неспецифической реакции [7].

К сожалению, в настоящее время нет методов измерения pH в индивидуальных митохондриях *in situ*, поэтому оценить степень гетерогенности этих органоидов по величине pH и значения градиентов pH между цитоплазмой и митохондриями пока не представляется возможным. Тем не менее полученные при исследовании суспензий митохондрий данные о колебаниях потоков ионов, в том числе и ионов водорода [14], позволяют предположить, что подобная же динамика может сохраниться в митохондриях и при их функционировании в интактной клетке (см. в наст. сборнике статью Э.Л. Холмухамедова "Образование диссипативных структур в суспензии изолированных митохондрий").

Таким образом, экспериментально обнаружена значительная вариабельность величины pH в лизосомах и цитоплазме культивируемых клеток, причем показано, что картина распределения pH по клетке все время изменяется, создавая в каждый момент времени неповторимый узор "мозаики из протонов", что может обеспечить динамическую регуляцию раз-

личных внутриклеточных процессов, идущих в разных компартаментах клетки с разными фазовыми и частотными характеристиками [3,11,13,15].

Образование динамической мозаики клетки по величине рН может быть результатом независимых автоколебаний концентрации водородных ионов в отдельных внутриклеточных компартаментах [16], взаимодействующих через общую гиа-лоплазму.

Литература

1 Литинская Л. Л., Векслер А. М., Иванова Н. Л., Лейкина М. И. Изменение внутриклеточного рН в процессе культивирования клеток // Вестн Моск ун-та Сер Биология 1987 № 3 С. 36

2 Valet G., Rathach A., Moroder L., Wunsch E., Ruchenstrom-Bauer G. Fast intracellular рН determination in single cells by flow-cytometry // Naturwissen Springer-verlag. 1981 V 68 P 265

3 Литинская Л. Л., Оглоблина Т. А., Векслер А. М. и др. Динамика рН в лизосомах и цитоплазме клеток культуры тканей при прижизненном измерении с помощью индикаторного красителя нейтрального красного // Цитология 1982 Т 24, № 10 С 1215

4 Литинская Л. Л., Векслер А. М., Иконникова Н. И. и др. Микроскопический вариант прижизненной рН-метрии индивидуальных клеток с использованием флуоресцендиачетата Дея в ВИНТИ 19 07 84 № 5267 26 с

5 Кондакова Л. И., Полякова Г. П., Халанский А. С. Новая клеточная линия опухоли Гассерова ула крысы НГУК-1 // Актуальные вопросы современной гистопатологии Мат конф М., 1984 С 71

6 Божкова В. П., Литинская Л. Л., Сидорова В. Ю. и др. Изменение внутриклеточного рН в клеточном цикле зародышей морских ежей в период делений дробления // Онтогенез 1987 Т 18, № 2 С 134

7 Носонов Д. Н., Александров В. Я. Реакция живого вещества на внешние воздействия М., Л. Изд-во АН СССР, 1940

8 Литинская Л. Л. Околочасовые ритмы в клетках эукариот Дея в ВИНТИ 18.11 86 № 7844 43 с

9 Brodsky V. Ja. Protein synthesis rhythm // J theor biol 1975 V 55, N 1 P 167

10 Roos A. Boron W. F. Intracellular рН // Physiol Rev 1981 V 61, N 2 P 296

11 Литинская Л. Л., Векслер А. М., Нечаева Н. В. и др. Влияние изменения в среде и цитоплазме культивируемых клеток на ритм синтеза белка // Цитология 1987 Т 29, № 8 С 917

12 Эйдуc Л. X. Неспецифическая реакция клеток и радиочувствительность. М. Атомиздат, 1977

13 Векслер А. М., Литинская Л. Л., Оглоблина Т. А., Эйдуc Л. X. Сезонные изменения некоторых параметров культивируемых клеток // 3-я Всесоюз. конф по хронобиологии, хронопатологии, хронофармакологии и хрономедицине Тез докл Уфа, 1985 Т 1 С 160

14 Холмухамедов Э. Л., Зинченко В. П., Евтодиченко Ю. В. Автоколебания потоков ионов и редокс-состояния дыхательной цепи в митохондриях // Биофизика 1980 Т 25, № 1 С 124

15 Оглоблина Т. А., Литинская Л. Л. Внутрилизосомный рН и жизнеспособность культивируемых клеток в условиях инкубации при комнатной температуре // Вестн. Моск ун та. Сер. Биология 1987 № 2 С. 54

16 Васильев В. А., Литинская Л. Л., Адиллова З. А. Возможная роль неспецифического ингибирования водородной помпы в возникновении околочасовой ритмики // 1-я Всесоюз конф по хронобиологии и хронопатологии. Тез докл М., 1981 С 57

ВОПРОСЫ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ДИНАМИЧЕСКИХ СТРУКТУР В АКТИВНЫХ СРЕДАХ

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕЖИМОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АВТОВОЛН И АВТОСТРУКТУР В НЕЙРОПОДОБНЫХ СРЕДАХ

А. В. Мастеров, М. И. Рабинович, В. Н. Толков, В. Г. Яхно

ВВЕДЕНИЕ

Исследование нелинейной динамики однородных нейронных сетей привлекает внимание специалистов в первую очередь в связи с необходимостью описания сложных "картин" из структур возбуждения в нервных тканях [1 - 8], а также в связи с использованием данных о механизмах работы реальных нейронных сетей для создания искусственных нейроподобных сред, перспективных для обработки информации [9 - 15]. Среди известных примеров "мозаик" возбуждения в нервных тканях, зарегистрированных микроэлектродным [1 - 4] или тепловизионным [5 - 7] методами, качественному описанию поддаются лишь "простейшие" режимы коллективной активности: волны эпилептиформной активности [1, 4], волны распространяющейся депрессии (РД) [2, 6] и некоторые другие импульсные процессы. В то же время ряд данных о взаимодействии областей коллективной активности нейронов не удается объяснить на основе традиционных представлений об автоволнах в рамках двухкомпонентных диффузионных моделей [2, 6, 7]. Например, остается невыясненным механизм образования локального очага активности при столкновении волн РД в коре головного мозга [7, 8]. Из многих экспериментов известно, что нейронные ансамбли в первичных слоях обработки зрительных сигналов представляют собой универсальную среду, осуществляющую функцию детектирования первичных признаков изображений. Каким образом и что необходимо учесть в фено-

менологических моделях нейроподобных сред для возможного описания этих экспериментальных фактов? Один из путей модификации традиционных моделей возбудимых сред связан с учетом нелокальной пространственной связи между активными элементами среды. Изучение подобных сред стимулируется и теоретическими и прикладными задачами. В частности, интересно, появятся ли в таких средах новые стационарные структуры? Как будут они взаимодействовать друг с другом? Естественно также попытаться использовать особенности нестационарных процессов в таких средах для эффективного преобразования изображений при распознавании, самообучении и принятии решений автоматическими устройствами.

В данной работе исследуются наиболее типичные процессы в распределенных нейроподобных средах на различных моделях и обсуждаются некоторые возможные приложения полученных результатов.

ФЕНОМЕНОЛОГИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ

Рассмотрим некоторые модели нейроподобных сред. Отдельные активные элементы в "классических" нейронных сетях или в матрицах процессорных элементов (ПЭ) обладают свойствами пороговых элементов: их активность резко повышается лишь при превышении определенной величиной \bar{X}_i (характеризующей их внутреннее состояние) заданного порога системы T_i . С учетом внутренних положительных и отрицательных обратных связей режимы функционирования отдельных элементов представляют собой в простейшем случае реакцию триггерного элемента, либо ждущего генератора, либо автогенератора. Все элементы могут передавать сигналы соседям, в общем случае, с помощью произвольно заданных связей. Следовательно, исходную "базовую" модель такой среды необходимо записывать через интегральный оператор пространственной связи. В наиболее общей форме описание нейроподобной среды из элементов разного типа может проводиться с помощью системы уравнений [9 - 13, 16]

$$\frac{\partial U_i}{\partial t} = -\frac{U_i(\vec{r}, t)}{\tau_i} + F_i \left[-T_i + \sum_{m=1}^N \int_D \varphi_m(\vec{r}, \vec{r}^m) \right] \quad (1)$$

$$t, U_1, U_2, \dots, U_N) U_m(\vec{x}, t) d\vec{x}], \quad i=1, 2, \dots, N$$

Переменные U_1, U_2, \dots, U_N характеризуют изменения уровня активности разных типов нейронов или процессорных элементов; τ_i – характерное время релаксации активных элементов; $F_i[-\tau_i + Z_i]$ – нелинейная функция, характеризующая отклик активных элементов i -го типа на стимулирующий их сигнал Z_i ; $\Phi_m(\vec{\tau}, \vec{x}, t, U_1, U_2, \dots, U_N)$ – функции пространственной связи между активными элементами (случай $\Phi_m > 0$ соответствует нейронам с возбуждающими связями, $\Phi_m < 0$ – нейронам с тормозными связями, случай знакопеременной функции $\Phi_m(\vec{\tau}, \vec{x})$ соответствует специально сконструированной системе связей между активными элементами). Такая модель в состоянии описать очень широкий круг процессов и в общем случае допускает изучение только с помощью численных методов. Для поиска аналитических решений или проведения качественного анализа типичных решений необходимы модели с упрощенной структурой. Такие модели обычно содержат две, в крайнем случае, три переменных или “компоненты среды”. Одна из них, называемая активатором (например, U) используется для описания величины сигнала, преобразуемого средой. Другие переменные осуществляют подстраиваемое управление параметрами среды. Эти переменные, отвечающие за моделирование функции “запоминания”, определяют, например, изменения порогов возбуждения, величину анизотропии или ширину функции пространственной связи в уравнении для первой – активаторной – переменной. Обычно “управляющие” переменные изменяются много медленнее первой переменной. Выделим два типа сред (и соответственно моделей): одна – среды с близкими и одинаково организованными для всего пространства связями; другая – среды с далекими и произвольно организованными для каждой точки пространства связями.

1) К средам первого типа относятся, например, возбудимые среды с близкими нелокальными связями. В случае, когда переменная V “управляет” только величиной порогов возбуждения для переменной U , модель записывается в виде системы [18]:

$$\frac{\partial U}{\partial t} = U + F \left[-\tau + \int_V \Phi(\vec{x} - \vec{\tau}) U(\vec{x}, t) d\vec{x} - \beta V \right], \quad (2)$$

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \frac{\tau_U}{\tau_V} (U - V), \quad \varepsilon = \frac{\tau_U}{\tau_V} \ll 1,$$

в которой нелинейная функция $F[-T+Z]$ обычно имеет ступенчатый вид. Важной характеристикой этой модели является вид быстро спадающей функции $\Phi(\vec{\xi})$. Если $\Phi(\vec{\xi})$ имеет монотонный характер, то динамика системы (2) связана со структурами, известными для обычных возбудимых сред: фронты, импульсы, автономные источники импульсов, диссипативные структуры или автоструктуры [17]. Немонотонность функции $\Phi(\vec{\xi})$ порождает новые стационарные решения системы (2) и изменяет характер взаимодействия автоволн и автоструктур. Некоторые особенности динамики подобных сред описаны в следующих разделах.

Другой вариант упрощенной модели связан с введением управляемой функции $\Phi(\vec{\xi}, \vec{r})$ с близкими нелокальными связями:

$$\begin{aligned} \frac{\partial U}{\partial t} &= -U + F \left[-T + \int_D \Phi(\vec{\xi} - \vec{r}, V_1, V_2) U(\vec{\xi}, t) d\vec{\xi} \right], \\ \frac{\partial V_1}{\partial t} &= \varphi_1(V_1, V_2, U), \\ \frac{\partial V_2}{\partial t} &= \varphi_2(V_1, V_2, U) \end{aligned} \quad (3)$$

Вид $\Phi(\vec{\xi}, V_1, V_2)$ определяется теми свойствами анизотропии или размера области пространственной связи, которые должны реализоваться в интересующей нас среде. Например, параметр V_1 определяет величину анизотропии, а V_2 направление анизотропии функции пространственной связи. Выбор функций φ_1 и φ_2 влияет на подстройку функций пространственной связи в соседних областях и формирование соответствующих этим связям структур. В такой системе может быть осуществлен режим ассоциативного запоминания контурных рисунков или интересующих нас признаков изображения и т. п., что представляется важным для практических приложений. Изучение возможного вида автоструктур в таких средах, насколько нам известно, не проводилось.

2) Возбудимая среда с далекими и произвольными связями описывается одним из вариантов модели Хопфилда [11, 19]:

$$\frac{\partial U}{\partial t} = -U + F \left[-T_1 + \int_D \Phi(\vec{\xi}, \vec{r}, t) U(\vec{\xi}, t) d\vec{\xi} \right] + I_0(\vec{r}, t),$$

$$\frac{\partial \Phi}{\partial t} = \frac{\tau_U}{\tau_\Phi} \left[\Phi(\vec{\xi}, \vec{r}, t) + \epsilon U(\vec{\xi}, t) U(\vec{r}, t) \right], \quad (4)$$

где $I_0(\vec{r}, t)$ – внешний сигнал – “образ”.

Эта система при соответствующем подборе параметров описывает процессы запоминания различных изображений и воспроизведения их в ассоциативном режиме – автоассоциативная память. Распознавание и запоминание обеспечиваются формированием подходящей функции пространственной связи (например, типа $\Phi(\vec{\xi}, \vec{r}) = \sum_{p=1}^M a_p I_{op}(\vec{\xi}) I_{op}(\vec{r})$ [11]). К сожалению, конкретная физическая реализация таких сред проблематична. Другой возможный упрощенный вариант модели с далекими, но изотропными пространственными связями может быть записан в виде [20]

$$\frac{\partial U}{\partial t} = -U + F_1 \left[-T_1 + \int_D \Phi(\vec{\xi} - \vec{r}, t) U(\vec{\xi}, t) d\vec{\xi} \right] + I_0(\vec{r}, t),$$

$$\frac{\partial \Phi}{\partial t} = \frac{\tau_U}{\tau_\Phi} \left\{ -\Phi(\vec{r}, t) + F_2 \left[-T_2 + \int_D U(\vec{\xi}, t) U(\vec{\xi} - \vec{r}, t) d\vec{\xi} \right] \right\}, \quad \frac{\tau_U}{\tau_\Phi} \ll 1 \quad (5)$$

В такой системе возможно существование многих устойчивых структур (многоаттракторная система). Каждый аттрактор формируется своим внешним сигналом $I_0(\vec{r}, t)$, которому соответствует своя структура возбуждения и подстроившаяся под него функция пространственной связи $\Phi(\vec{r}, t)$. Такая система, представляющая собой один из вариантов гетероассоциативной памяти [10], может быть реализована на непрерывных двумерных активных средах.

Отметим, что проведенное выделение различных модификаций исходной “базовой” модели (1) основано на качественных представлениях о динамике формируемых изображений из характерных автоструктур и автоволн в однородных средах с заданным профилем близких связей (модель (2)) и, кроме того, о процессах ассоциативного воспроизведения видеобразов в средах с далекими связями, сформированными в процессе предварительного “обучения”, в моделях (4) и (5). Варианты возможных моделей для сред с различными управляемыми функциями пространственной связи, которые нельзя отнести к од-

народным близким или производным далеким, по-видимому, могут быть весьма разнообразными и их анализ требует специального изучения.

Рассмотрим теперь особенности взаимодействия автоструктур и автоволн на примере наиболее исследованной, как нам представляется, модели (2).

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ СТРУКТУР В МОДЕЛЯХ С БЛИЗКИМИ НЕЛОКАЛЬНЫМИ СВЯЗЯМИ

На традиционных возбудимых средах с диффузионной пространственной связью показано, что типичные структуры активности представлены автоволнами (распространяющимися фронтами или импульсами возбуждения) и автоструктурами (неподвижными локализованными областями возбуждений) [17]. До сих пор к одной из основных особенностей, характеризующей взаимодействие автоволн, относили процесс уничтожения сталкивающихся друг с другом импульсов возбуждения. В средах с нелокальными связями возможна новая динамика взаимодействия известных структур активности, а также появление новых стационарных структур. Для простоты анализа возможных решений системы (2) нелинейную функцию $F[z]$ считали ступенчатообразной. Функция пространственной связи соответствовала случаю возбуждения ближайших и торможения более далеких активных элементов, так называемое "латеральное торможение" [9 - 13]. Пример такой функции для двумерной системы показан на рис. 1. Из результатов работ [17 - 18, 21], следует, что вид немонотонности функции пространственной связи, характер ее анизотропии и дискретное расположение активных элементов в значительной степени определяет вид стационарных структур и особенности их взаимодействия. Приведем примеры некоторых новых решений системы (2) в зависимости от указанных параметров для случая $\varepsilon = \tau_U, \tau_V \ll 1$

В одномерном случае "быстрые" процессы в виде фронтов возбуждения или неподвижных импульсов описываются уравнением

$$\frac{\partial U}{\partial t} = -U + F \left[-T + \int_{-\infty}^{\infty} \Phi(\xi - \tau) U(\xi, t) d\xi - \beta V \right] \quad (6)$$

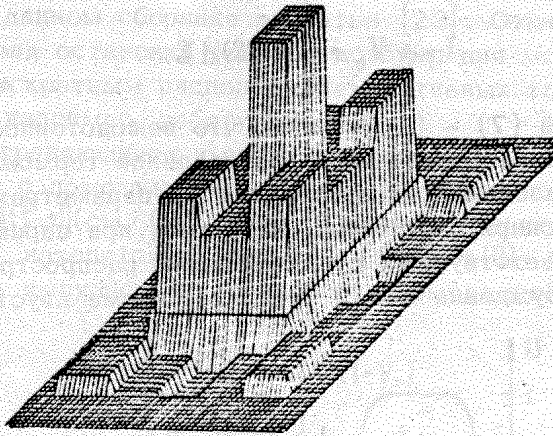


Рис. 1. Функция пространственной связи между активными элементами двумерной среды

при $V=V_0=\text{const}$ и ступенчатой функции $f[z]=\begin{cases} 1 & z > 0, \\ U_n & z = 0, \\ 0 & z < 0, \end{cases}$

где $U_n = T + \beta V_0$, а $\int_{-\infty}^{\infty} \Phi(\xi) d\xi = 1$

При этом стационарный фронт возбуждения имеет вид

$$U(r-at) = \begin{cases} 1 - \exp\left(-\frac{r-at}{a}\right) & r < at, \\ 0 & r > at \end{cases} \quad (7)$$

и скорость этого фронта $a = a(V_0) > 0$ находится из уравнения

$$-T - \beta V_0 + \int_{-\infty}^0 \Phi(\xi) (1 - e^{\xi/a}) d\xi = 0 \quad (8)$$

Неподвижные импульсные решения

$$U(r) = \begin{cases} 0 & r < 0, \\ 1 & 0 \leq r \leq \Delta, \\ 0 & \Delta < r \end{cases} \quad (9)$$

определяются уравнением

$$1 + \beta V_0 = \int_0^{\Delta} \Phi(\xi) d\xi. \quad (10)$$

Из уравнений (7) – (10) видно, что немонотонность функции пространственной связи типа "латеральное торможение" приводит к появлению при одних и тех же параметрах системы новых стационарных решений. Например, при параметрах системы, соответствующих существованию распространяющихся фронтов возбуждения 1 и 2 (рис. 2), кроме неустойчивого

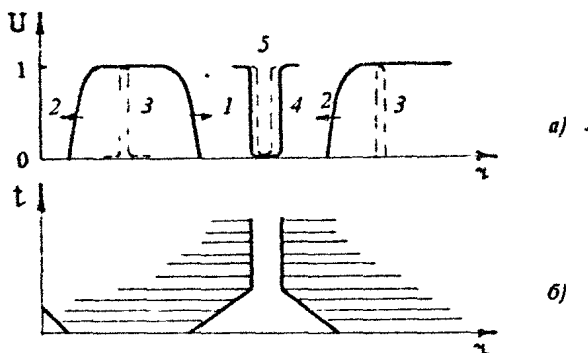


Рис. 2. Решения одномерной модели (6), соответствующей однокомпонентной возбудимой среде с нелокальной пространственной связью типа "латеральное торможение" а – вид стационарных решений (сплошная линия – устойчивые решения, пунктир – неустойчивые), б – схема процесса столкновения и остановки двух фронтов возбуждения на плоскости (z, t) . Штриховкой отмечены области возбужденного состояния

импульса 3, появляются из-за "латерального торможения" дополнительные устойчивый 4-й и неустойчивый 5-й импульсы. Вид этих стационарных решений показывает, что сталкивающиеся фронты должны формировать устойчивый импульс 4. Численные расчеты подтвердили это предположение [18] (см. также рис. 3 – 5). Существование стационарных решений типа 4 и 5 на рис. 2 рассматривалось ранее в работе [22] на двухкомпонентной диффузионной модели. Из решений (9) и (10) удастся также получить условия существования набора $(N + 1)$ решений для функции пространственной связи с N нулями. Эти импульсные решения являются попеременно устойчивыми или неустойчивыми к малым возмущениям их формы в зависимости от длины Δ . Более подробно эти решения рас-

смотрены в данном сборнике в статье [23]. Отметим также, что устойчивая остановка фронтов возбуждения может быть связана с дискретным расположением активных элементов в среде (см., например, работу [21]).

Распространяющиеся импульсы системы (2) при $\epsilon \ll 1$ описываются с помощью двух фронтов возбуждения $U[\tau - a(0)t]$ и $U[\tau - a(V_*) (t - \tau)]$ (см. (7), (8)). Скорость стационарного импульса и V_* находятся из формулы (8) и $a(0) = a(V_*)$, а длительность импульса τ определяется выражением

$$\epsilon \tau = \int_0^{V_*} \frac{dV}{1-V} = -\ln(1-V_*) \quad (11)$$

Неподвижные импульсы в системе (2) могут быть получены при любом ϵ из уравнения

$$-U(\tau) + F \left[-I + \beta U(\tau) + \int_{-\infty}^{\infty} \Phi(\xi - \tau) U(\xi) d\xi \right] = 0 \quad (12)$$

Для решения в виде

$$U(\tau) = \begin{cases} 0 & \tau < 0, \\ U_n & \tau = 0, \\ 1 & 0 < \tau < \Delta, \\ U_n & \tau = \Delta, \\ 0 & \tau > \Delta, \end{cases} \quad (13)$$

где $0 < U_n = \frac{T}{1-\beta}$, ширина импульса находится из формулы, аналогичной (10):

$$\int_0^{\Delta} \Phi(\xi) d\xi = T + \beta U_n = U_n. \quad (14)$$

При немонотонной функции пространственной связи с N нулями в этом случае, так же как и в (9), (10), можно подобрать параметры системы $U_n = T/(1-\beta)$, при которых в зависимости от длины импульсов будут реализовываться $N+1$ попеременно устойчивые и неустойчивые стационарные импульсы. Из уравнения (12) нетрудно получить условия существования серии из устойчивых импульсов одинаковой или разной длины.

Одновременное существование распространяющихся и различных неподвижных структур предполагает появление новой динамики их взаимодействия. Оказалось, что в зависимости

от соотношения между возбуждающей и тормозной частями функции пространственной связи реализуются различные режимы уничтожения, остановки, отражения, формирования связанных состояний сталкивающихся импульсов. В частности, процесс остановки и отражения двух сталкивающихся импульсов в двумерной среде показан на рис. 3. Необходимым условием для этого процесса является одновременное существование решений уравнений (8) – (10) и (13), (14). В этом случае во время столкновения происходит изменение расстояния между остановившимися импульсами. На рис. 3 видно, что сначала фронты импульсов при столкновении сближаются на ширину зоны торможения, а затем начинают перестраиваться и расходятся на большее расстояние. Этот переходный процесс связан с различными условиями существования: а) устойчивого импульса, при постоянном значении медленной переменной ($V \approx 0$), когда столкнувшиеся фронты описываются решениями типа (9), (10); б) двух неподвижных взаимодействующих импульсов (сформированных спадами подошедших импульсов) при скачкообразном изменении "медленной" переменной $V(\tau)$, которые соответствуют два связанных решения типа (13), (14).

Приведенный здесь пример динамики столкновения двух импульсов активности качественно подтверждает возможность формирования локального очага активности и соответствует процессу, наблюдаемому в экспериментах с волнами РД [7, 8]. Однако рассмотрение пока лишь одной из возможных причин этого эффекта – нелокальных пространственных связей – не может еще служить основой для однозначного вывода о механизме этого явления, тем более что и сам механизм формирования нелокальных пространственных связей в коре головного мозга может иметь различные особенности. И здесь остается еще много вопросов (например, какую роль могут играть дополнительные активные механизмы в формировании локального очага, как это показано в [8]?).

На рис. 3 можно проследить также и процесс развития неустойчивости плоского фронта возбуждения. Этот эффект в двумерной среде определяется одновременным действием анизотропных и немонотонных свойств функции пространственной связи (например, такой, как на рис. 1). Разрушение протяженных областей возбуждения приводит к формированию локализованных импульсных образований (см. нижние изображения на рис. 3), которые, взаимодействуя друг с другом, изменяют свою форму и движутся в плоскости по весьма сложным

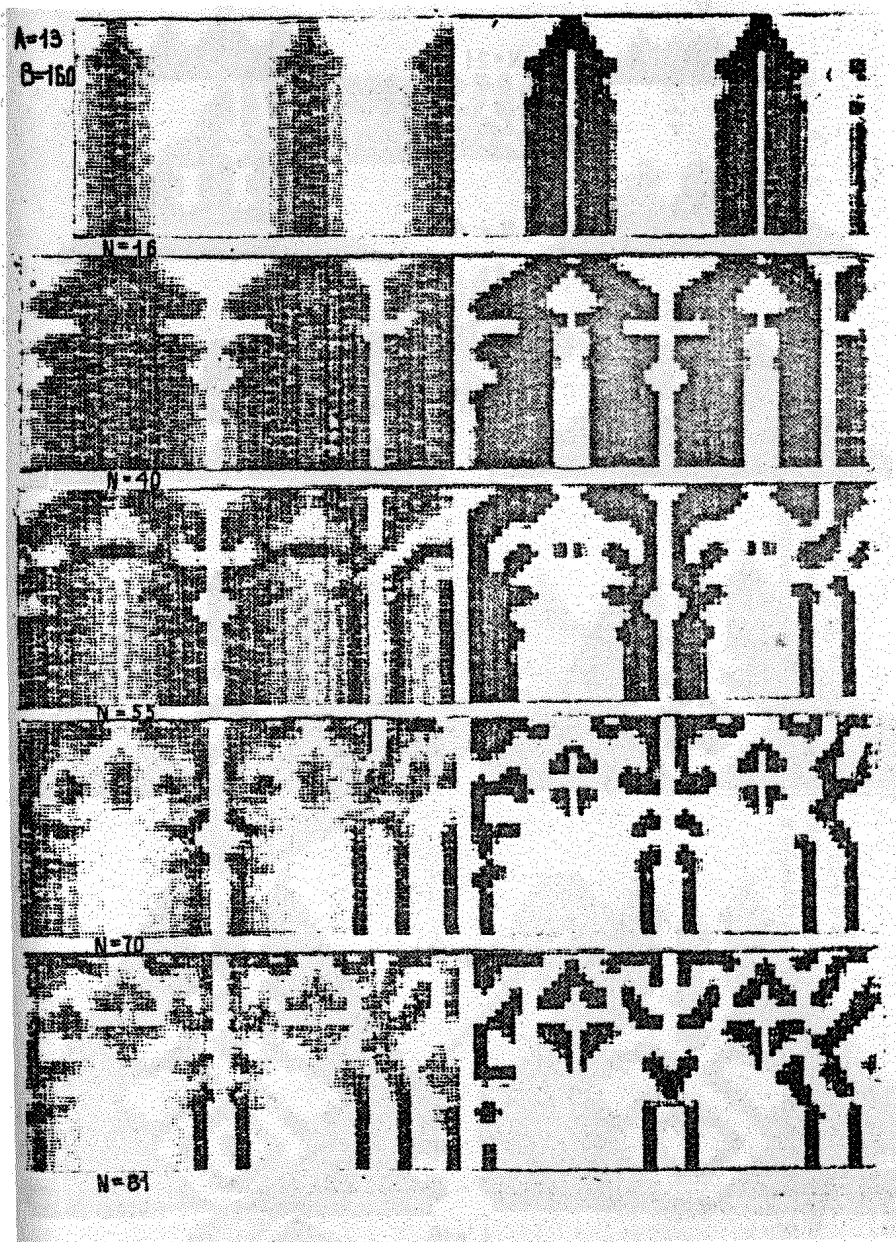


Рис. 3. Процессы столкновения фронтов, импульсов возбуждения и формирование автоструктур возбуждения (темные участки) в области состояний покоя (светлые участки). Справа показана интенсивность изменения переменной z , слева – $V \cdot \tau_u / \Gamma_y = 0,1$; $\beta = 0,625$; функция $\Phi(\xi)$ имеет такой же вид, как на рис. 1. N – временные шаги счета модели (2)

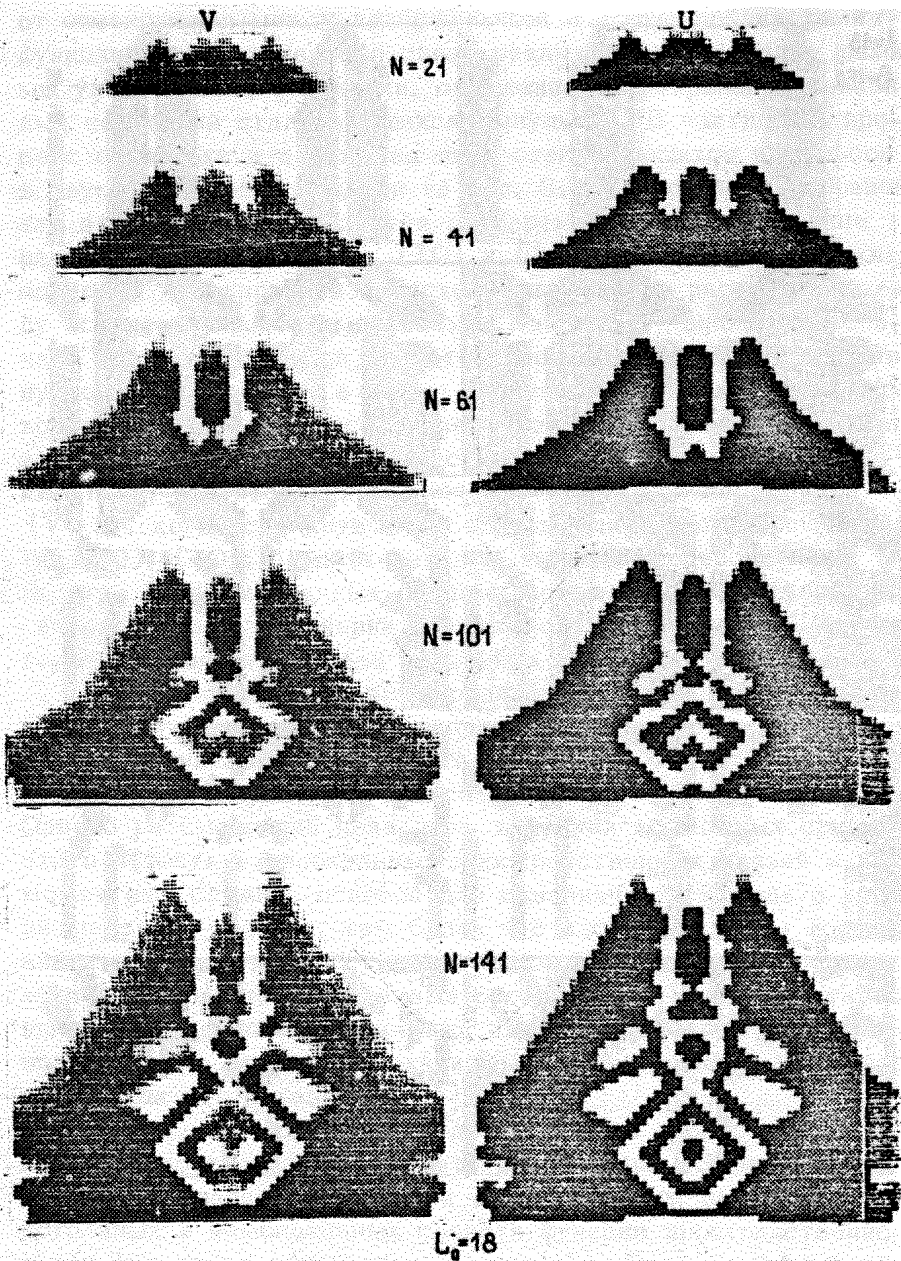


Рис. 4. Процесс развития возмущений на исходно плоском распространяющемся фронте и формирование автоструктур в области возбужденного состояния. Справа — интенсивность изменения переменной u , слева — V . $\tau_u/\tau_V = 0,1$; $\beta = 0,4$; $T \approx -20$, функция $\Phi(\xi)$ — как на рис. 1

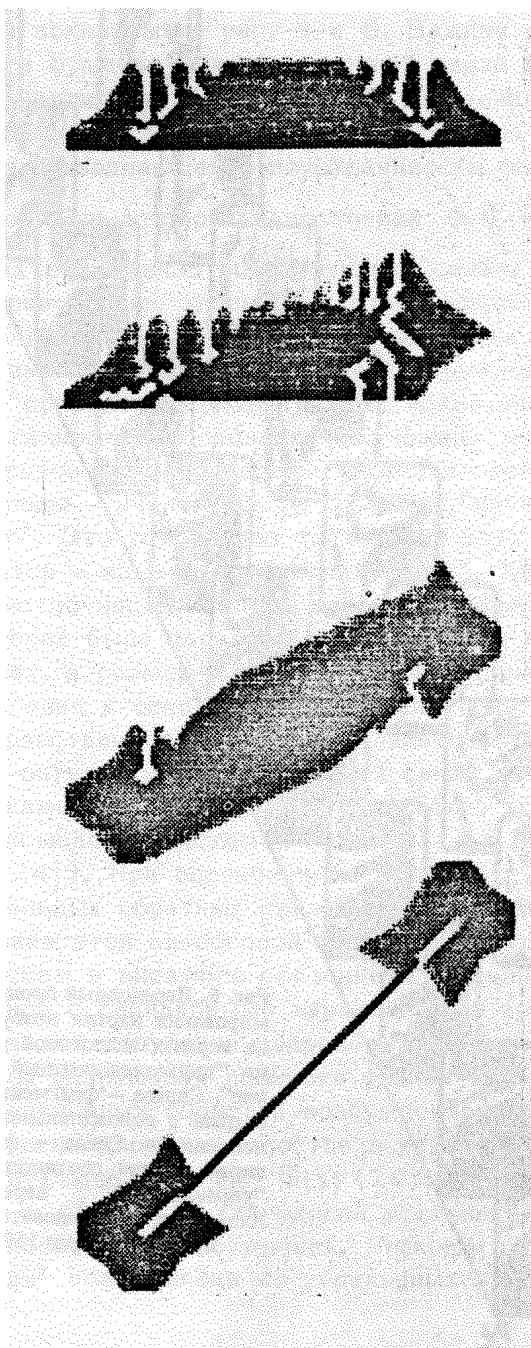


Рис. 5. Вид формирующихся автоструктур в процессе развития возмущений на фронте возбуждения для начальных возмущений с разным углом наклона α . Показана интенсивность изменения переменной V при $N = 7.5$, $\tau_u/\tau_v = 0.1$; $\beta = 0.39$; $\Gamma = -20$, функция $\varphi(\xi)$ — как на рис. 1

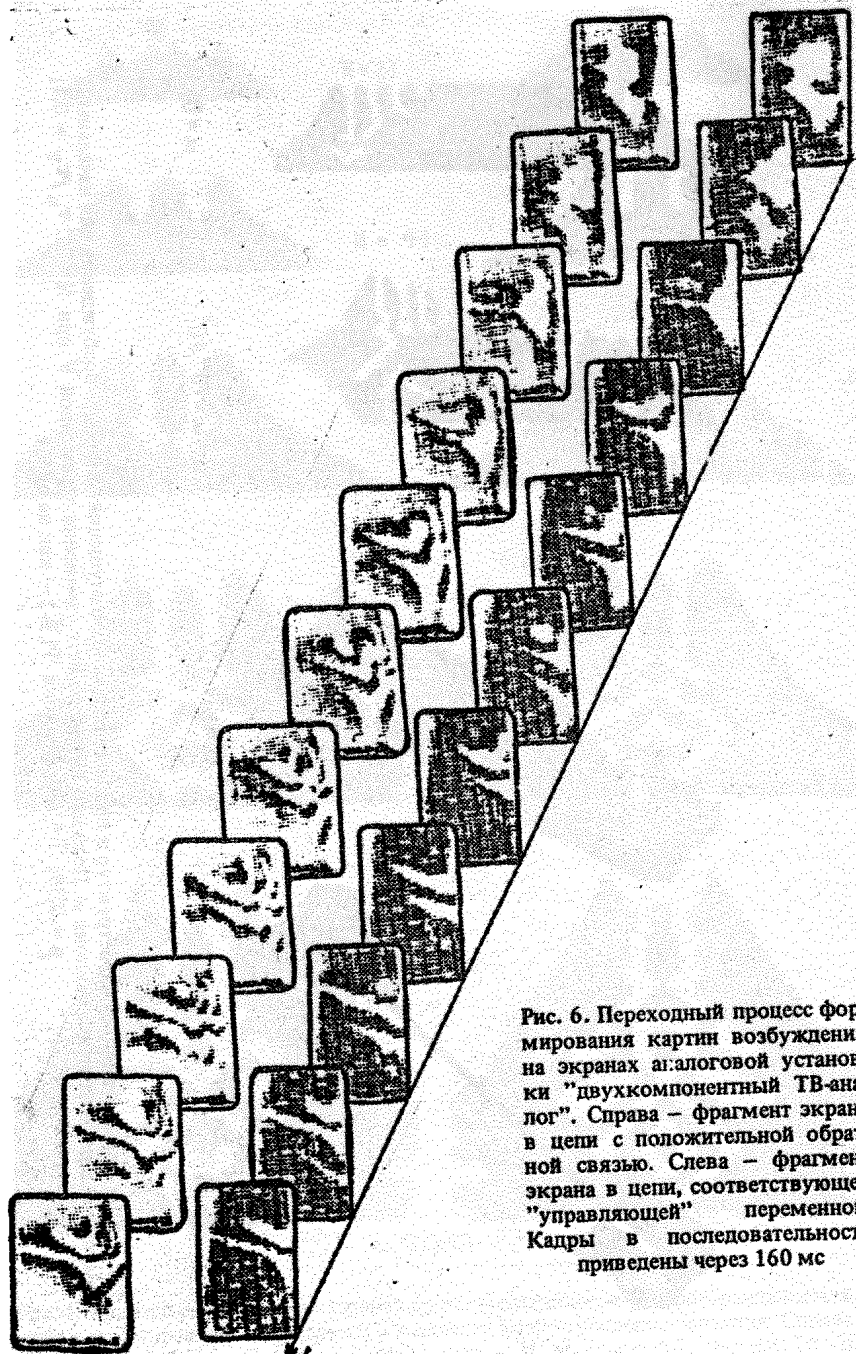


Рис. 6. Переходный процесс формирования картин возбуждения на экранах аналоговой установки "двухкомпонентный ТВ-аналог". Справа - фрагмент экрана в цепи с положительной обратной связью. Слева - фрагмент экрана в цепи, соответствующей "управляющей" переменной. Кадры в последовательности приведены через 160 мс

траекториям. Другие варианты развития подобных неустойчивостей показаны на рис. 4 и 5. Важная роль анизотропных свойств функции пространственной связи в этом процессе особенно наглядно видна из рис. 5. Независимо от угла наклона начальных условий, и следовательно угла наклона плоского фронта, развивающаяся неустойчивость формирует структуры только вдоль четырех направлений $\psi = 0, \frac{\pi}{2}, \pm \frac{\pi}{4}$, соответствующих осям анизотропии функции связи.

Приведенные здесь результаты численных расчетов были получены для симметричной функции пространственной связи. К каким изменениям в динамике формирования автоструктур могут привести несимметричные искажения в функции $\Phi(\vec{x})$? Качественные исследования возможных режимов генерации видеообразов были проведены на физической модели неравновесной среды - аналоговом устройстве "двухкомпонентный ТВ-аналог". Это устройство состоит из двух связанных цепей "монитор - камера - обратная связь". Как и в работе [24], устройство настраивалось таким образом, чтобы развертка в мониторах была параллельна разверткам в соответствующих камерах, а размер изображения, получаемый камерами, примерно один к одному воспроизводился на мониторах. Функция пространственной связи определялась фокусировкой изображения в оптической цепи обратной связи и частотными характеристиками усилителей монитора. Такое устройство приближенно описывается системой (1) при $N = 2$ (см., например, [12, 24]). При определенных величинах положительных и отрицательных обратных связей в связанных цепях "ТВ-аналога" динамика этой аналоговой модели качественно соответствует процессам в ансамбле связанных тормозных и возбуждающих нейронов с одинаковыми характерными временами срабатывания каждой популяции нейронов. В частности, были получены режимы разрушения плоского фронта возбуждения и формирования уединенных областей возбуждения для случаев существования осциллирующих хвостов в параметре установки, соответствующего функции $\Phi(r)$ (19). Несимметрия этого параметра в разных точках экрана установки приводила к дрейфу локализованных возбуждений. Примеры генерируемых при этом "картин" возбуждения из уединенных импульсов показаны на рис. 6.

ВАРИАНТЫ ОБРАБОТКИ ИЗОБРАЖЕНИЙ НА СРЕДАХ С БЛИЗКИМИ НЕЛОКАЛЬНЫМИ СВЯЗЯМИ

Одним из типов многопроцессорных систем являются однородные вычислительные среды, представляющие собой матрицы связанных процессорных элементов (ПЭ) [11 - 13, 25 - 27]. В настоящее время ведутся интенсивные работы в области разработки элементной базы, оптимальной архитектуры, программных средств, обеспечивающих эффективное выполнение параллельных вычислений на таких многопроцессорных системах [14, 15, 25 - 28]. Один из возможных подходов при разработке архитектуры и методов конструирования "мозголоподобных" ЭВМ, как нам кажется, может быть основан на представлении матрицы ПЭ в качестве непрерывной возбудимой среды и описании коллективной активности процессоров в терминах структур возбуждения. Первый шаг в этом направлении связан с исследованием возможного разнообразия обработки сигналов (например, изображений) при изменении параметров ПЭ и пространственных связей между ними.

Приведем здесь примеры некоторых простейших операций с изображениями, которые может выполнять матрица ПЭ с близкими нелокальными связями, описываемая системой (2).

1) Получение контрастного изображения из полутонового нетрудно осуществить, например, на несвязанных ПЭ триггерного типа. Однако для этих целей можно воспользоваться и "универсальной" матрицей связанных ПЭ. Для проведения пороговой обработки на ней необходимо создать такой вид нелокальной пространственной связи, который обеспечит неподвижность фронтов возбуждения. Вариант такого расчета по системе (2) показан на рис. 7.

2) При параметрах среды, соответствующих ждущему режиму активных элементов, и существовании неподвижных автоструктур с характерным размером порядка ширины функции пространственной связи начальное изображение сначала контрастируется, а затем выделяются его контуры (рис. 8). При этом возможны режимы выделения как темных контуров на светлом фоне, так и светлых контуров на темном фоне.

3) В триггерной системе с большим порогом, когда фронты возбуждения в процессе своего движения уменьшают область возбужденного состояния, а при их столкновении образуются неподвижные автоструктуры, происходит выделение

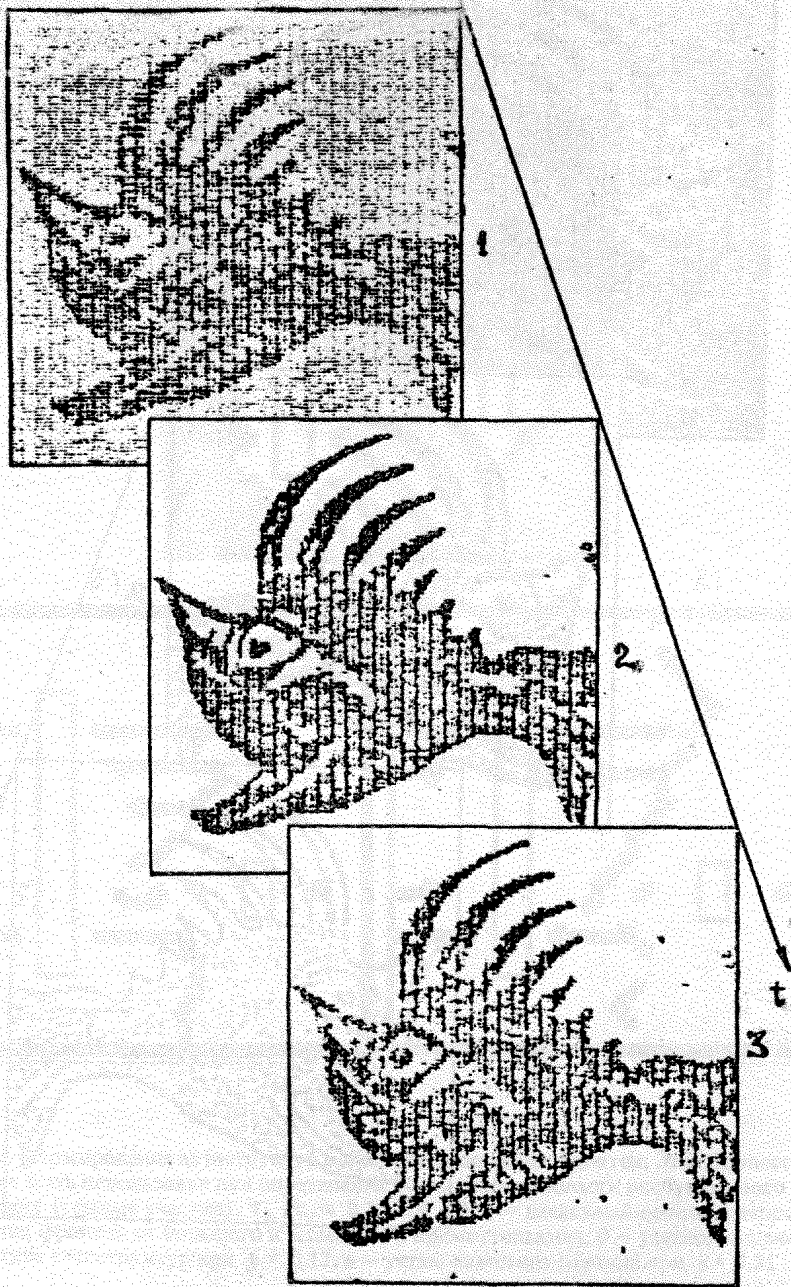


Рис. 7. Процесс контрастирования изображения на модели (2).
 $\tau_c/\tau_v=0,195$, $\beta=0,039$; $T=-100$. Шаги счета модели: 1 - $N=0$;
2 - $N=2$; 3 - $N=12$

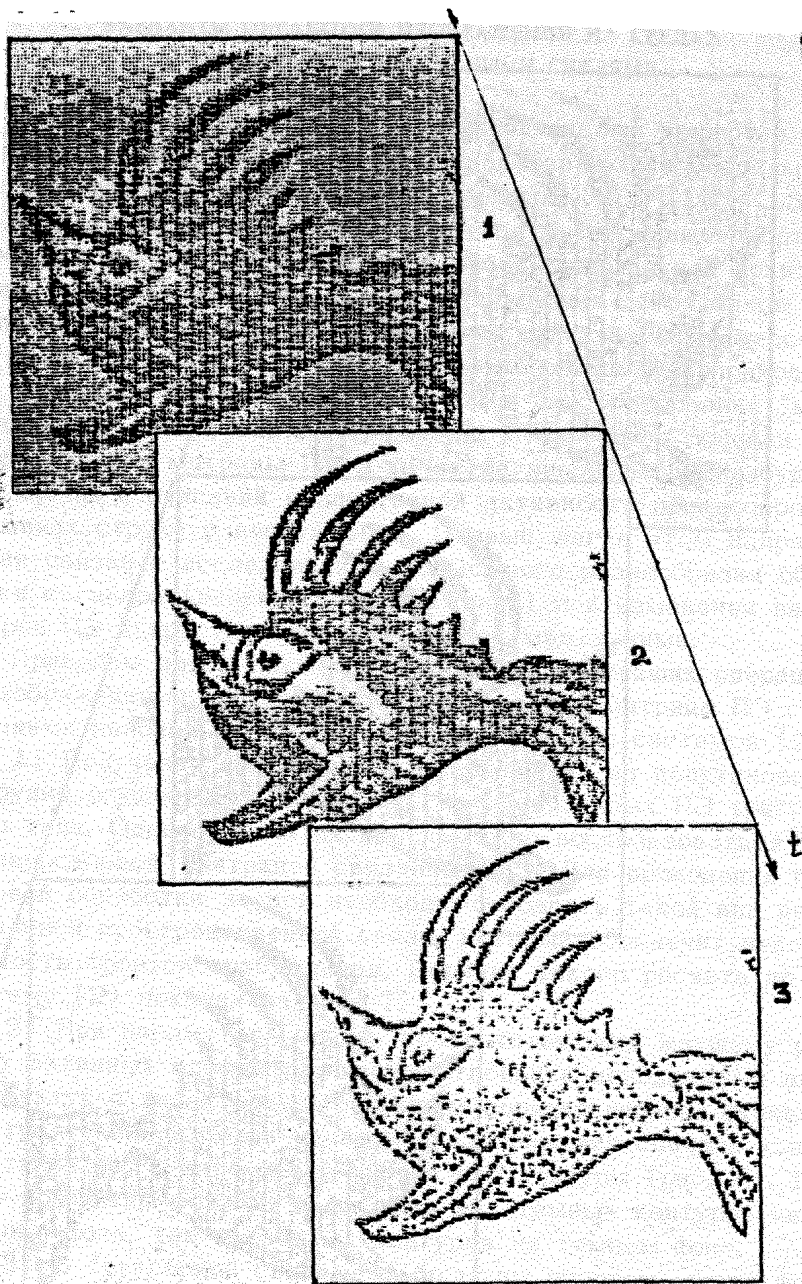


Рис. 8. Процесс выделения контура изображения на модели (2).
 $\tau_x/\tau_y = 0,008$; $\beta = 0,039$; $T = -20$; Шаги счета модели: 1 - $N=0$;
 2 - $N=2$; 3 - $N=5$

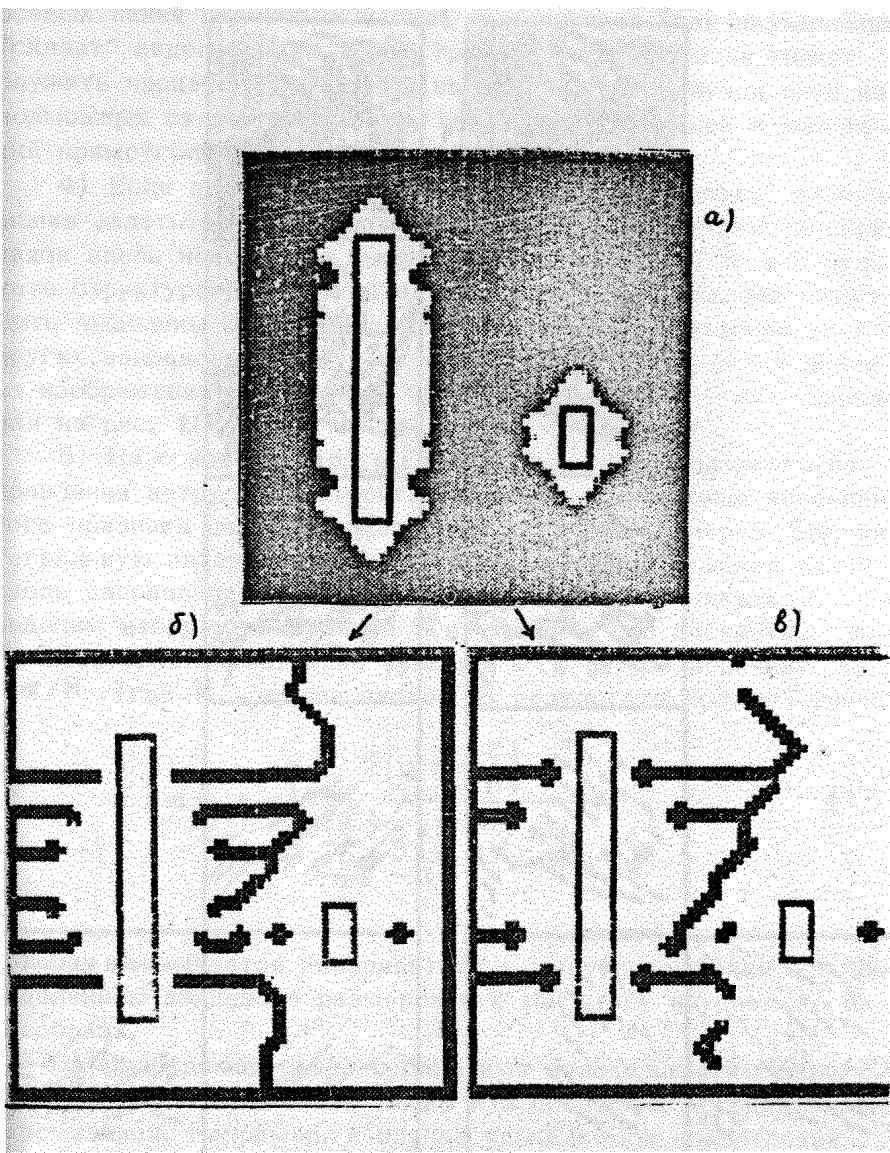


Рис. 9. Формирование автоструктур в месте столкновения фронтов. Этот процесс может быть использован для определения осевых линий области возбужденного состояния (темные участки). $\tau_u/\tau_v = 0,1$; $T = -20$; *а* – начальный процесс распространения фронтов от большого и маленького прямоугольника, *б* – установившаяся картина автоструктур при $\beta = 0,17$, *в* – установившаяся картина при $\beta = 0,31$

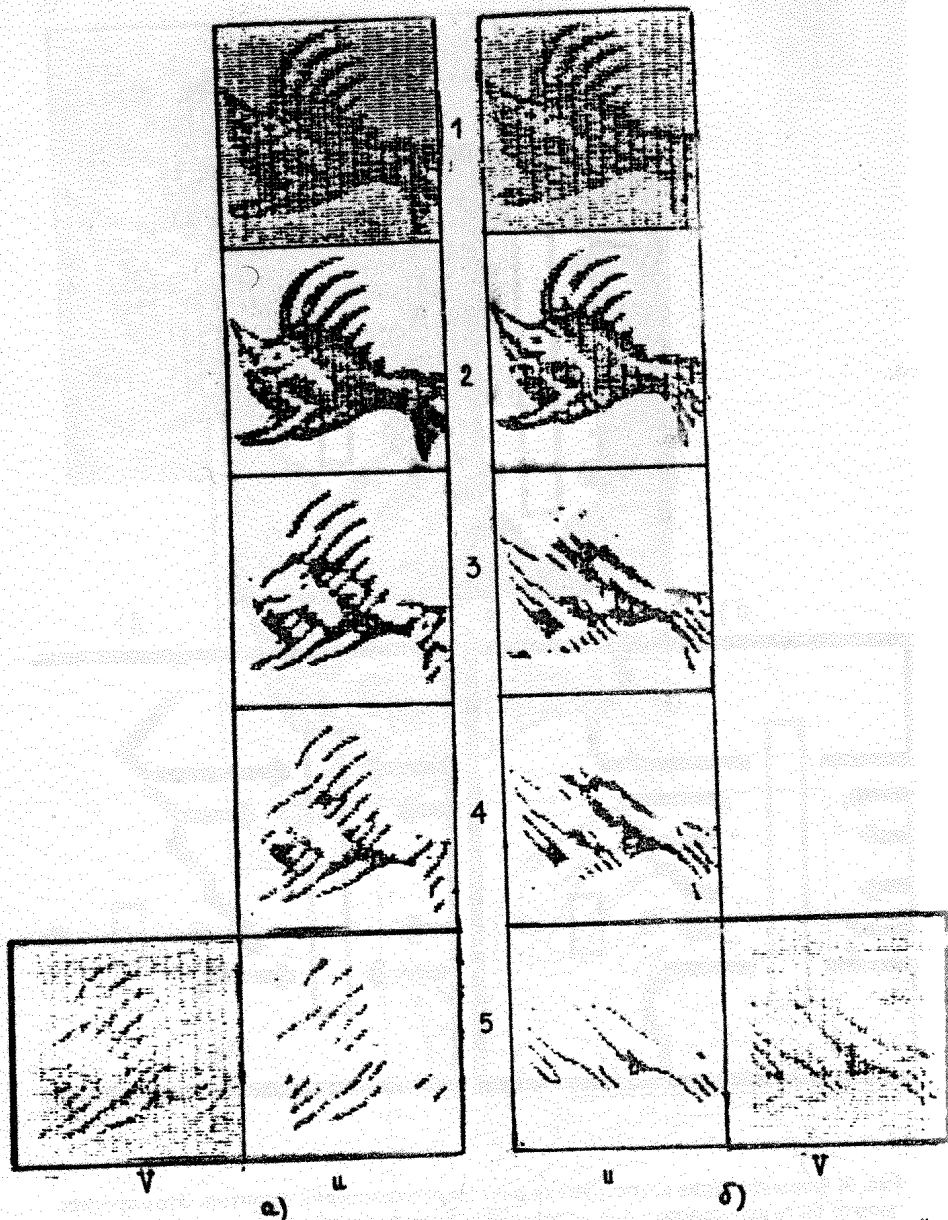


Рис. 10. Переходные процессы в среде с анизотропной функцией пространственной связи, выделяющей линии заданного направления: а – выделяется направление под углом 45° к горизонтальной оси; б – выделяется направление под углом -45° к горизонтальной оси. $\tau_u/\tau_V = 0,039$; $\beta = 0,195$; $T = -30$. Отметки времени – номера шагов счета: 1 – $N=0$; 2 – $N=3$; 3 – $N=14$; 4 – $N=21$; 5 – $N=22$

осевых линий различных частей изображения (так называемый "скелет" видеобраза). Иллюстрацией этой операции может служить процесс, показанный на рис. 9, где получен один из возможных скелетов области, окружающей большой и маленький прямоугольник.

4) Если при формировании контура или "скелета" изображения задать еще и анизотропию в функции пространственной связи вдоль некоторого выбранного направления, то в результате структурообразования из начального изображения могут быть выделены лишь линии этого направления, а линии всех других направлений будут исчезать. Пример выделения линии из изображения под углами $\psi = +45^\circ$ и $\psi = -45^\circ$ показан на рис. 10.

5) На основе процедуры выделения линий заданного направления нетрудно построить процедуру вычисления инвариантного признака данного видеобраза. Обозначим через $S(\psi)$ интегральную интенсивность выделенных из изображения линий вдоль направления ψ на всей обрабатываемой плоскости. Определим набор этих величин $S(\psi + m \Delta\psi)$ при дискретном изменении угла анизотропии функции $\Phi(\vec{x}, \psi)$ на величину $\Delta\psi = \pi/M$ (где M - целое число). В результате получим функцию

$$I\left(m \frac{\pi}{M} + \psi_0\right) = \frac{S\left(\psi_0 + m \frac{\pi}{M}\right)}{\sum_{m=0}^{M-1} S\left(\psi_0 + m \frac{\pi}{M}\right)}, \quad (15)$$

которая оказывается инвариантной к местоположению, а в определенном диапазоне размеров и к масштабу изучаемого видеобраза.

6) Возбуждаемая среда с близкими нелокальными связями может быть использована также и в процессах ассоциативного запоминания. Например, в случае управляемой анизотропии функции пространственной связи (см. систему (3)) этот процесс может проходить следующим образом. При обучении изменения переменных $V_1(r)$ и $V_2(r)$ должны происходить таким образом, чтобы функция $\Phi(\vec{x}, V_1(r), V_2(r))$ становилась анизотропной, т. е. вытянутой вдоль контуров запоминаемого видеобраза (связь между активными элементами среды вдоль контура становится максимальной, а в поперечном направлении -

минимальной. Тогда при воспроизведении достаточно будет активизировать лишь часть контура, чтобы процесс возбуждения распространился по всему контуру. Выяснение особенностей такого запоминания по сравнению, например, с запоминанием за счет изменения порогов среды T требует специального рассмотрения.

Отметим также, что на среде с нелокальными связями возможно выполнение операций, характерных и для обычной возбудимой среды с диффузионными связями: сглаживание линий, ликвидация разрывов линий заданного размера, перевод изображения из позитива в негатив и обратно и многое другое (см. [29, 30] и работу [31] в настоящем сборнике). Таким образом однородные матрицы ПЭ могут быть отнесены к "универсальным" средам для выполнения разнообразных операций с двумерными сигналами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное рассмотрение простейших моделей нейроподобных сред с управляемыми порогами и видом функции с близкими нелокальными связями показало существование новых, по сравнению с обычной возбудимой средой, стационарных структур и весьма разнообразных режимов их взаимодействия. Имеется совпадение качественного поведения решений модели с экспериментальными данными о формировании стационарного очага при столкновении двух волн РД в коре мозга животных. На основе решений моделей типа (2), (4) удалось рассмотреть некоторые схемы обработки видеообразов. Особенность такого подхода связана с универсальными возможностями нейроподобных сред, в которых только за счет перестройки параметров возможно выполнение различных операций: оконтуривание, сглаживание линий и соединение разрывов, выделение заданных направлений, выделение "скелета" видеообраза, вычисление инвариантных признаков и т. п. Таким образом, показано, что представление о коллективной динамике структур активности является адекватным "языком" для описания особенностей поведения сложных нейроподобных систем.

Можно надеяться, что дальнейшее изучение таких структур с помощью моделей типа (2) - (5) позволит лучше интерпретировать данные экспериментов на биотканях, а также сформировать теоретические основы для разработки архитектуры

нейроподобных" ЭВМ и помочь созданию эффективных методов программирования на таких параллельных машинах.

Литература

1. Ливанов М. Н. Пространственная организация процессов головного мозга. М. Наука, 1972.
2. Королева В. И., Кузнецова Г. Д. Свойства распространяющейся депрессии в коре головного мозга крысы при создании двух калийных очагов // Электрическая активность головного мозга М. Наука, 1972
3. Свидерская Н. Е. Синхронная электрическая активность мозга и психические процессы. М. Наука, 1987
4. Шабан В. М. Электрофизиология гиппокампа // Успехи физиол. наук. 1976 Т 7 С 57.
5. Будко К. П., Годик Э. Э., Горбач А. М. и др. Термоответы мозга на сенсорную стимуляцию // ДАН СССР 1984. Т 278, № 2 С. 486
6. Шевелев И. А., Цыкалов Е. Н., Будко К. П. и др. Термоэнцефалоскопия // Физиология человека 1986 Т 12, № 1 С 7.
7. Кузнецова Г. Д., Цыкалов Е. Н., Королева В. И. Термоотображение волны распространяющейся депрессии // Функции нейроглии Тбилиси Мешинереба, 1987 С. 258
8. Кузнецова Г. Д., Цыкалов Е. Н., Марков А. Г., Подолец А. Новые свойства волны РД // Настоящий сборник С 11
9. Соколов Е. Н., Шмелев Л. А. Нейробионика М. Наука, 1983
10. Фролов А. А., Муравьев И. П. Нейронные модели ассоциативной памяти М. Наука, 1987
11. Веденов А. А. Моделирование элементов мышления М. Наука, 1988
12. Левшин В. Л. Биокрибернетические оптико-электронные устройства автоматического распознавания изображений М. Машиностроение, 1987.
13. Дубинин Ф. Д. Оптоэлектронные модели однородных сред. М. Радио и связь, 1984.
14. Ниллис У. Д. Коммутационная машина // В мире науки / Пер с англ 1987. № 8 С 60
15. Суперкомпьютеры для всех // За рубежом 1988 № 21 (1454) С 20
16. Кудряшов А. В., Яхно В. Г. Распространение областей повышенной импульсной активности в нейронной сети // Динамика биологических систем / ГГУ Горький, 1978 Вып 2 С. 45
17. Васильев В. А., Романовский Ю. М., Яхно В. Г. Автоволновые процессы. М. Наука, 1987.
18. Голубев В. Н., Рабинович М. И., Толков В. Н., Яхно В. Г. Динамические структуры в двухкомпонентных возбудимых средах. Моделирование на клеточном компьютере // Биомолекулярная электроника Пушкино, 1988
19. Веденов А. А., Ежов А. А., Левченко Е. Б. Нелинейные динамические системы с памятью и функции нейронных ансамблей // Нелинейные волны. Структуры и бифуркации М. Наука, 1987 С 53
20. Гапонов - Грехов А. В., Рабинович М. И. О некоторых проблемах нелинейной динамики. Динамический хаос и структуры // Вестник АН СССР 1988 № 3 С 3.
21. Некоркин В. И., Шалфеев В. Д. Коллективная динамика систем частотной автоподстройки как модель возбуждения нейроподобной среды // Настоящий сборник С 190
22. Кернер Б. С., Кузнецова Е. М., Осипов В. В. О многообразии неоднородных состояний активных распределенных сред // Микроэлектроника 1984 Т 13, № 5 С. 407

23. *Мастеров А. В., Яхно В. Г.* Анализ стационарных волн в однокомпонентной возбудимой среде с нелокальными связями // Настоящий сборник С 198
24. *Голубев В. Н., Рабинович М. И., Таланов В. И., Шкловер В. В., Яхно В. Г.* Критические явления в неоднородных возбудимых средах Моделирование на "ТВ-аналоге" // Письма в ЖЭТФ 1985 Т. 42, № 3 С 84
25. ЭВМ Перспективы и гипотезы Препринт Института теор и прикл. мех СО АН СССР Новосибирск, 1981, № 46
26. *Каляев А. В.* Многопроцессорные системы с программируемой архитектурой и микропроцессоры с программируемой структурой // ЭВМ Перспективы и гипотезы Препринт Института теор и прикл. мех СО АН СССР Новосибирск, 1981. № 46 С 34
27. Системная обработка информации Специальный выпуск // Зарубежная радиоэлектроника 1987, № 7
28. *Лорд Н., Гирогосиан П., Уэллетт Р. и др.* Вычислительные машины будущего / Пер. с англ М Мир, 1987
29. *Балкарей Ю. Н., Голик Л. Л., Елинсон М. И.* Автоволновые среды (использование в электронике) М Знание, 1985 (Сер "Радиоэлектроника и связь", № 3)
30. *Бужатова И. А., Елинсон М. И., Шаров А. М.* Оптоэлектронное устройство восприятия двумерных изображений // Микроэлектроника 1978 № 5 С 397.
31. *Агладзе К. И., Кукерт Л., Крицкий В. И.* Иллюстрация автоволновых принципов обработки изображений с помощью реакции Белоусова – Жаботинского // Настоящий сборник С 105

СВЕТОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ ВОЛНЫ -- НОВЫЙ ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ОБРАБОТКИ ИЗОБРАЖЕНИЙ?

К. И. Агладзе, Л. Кунерт, В. И. Кринский

Достаточно сложная обработка изображений осуществляется в настоящее время, как правило, с помощью ЦВМ [1]. Их быстродействия катастрофически не хватает для решения большинства содержательных задач. Надежды на увеличение быстродействия в основном связаны с параллельной работой очень большого числа процессоров. Мы приводим пример химической активной среды, в которой распространяются автоволны, способной проводить простейшие преобразования изображений. Она эквивалентна большому числу процессоров, работающих параллельно.

На рис.1-3 показаны примеры обработки изображений, осуществляемых такой системой. Рис.1 демонстрирует управление контрастом изображения, рис.2 - выделение контуров, рис.3 - сглаживание разрывных изображений.

Все эти операции осуществлены с помощью химических концентрационных волн распространяющихся в специально разработанной химической реакции, ингибируемой светом [2]. Эта реакция относится к классу автоколебательных химических реакций типа Белоусова-Жаботинского [3]; светочувствительность ей придает замена обычного катализатора на $Ru[8py]_3^{2+}$.

Изображение проецировалось на тонкий (~ 1 мм) слой такой реакции, протекающей в чашке Петри диаметром 9 см. Использовались два разных рецепта.

Рассмотрим простейшие механизмы обработки изображений светочувствительной реакцией Белоусова-Жаботинского. Эта реакция, как и исходная, происходит в автоколебательном режиме, каждая точка с периодом порядка 1-2 мин попере-

	Рецепт 1, М	Рецепт 2, М
NaBrO_3	0,4	0,3
H_2SO_4	0,6	0,3
$\text{CH}_2(\text{COOH})_2$	0,3	0,3
$\text{CHBr}(\text{COOH})_2$	0,1	0,15
$\text{Au}(\text{BrPy})_3$	0,003	0,003
t°	12°C	12°C

менно становится то голубой, то оранжевой. Если задать в слое реакции некоторую картину из голубых и оранжевых цветов (ее можно нарисовать, проводя по поверхности серебряной проволокой), то благодаря автоколебаниям будут возникать переходы позитивное – негативное изображение (красный цвет заменяется голубым и обратно) с периодом, равным периоду автоколебаний в реакции.

Для фоточувствительной Б–Ж–реакции исходную картинку можно не рисовать, а задать светом, проектируя некоторый негатив (рис.4,а, вверху). В начальный момент включения света в слое реакции изображения не возникает, несмотря на различную освещенность (фаза 1 на рис.4,а). Далее, благодаря тому, что свет ингибирует эту реакцию и в освещенных местах период автоколебаний увеличивается, изменение цвета возникает сначала в неосвещенных местах (фаза 2). Возникает обращение изображения исходного негатива (т.е. позитивное изображение). Далее, благодаря автоколебаниям, позитивное изображение переходит в негативное (фаза 3), после чего процесс периодически повторяется.

На рис.1 все эти переходы можно видеть для реального изображения с непрерывным распределением освещенности. Кадр 1 соответствует концу фазы 1 рис.4,а; кадры 2, 3 соответствуют фазе 2, кадры 4, 5 – фазе 3 и кадр 6 – фазе 4. При таких переходах между изображениями контраст плавно изменяется от максимального до нулевого и, далее, в отрицательную область (негативное изображение).

При увеличении диапазона изменения освещенности (или при смене рецептуры реакции) можно добиться выделения контуров изображения (рис.2). В простейшем случае выделяется контур, являющийся границей между автоколебательной и ждущей областями, что иллюстрирует рис.4,б. Вверху схематически показана освещенность в зависимости от координаты, под ней – возникшее распределение Br^- [2]. Br^- является ингиби-

тором этой реакции [7], и его концентрация определяет режим протекания реакции: при $[Br^-] > C_2$ реакция полностью ингибирована, при $C_1 < [Br^-] < C_2$ реакция возбуждена, а при $[Br^-] < C_1$ реакция протекает в автоколебательном режиме. В областях картины с $[Br^-] < C_1$ цвет периодически изменяется с периодом, равным периоду реакции, а по области с $C_1 < [Br^-] < C_2$ распространяются волны, возникшие на границе автоколебательной и ждущей областей (рис.4,б, внизу).

На рис.2 весь этот процесс можно видеть для изображения с непрерывным распределением освещенности.

Отметим, что химические волны, распространяющиеся в центр изображения (кадры 9-12), могут быть использованы для выделения скелета изображения [5].

Распространяющиеся волны в реакции можно использовать и для сглаживания изображений. На рис.3 показаны различные этапы развития волновой картины, возникающей при проецировании фрагментарного изображения. Механизм возникающего при этом сглаживания очевиден.

Приведенные здесь примеры простой обработки изображений осуществлены с помощью распространяющихся химических волн, управляемых светом. В отличие от многих реализованных локальных способов обработки изображений распространяющиеся волны, ощупывая (тестируя) далекие расположенные участки изображений, могут осуществлять и нелокальные нелинейные операции при обработке изображений.

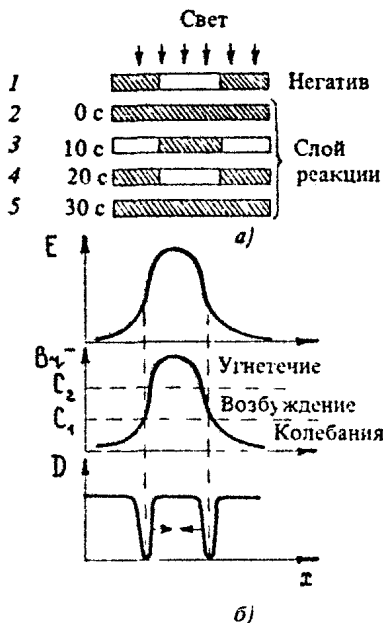


Рис. 4. Схема механизма обработки изображений светочувствительной реакцией Белоусова - Жаботинского а - переходы позитив - негатив и регулирование контраста, вверху - негатив, внизу - различные фазы реакции Белоусова - Жаботинского, б - режим оконтуривания изображения. Показаны зависимости от координаты для освещенности (E), концентрации брома Br^- и активной плотности (D). На последнем графике видны две возникшие волны, движущиеся к центру изображения.

Литература

1. *Rosenfeld A., Kak A. C.* Digital Picture Processing N. Y. Academic Press, 1982
2. *Kuhnert L.* A new optical photochemical memory-device in a light-sensitive chemical active medium // *Nature.* 1986 V. 319 P. 393.
3. *Жаботинский А. М.* Концентрационные автоколебания М. Наука, 1974
4. *Field R. J., Noyes R. M.* Oscillations in Chemical Systems. IV Limit Cycle Behavior in a Model of a Real Chemical Reaction // *J. Chem. Phys.* 1974. V. 60. P 1877

СВЕТОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ ВОЛНЫ – НОВЫЙ ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ОБРАБОТКИ ИЗОБРАЖЕНИЙ?

К. И. Агладзе, Л. Кунерт, В. И. Кринский

Достаточно сложная обработка изображений осуществляется в настоящее время, как правило, с помощью ЦВМ [1]. Их быстроедействие катастрофически не хватает для решения большинства содержательных задач. Надежды на увеличение быстрогодействия в основном связаны с параллельной работой очень большого числа процессоров. Мы приводим пример химической активной среды, в которой распространяются автоволны, способной проводить простейшие преобразования изображений. Она эквивалентна большому числу процессоров, работающих параллельно.

На рис.1-3 показаны примеры обработки изображений, осуществляемых такой системой. Рис.1 демонстрирует управление контрастом изображения, рис.2 – выделение контуров, рис.3 – сглаживание разрывных изображений.

Все эти операции осуществлены с помощью химических концентрационных волн распространяющихся в специально разработанной химической реакции, ингибируемой светом [2]. Эта реакция относится к классу автоколебательных химических реакций типа Белоусова-Жаботинского [3]; светочувствительность ей придает замена обычного катализатора на $Ru[Brpy]_3^{2+}$.

Изображение проецировалось на тонкий (~ 1 мм) слой такой реакции, протекающей в чашке Петри диаметром 9 см. Использовались два разных рецепта.

Рассмотрим простейшие механизмы обработки изображений светочувствительной реакцией Белоусова-Жаботинского. Эта реакция, как и исходная, происходит в автоколебательном режиме, каждая точка с периодом порядка 1-2 мин попере-

	Рецепт 1, М	Рецепт 2, М
$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	0,4	0,3
H_2SO_4	0,6	0,3
$\text{CH}_2(\text{COOH})_2$	0,3	0,3
CH_3COOH	0,1	0,15
$\text{Au}(\text{Br}_3)_3$	0,003	0,003
t°	12°C	12°C

менно становится то голубой, то оранжевой. Если задать в слое реакции некоторую картину из голубых и оранжевых цветов (ее можно нарисовать, проводя по поверхности серебряной проволокой), то благодаря автоколебаниям будут возникать переходы позитивное – негативное изображение (красный цвет заменяется голубым и обратно) с периодом, равным периоду автоколебаний в реакции.

Для фоточувствительной Б–Ж–реакции исходную картинку можно не рисовать, а задать светом, проектируя некоторый негатив (рис.4,а, вверху). В начальный момент включения света в слое реакции изображения не возникает, несмотря на различную освещенность (фаза 1 на рис.4,а). Далее, благодаря тому, что свет ингибирует эту реакцию и в освещенных местах период автоколебаний увеличивается, изменение цвета возникает сначала в неосвещенных местах (фаза 2). Возникает обращение изображения исходного негатива (т.е. позитивное изображение). Далее, благодаря автоколебаниям, позитивное изображение переходит в негативное (фаза 3), после чего процесс периодически повторяется.

На рис.1 все эти переходы можно видеть для реального изображения с непрерывным распределением освещенности. Кадр 1 соответствует концу фазы 1 рис.4,а; кадры 2, 3 соответствуют фазе 2, кадры 4, 5 – фазе 3 и кадр 6 – фазе 4. При таких переходах между изображениями контраст плавно изменяется от максимального до нулевого и, далее, в отрицательную область (негативное изображение).

При увеличении диапазона изменения освещенности (или при смене рецептуры реакции) можно добиться выделения контуров изображения (рис.2). В простейшем случае выделяется контур, являющийся границей между автоколебательной и ждущей областями, что иллюстрирует рис.4,б. Вверху схематически показана освещенность в зависимости от координаты, под ней – возникшее распределение Br^- [2]. Br^- является ингиби-



Рис. 1. Светоувствительная реакция Белоусова — Жаботинского (рецепт 1), на которую спроецировано негативное изображение. Край чашки Петри с реакцией виден в левой части снимка. 1 — начало возникновения изображения; 2, 3 — позитивное изображение; 4, 5 — негативное изображение; 6, 7 — переходная фаза; далее цикл повторяется

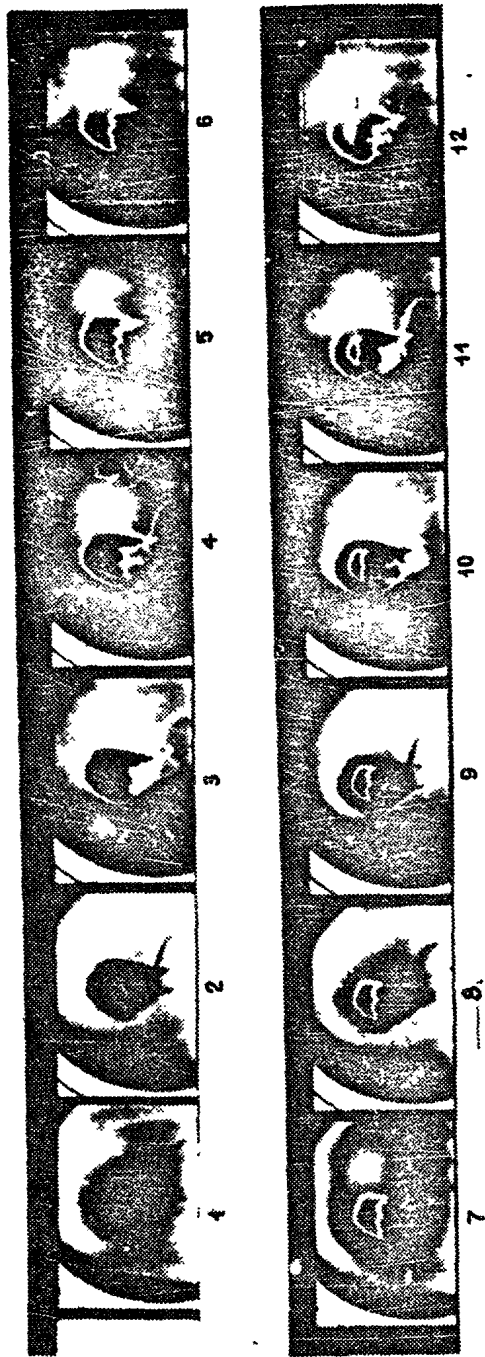


Рис. 2. Оконтуривание изображения. Показано то же, что на рис. 1, но — рецепт 2. 1, 2 — позитивное изображение; 3, 4 — темная часть изображения оконтуривается; 5 — 8 — возникший контур стягивается внутрь изображения; 9, 10 — повторное оконтуривание изображения, видны маленький стягивающийся контур и вновь возникший; 11, 12 — вложение друг в друга, два контура стягиваются внутрь изображения



Рис. 3. Сглаживание разрывного изображения. На чашку со светочувствительной реакцией Белоусова — Жаботинского (рецепт 2) спроектировано изображение, состоящее из отдельных черных точек на ярко освещенном фоне: 1 — изображение отсутствует; 2 — возникает изображение в виде светлых точек на темном фоне; 3 — из каждой светлой точки начинает распространяться волна; 4 — волны сливаются и образуют сглаженное изображение; 5, 6 — с течением времени размер изображения растет и увеличивается сглаживание

ором этой реакции [7], и его концентрация определяет режим протекания реакции: при $[Br^-] > C_2$ реакция полностью ингибирована, при $C_1 < [Br^-] < C_2$ реакция возбуждима, а при $[Br^-] < C_1$ реакция протекает в автоколебательном режиме. В областях картины с $[Br^-] < C_1$ цвет периодически изменяется с периодом, равным периоду реакции, а по области с $C_1 < [Br^-] < C_2$ распространяются волны, возникшие на границе автоколебательной и ждущей областей (рис.4,б, внизу).

На рис.2 весь этот процесс можно видеть для изображения с непрерывным распределением освещенности.

Отметим, что химические волны, распространяющиеся в центр изображения (кадры 9-12), могут быть использованы для выделения скелета изображения [5].

Распространяющиеся волны реакции можно использовать для сглаживания изображений. На рис.3 показаны различные этапы развития волновой картины, возникающей при проецировании фрагментарного изображения. Механизм возникающего при этом сглаживания очевиден.

Приведенные здесь примеры простой обработки изображений осуществлены с помощью распространяющихся химических волн, управляемых светом. В отличие от многих реализованных локальных способов обработки изображений распространяющиеся волны, ощупывая (тестируя) далеко расположенные участки изображений, могут осуществлять и нелокальные нелинейные операции при обработке изображений.

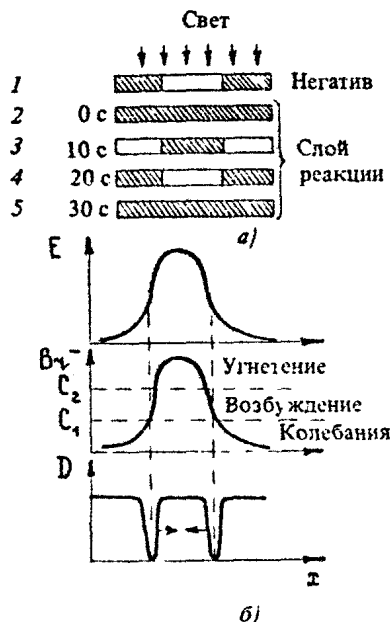


Рис. 4. Схема механизма обработки изображений светочувствительной реакцией Белоусова - Жаботинского. а - переходы позитив - негатив и регулирование контраста, вверху - негатив, внизу - различные фазы реакции Белоусова - Жаботинского; б - режим оконтуривания изображения. Показаны зависимости от координаты для освещенности (E), концентрации бромидов Br^- и активной плотности (D). На последнем графике видны две возникшие волны, движущиеся к центру изображения.

Л и т е р а т у р а

1. *Rosenfeld A., Kak A. C.* Digital Picture Processing N. Y Academic Press, 1982
2. *Kuhnert L.* A new optical photochemical memory-device in a light-sensitive chemical active medium // *Nature.* 1986 V. 319. P 393
3. *Жаботинский А. М.* Концентрационные автоколебания. М. Наука, 1974.
4. *Field R. J., Noyes R. M.* Oscillations in Chemical Systems. IV Limit Cycle Behavior in a Model of a Real Chemical Reaction // *J Chem. Phys* 1974 V 60 P 1877

ДВУМЕРНЫЕ АВТОВОЛНОВЫЕ ТЕЧЕНИЯ В ЖИВОЙ КЛЕТКЕ

О. А. Латушкин, Н. В. Нетребко, Ю. М. Романовский, В. А. Теплов

Сложные и многомерные автоволновые движения клеток с амебодным типом подвижности обеспечивают их ориентацию и миграцию на поверхности (см. в настоящем сборнике статью В. А. Теплова "Роль механохимической системы в пространственно-временной организации клетки"). Характерный период таких движений для многих клеток тканей животных, одноклеточных организмов лежит в пределах 1 – 3 мин. Наиболее ярко механохимические распределенные автоколебания проявляются в плазмодии *Physarum Polycephalum* (см. работы [1 – 3] и библиографию в них). Для описания автоволновых течений в плазмодии создан уже ряд математических моделей [2, 4 – 8]. Однако эти модели относятся либо к микроплазмодию (двухкамерная модель), либо к тяжу плазмодия – трубке, в которой происходит пульсальное движение протоплазмы в результате активных сокращений стенок тяжа (пульсаций его радиуса).

Настоящая работа является первой попыткой математического описания сложных стоячих и спиральных волн, которые всегда присутствуют во фронтальной зоне клетки [1, 9, 10]. Заметим, что распластывание и миграция многих клеток в процессах эмбриогенеза, морфогенеза сопровождается периодической краевой активностью в виде циркулярной (спиральной) волны.

Фронтальную область в некотором приближении можно представить в виде пористой пластины, поперечные размеры которой много больше ее толщины (рис. 1). В порах (стохастически расположенных каналах), которые образованы перемычками, связывающими тонкую верхнюю пленку с нижней

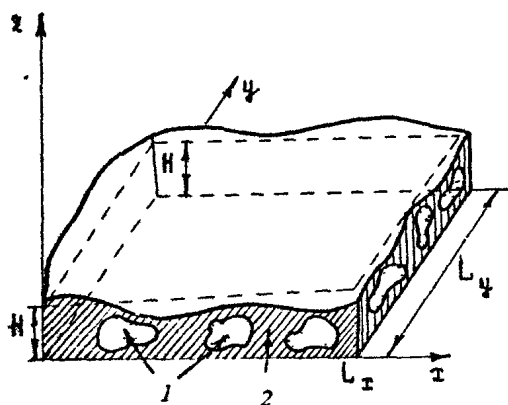


Рис. 1. Фрагмент фронтальной области пленки 1 - золя, 2 - гель

стенкой, прочно связанной с подложкой, прогекает золеобразная протоплазма. Гелеобразные перемиčky включают в себя стохастически расположенные активные филаменты, которые в результате взаимодействия с димерами миозина обеспечивают активные деформации фронтальной зоны [1]. Ниже приводится формулировка модели активной пористой пленки и ее исследование.

ПОСТРОЕНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

Рассмотрим нестационарное медленное течение несжимаемой вязкой ньютоновской жидкости сквозь пористую среду. В квазистационарном приближении согласно закону Дарси

$$\vec{U} = - \frac{g(m) H^2}{\mu_0} \nabla P, \quad (1)$$

где \vec{U} - вектор скорости; H - некоторая характерная толщина фронтальной пленки; μ_0 - вязкость протоплазмы; P - давление; m - пористость среды, определяемая как отношение объема пор в некотором малом выделенном элементе к объему элемента; g - некоторая функция от m .

Вследствие несжимаемости жидкости

$$\frac{\partial \xi_w}{\partial t} = - m \xi_w \operatorname{div} \vec{U}, \quad (2)$$

где ξ_w - текущая толщина пленки, $\xi_w = \xi_w(x, y, t)$. Предполагая, что амплитуда колебаний верхней стенки мала по сравнению с толщиной пленки, т.е. $\xi_w = H + \xi$, $\xi \ll H$, из выражений (1) и (2) получим уравнение, связывающее скорость движения верхней стенки с давлением протоплазмы:

$$\frac{\partial \xi}{\partial t} = \frac{H^3}{\mu} \Delta p, \quad (3)$$

$$\mu = \frac{\mu_0}{m g(m)}.$$

Давление p складывается из активного давления p_A , обусловленного работой сократительного аппарата, и пассивного давления p_n , описываемого моделью Кельвина вязкоупругого материала: $p_n = E\varepsilon + \alpha \dot{\varepsilon}$, где ε — деформация, E — модуль Юнга, α — вязкость материала; E и α зависят,

в частности, от пористости m . Таким образом, получаем уравнение, описывающее процесс сокращения пленки:

$$\frac{\partial \xi}{\partial t} = \frac{H^2}{\mu} \left(E \Delta \xi + \alpha \Delta \frac{\partial \xi}{\partial t} \right) + \frac{H^3}{\mu} \Delta p_A \quad (4)$$

Уравнения для активного давления и для концентрации кальция (регулятора) ζ запишем по аналогии с [1 - 2]:

$$\frac{\partial p_A}{\partial t} = k_1 F(\zeta)(p_0 - p_A) - k_2 p_A,$$

$$\frac{\partial \zeta}{\partial t} = k_3 \xi - k_4 \zeta,$$

где p_0 — максимально возможное активное давление, F — безразмерная функция активации (кривая 1 на рис. 2). Уравнения (4) — (6) образуют замкнутую нелинейную систему уравнений для определения ξ , p_A и ζ .

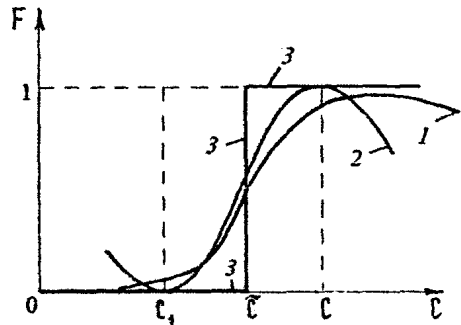


Рис. 2. Функция активации кальция 1 — характерный вид экспериментальной кривой; 2 — приближение в виде кубического полинома; 3 — приближение в виде функции Хевисайда

ИССЛЕДОВАНИЕ

НА УСТОЙЧИВОСТЬ К МАЛЫМ ВОЗМУЩЕНИЯМ

Стационарное однородное в пространстве решение системы можно найти из следующей системы:

$$\frac{E}{H} \bar{\Sigma} + P_A = P_H,$$

$$K_1 F(\zeta) (P_0 - \bar{P}_A) - K_2 \bar{P}_A = 0,$$

$$K_3 \bar{\Sigma} - K_4 \bar{C} = 0,$$

где P_H — некоторая константа интегрирования, имеющая смысл внутриклеточного избыточного давления. При значениях P_H из интервала

$$\frac{K_4}{K_3} \frac{E}{H} C_1 < P_H < \frac{K_1 P_0}{K_1 + K_2} + \frac{E}{H} \frac{K_4}{K_3} C_2$$

значение \bar{C} лежит между C_1 и C_2 . Далее обычным образом получим дисперсионное уравнение для комплексной частоты $\rho = \delta + i\omega$ и волнового числа K в виде

$$a_0 \rho^3 + a_1 \rho^2 + a_2 \rho + a_3 = 0,$$

$$\text{где } a_0 = 1 + q^2, \quad a_1 = \beta_1 (1 + q^2) + \frac{E}{\mathfrak{z}} q^2, \quad a_2 = \beta_0 (1 + q^2) + \beta_1 \frac{E}{\mathfrak{z}} q^2,$$

$$a_3 = \frac{E}{\mathfrak{z}} \beta_0 q^2 + \beta_1 f q^2, \quad q^2 = \frac{H^2 \mathfrak{z}}{\mu} K^2, \quad \beta_0 = K_4 [K_1 F(\bar{C}) + K_2],$$

$$\beta_1 = K_1 F(\bar{C}) + K_2 + K_4$$

Устойчивыми являются лишь возмущения с волновыми числами, подчиняющимися неравенству $A(q^2) = a_0 a_3 - a_1 a_2 < 0$ или, как следствие,

$$f < \beta_0 \left(1 + \frac{1}{q^2}\right) + \beta_1 \frac{E}{\mathfrak{z}} + \frac{(E/\mathfrak{z})^2 q^2}{1 + q^2},$$

где $f = \frac{H}{\mathfrak{z}} K_1 K_3 F'(\bar{C}) (P_0 - \bar{P}_A) / \beta_1$ (рис. 3). Область неустойчивости расширяется с увеличением крутизны наклона $F(\zeta)$, с увеличением скоростей образования актомиозиновых комплексов и высвобождения кальция из хранилищ, а также с уменьшением вязкости материала стенки \mathfrak{z} . Существует минимальное значение величины $f = f_{\min} = (E/\mathfrak{z})(2\sqrt{\beta_0} + \beta_1)$, при котором возможно возбуждение колебаний, а также некоторое значение $f_{\text{ac}} = \beta_0 + \frac{E}{\mathfrak{z}} \beta_1 + (E/\mathfrak{z})^2$, такое, что при $f_{\min} < f < f_{\text{ac}}$ неустойчивыми являются возмущения с волновыми числами, лежащими в определенном конечном интервале, а при $f > f_{\text{ac}}$ верхней границы волновых чисел нет, т.е. могут возбуждаться волны произвольно малой длины. Однако учет слагаемых с четвертой пространственной производной [1, 2] даст ограничение на длины волн снизу.

На границе устойчивости возникают волны с частотой

$$\omega_0 = \left\{ K_4 \left[K_1 F(\bar{c}) + K_2 \right] + \left[K_1 F(\bar{c}) + K_2 + K_4 \right] \times \frac{E/\alpha}{1 + 1/q_{кр}^2} \right\}^{1/2},$$

где $q_{кр}^2$ определяется из условия $A(q_{кр}^2) = 0$. Вблизи границы потери устойчивости частота квазигармонических колебаний дается формулой

$$\omega^2 = \omega_0^2 \left\{ 1 + (q^2 - q_{кр}^2) \beta_1 \left[2 \frac{E}{\alpha} q_{кр}^2 + \beta_1 (1 + q_{кр}^2) \right] / q_{кр}^2 B \right\}^{1/2},$$

$$B = (\beta_0 + \beta_1^2) (1 + q_{кр}^2)^2 + 3 \beta_1 \frac{E}{\alpha} q_{кр}^2 (1 + q_{кр}^2) + (E/\alpha)^2 q_{кр}^4$$

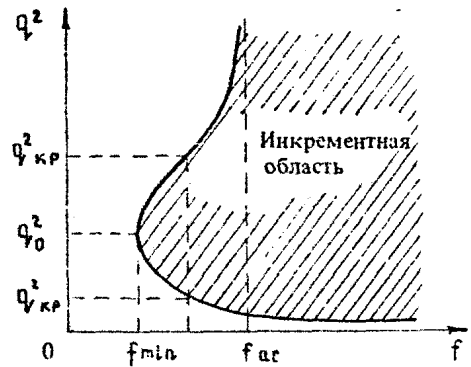


Рис. 3. Инкрементная область в координатах $q^2 \sim k^2$ и f (см обозначения в тексте)

ПРИБЛИЖЕННОЕ РЕШЕНИЕ ПО МЕТОДУ БУБНОВА

Решение системы (4) - (6) будем искать в виде разложения по собственным функциям уравнения Гельмгольца $\Delta \Phi_k =$

$$= -\pi^2 \left(\frac{K_x^2}{L_x^2} + \frac{K_y^2}{L_y^2} \right) \Phi_k, \text{ отвечающим условиям свободного края,}$$

т.е. $\Phi_k = \cos \frac{\pi K_x}{L_x} x \cos \frac{\pi K_y}{L_y} y$. После умножения каждого

уравнения на функцию Φ_k и интегрирования по всей плёнке получим систему уравнений для амплитуд $\Sigma_k, \rho_k, \zeta_k$

$$\dot{\Sigma}_k = -\frac{E}{\alpha} \frac{q^2}{1+q^2} \Sigma_k - \frac{H}{\alpha} \frac{q^2}{1+q^2} \rho_k,$$

$$\dot{\rho}_k = 4K_1(\rho_0 - \bar{\rho}_A) \iint_0^L F(\bar{c} + \sum \zeta_k \Phi_k) \Phi_k dxdy - (K_2 + 4K_1) \iint_0^L F(\bar{c} + \sum \zeta_k \Phi_k) \Phi_k^2 dxdy \rho_k$$

$$\dot{C}_k = K_3 \xi_k - K_4 C_k,$$

где $q^2 = \frac{H^2 \alpha}{\mu} \left(\frac{K_2^2}{L_2^2} + \frac{K_4^2}{L_4^2} \right)$ (см. обозначения на рис. 1)

Функцию F представим в виде кубического полинома (кривая 2 на рис. 2):

$$F(\bar{C} + \alpha) = \frac{1}{2} + \frac{3}{4} \frac{\alpha}{L_2} - \frac{1}{4} \left(\frac{\alpha}{L_2} \right)^3.$$

Периодическое решение системы (7) будем искать при следующих предположениях: 1) доминирует одна гармоника по пространству; 2) амплитуды ξ_k, ρ_k, C_k — гармонические функции времени: $\xi_k = Z \cos(\omega t + \varphi)$, $\rho_k = \rho \cos(\omega t + \beta)$, $C_k = C \cos \omega t$. Эти предположения оправданы при f близких к f_{min} вблизи границы потери устойчивости ($q^2 \approx q_{кр}^2$). В пользу этих предположений говорят и результаты численного решения исходной нелинейной задачи. Так, при значениях параметров, обеспечивающих в линейном приближении возбуждение только первой гармоники, наблюдаются колебания в виде стоячей косинусоидальной волны именно первой моды, причем амплитуда меняется почти по гармоническому закону (рис. 4).

Согласно сделанным предположениям в суммах системы (7) допустимо оставить только одно слагаемое, например с $K_{1,y} = 1$. Тогда получаем значения амплитуд и фаз:

$$\varphi = \arctg(\omega / K_4); \quad \beta = \varphi + \arctg \left[\omega / \left(\frac{E}{\alpha} \frac{q^2}{1+q^2} \right) \right];$$

$$C = \frac{C_2 - C_1}{3} \left[1 - \frac{2 \cdot \left(\frac{q}{32} + \frac{K_2}{K_1} \right) (C_2 - C_1)}{3 (\rho_0 - \bar{\rho}_A) \cos \beta} \frac{\sqrt{\omega^2 + K_4^2}}{K_3} \frac{\sqrt{\omega^2 + \left(\frac{E}{\alpha} \frac{q^2}{1+q^2} \right)^2}}{(H/\alpha) [q^2/(1+q^2)]} \right]^{1/2},$$

$$Z = C \frac{\sqrt{\omega^2 + K_4^2}}{K_3},$$

$$\rho = Z \frac{E}{H} \sqrt{\frac{\omega^2}{\left(\frac{E}{\alpha} \frac{q^2}{1+q^2} \right)^2}}.$$

Численные оценки этих параметров, а также средней скорости течения хорошо согласуются с экспериментальными данными.

При значениях f , при которых линейный анализ предсказывает возбуждение первых трех гармоник, начальные возму-

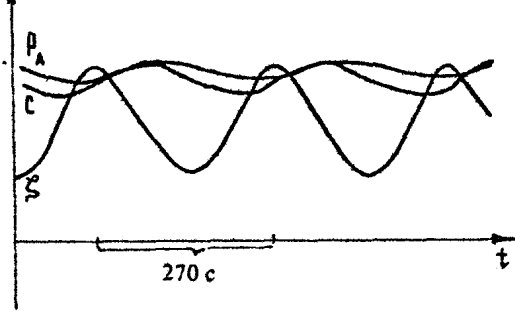


Рис. 4. Зависимости амплитуд прогиба пленки (ξ), активного давления (p_A) и концентрации кальция Ca^{2+} (C) (в относительных единицах) от времени в случае почти гармонических колебаний пленки

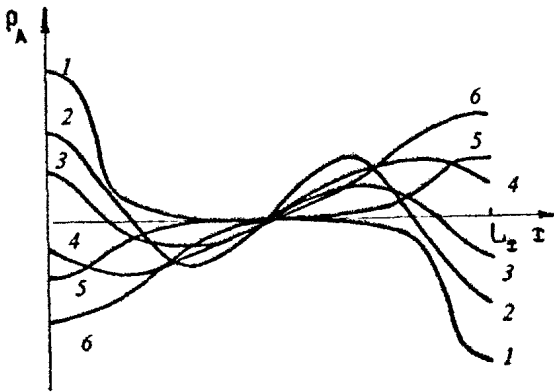


Рис. 5. Форма пространственных автоколебаний активного давления $p_A(t, x)$ для установившейся плоской стоячей автоволны в последовательные моменты времени за полпериода. Период 350 с

шения в виде первой гармоники с малой амплитудой вызывают колебания, пространственный вид которых представлен на рис. 5. Период колебаний $T \approx 350$ с, в то время как согласно линейному анализу для первых трех гармоник $T = 255, 168$ и 142 с соответственно. В случае задания начальных условий в виде суммы первой и второй пространственных гармоник автоволновое решение есть сумма нечетных гармоник.

Рассмотрим класс автомоделных решений, зависящих от одной переменной $\Phi = n\varphi + \chi(\rho) - \omega t$, где ρ и φ – полярные координаты, ω – частота. К этому классу относятся решения в виде спиральных волн (n – число “рукавов”, $\chi(\rho)$ определяет форму линии фронта), в виде бегущих концентрических волн ($n=0$, $\chi(\rho) \equiv \rho$), а также в виде бегущих плоских волн (см. ниже).

Система (4) – (6) переходит в систему обыкновенных дифференциальных уравнений четвертого порядка:

$$\begin{aligned} -\omega \zeta &= (A\rho' + B\zeta' - \omega D\zeta'') \left(X_p^2 + \frac{n^2}{\rho^2} \right) + (A\rho + B\zeta - \omega D\zeta') \left(X_{pp} + \frac{1}{\rho} X_p \right) + \text{const}, \\ -\omega \rho' &= K_1 F(\zeta) (\rho_0 - \rho) - K_2 \rho, \\ -\omega \zeta' &= K_3 \zeta - K_4 \zeta \end{aligned}$$

Здесь $A = \frac{n^3}{\mu}$, $B = \frac{\epsilon n^2}{\mu}$, $D = \frac{\alpha n^2}{\mu}$. Для бегущих плоских волн надо в уравнении положить $X_{pp} + \frac{1}{\rho} X_p = 0$, $X_p^2 + \frac{n^2}{\rho^2} = K^2$, $\Phi = \kappa t - \omega t$.

Функцию $F(\zeta)$ для простоты можно считать ступенчатой (кривая 3 на рис. 2 – $F(\zeta) = \theta(\zeta - \tilde{\zeta})$, θ – функция Хевисайда):

$$-\omega \zeta = K^2 (A\rho' + B\zeta' - \omega D\zeta'') - \omega \zeta$$

Находя 2π -периодическое решение системы методом “сшивки”, получаем

$$\rho = \frac{K_1}{K_1 + K_2} \rho_0 + \left[\tilde{\rho} \operatorname{erf} \left(\frac{K_2 \Phi}{\omega} \right) - \frac{K_1}{K_1 + K_2} \rho_0 \right] \operatorname{erf} \left[\frac{K_1 + K_2}{\omega} (\Phi - \Phi_0) \right],$$

$$\text{где } \tilde{\rho} = \rho_0 \frac{K_1}{K_1 + K_2} \frac{\operatorname{erf} \left[\frac{K_1 + K_2}{\omega} (2\pi - \Phi_0) - 1 \right]}{\operatorname{erf} \left[\frac{(K_1 + K_2) 2\pi - K_1 \Phi_0}{\omega} - 1 \right]}$$

Здесь предполагается, что $\zeta = \tilde{\zeta}$ при $\Phi = 0$, $\Phi = \Phi_0$ и $\Phi = 2\pi$. Амплитуда колебаний давления равна

$$\rho_0 \frac{K_1}{K_1+K_2} \frac{\left\{ \exp\left[\frac{(K_1+K_2)(2\pi-\Phi_0)}{\omega}\right] - 1 \right\} \left[\exp\left(\frac{K_2 \Phi_0}{\omega}\right) - 1 \right]}{\exp\left[\frac{(K_1+K_2)2\pi - R_1 \Phi_0}{\omega}\right] - 1}$$

При известном ρ уравнение для ξ выглядит следующим образом:

$$K^2 \omega D^2 \xi'' - K^2 B \xi' - \omega \xi = -\text{const} + AK^2 \rho',$$

$$\text{где } \rho' = \tilde{\rho} \frac{K_2}{\omega} \exp\left(\frac{K_2}{\omega} \Phi\right), \text{ при } \Phi \in [0, \Phi_0],$$

$$\rho' = \frac{K_1+K_2}{\omega} \left[\tilde{\rho} \exp\left(\frac{K_2}{\omega} \Phi\right) - \frac{K_1}{K_1+K_2} \rho_0 \right] \exp\left[\frac{K_1+K_2}{\omega} (\Phi - \Phi_0)\right], \text{ при } \Phi \in [\Phi_0, 2\pi]$$

Решение этого уравнения:

$$\xi = C_1 \exp(\lambda_1 \Phi) + C_2 \exp(\lambda_2 \Phi) + C_4 + \frac{AK^2 \frac{K_2}{\omega} \tilde{\rho}}{\Lambda(K_2/\omega)} \exp\left(\frac{K_2}{\omega} \Phi\right), \quad \Phi \in [0, \Phi_0],$$

$$\xi = C'_1 \exp(\lambda_1 \Phi) + C'_2 \exp(\lambda_2 \Phi) + C'_4 + \frac{AK^2 \frac{K_1+K_2}{\omega} \left[\tilde{\rho} \exp\left(\frac{K_2}{\omega} \Phi_0\right) - \frac{K_1}{K_1+K_2} \rho_0 \right]}{\Lambda[(K_1+K_2)/\omega]} \times \exp\left[\frac{K_1+K_2}{\omega} (\Phi - \Phi_0)\right],$$

где $\Phi \in [\Phi_0, 2\pi]$, λ_1, λ_2 - корни характеристического уравнения $\Lambda(\lambda) = 0$, $C_1, C_2, C'_1, C'_2, C_4, C'_4$ - константы, должны обеспечить непрерывность и периодичность ξ и ее первой производной по Φ .

После этого без труда можно выписать решение третьего уравнения системы с константами, позволяющими удовлетворить равенствам $\xi(0) = \xi(\Phi_0^-) = \xi(\Phi_0^+) = \xi(2\pi) = \tilde{\xi}$. Требование непрерывности и периодичности второй производной от ξ по Φ позволяет найти зависимость между ω и K^2 , а также величину $\tilde{\rho}$.

Система десяти трансцендентных уравнений поддается только численному решению.

Пусть спиральная волна распространяется в бесконечной среде, расположенной снаружи круга радиусом R и пусть функция $\chi(\rho)$ описывает форму линии фронта (рис. 6). Разделим всю область распространения волн на концентрические кольца малой ширины и будем рассматривать движение в каждом кольце как плоскую волну [5]. Пусть частота циркуляции

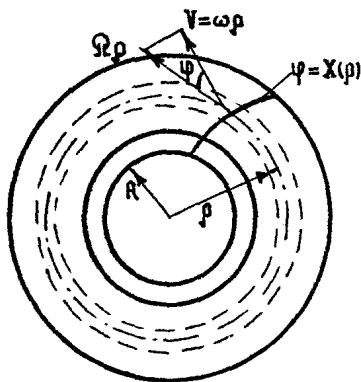


Рис. 6. Модель пленки, в которой распространяется спиральная волна. Кривая $\varphi = X(\rho)$ — фрагмент линии фронта волны, R — радиус ядра "ревербератора"

поэтому $\Omega R = V(n/R)$. Отсюда получаем уравнение для линии фронта:

$$X_p = \left[\frac{V^2(n/R)}{R^2 V^2(n/\rho)} - \frac{1}{\rho^2} \right]^{1/2}$$

При $\rho \rightarrow \infty$ $X_p \rightarrow V(n/R)/(R V(0))$. На большом удалении от центра линия фронта есть архимедова спираль с шагом $\frac{2\pi R V(0)}{V(n/R)}$.

Форму линии фронта можно найти из уравнения

$$X_p = \int_R^p \left[\frac{V^2(n/R)}{R^2 V^2(n/\rho)} - \frac{1}{\rho^2} \right]^{1/2} d\rho$$

В применении к клетке плазмодия эти рассуждения справедливы для значений ρ , немного превышающих R ; линия фронта имеет малую кривизну, и поэтому $\Omega \approx \omega$

В заключение укажем, что даже такая упрощенная модель удовлетворительно качественно и количественно соответствует большому числу наблюдаемых автоволновых явлений подвижности немышечных клеток. Дальнейшее ее развитие должно включать в себя учет подвижных границ (описание миграции)

равна Ω . Тогда видимая скорость линии фронта равна $\Omega \rho$, где ρ — радиус кольца (например, средний). Эта скорость направлена по касательной к окружности радиуса ρ . Проекция этой скорости на направление нормали к линии фронта есть истинная скорость распространения волны $V(k)$, зависящая от волнового числа; ее можно найти из дисперсионного уравнения: $V(k) = \omega/k$. Если в кольце укладывается n длин волн, то $2\pi\rho = n\lambda = 2\pi n/k$, поэтому $k = n/\rho$. Угол между нормалью к линии фронта и касательной к окружности радиуса ρ подчиняется равенству $\cos \varphi = \frac{V(k)}{\Omega \rho} = (1 + \rho^2 X_p^2)^{-1/2}$, следовательно, $\Omega \rho = V(k) \sqrt{1 + \rho^2 X_p^2}$. В силу условия непротекания на границе $X_p|_{\rho=R} = 0$

а следовательно связь механохимических явлений с другими процессами, протекающими в мембране клетки.

Л и т е р а т у р а

1. *Теплов В А, Романовский Ю М.* Механохимические распределенные автоколебания в клеточной подвижности Препринт ИБФ АН СССР. Пушкино, 1987.
2. *Романовский Ю. М., Теплов В. А.* Автоволновые течения в живых клетках // Математические механизмы турбулентности / ИМ АН УССР. Киев, 1986 С. 103.
3. *Теплов В А, Бейлина С. И., Еедокимов М. В. и др.* Автоволновые механизмы внутриклеточной подвижности // Автоволновые процессы в системах с диффузией / ИПФ АН СССР. Горький, 1981. С 190.
4. *Архангельская Т. А., Барч Г., Колюшко В. Г., Романовский Ю. М.* Модели автоволновой подвижности плазмодия миксомицета // Динамика биологических популяций / ГГУ Горький, 1984. С. 98.
5. *Полак Л. С., Михайлов А С.* Самоорганизация в неравновесных физико-химических системах. М. Наука, 1983. С. 286.
6. *Vatil'ev V. A., Romanovskii Yu M., Chernavskii D S, Yakhno V. G.* Autowave processes in kinetics systems Spatial and Temporal self-organization in physics, chemistry, biology, medicine // D. Reidel Publishing Company Dordrecht Boston, Lancaster, Tokyo, 1987
7. *Beylina S. I., Matveeva N. B., Priezzhev A V. e a* Plasmodium of the myxomycete physarum polycephalum as an autowave self-organizing system // Self-Organization Autowaves and Structures Far From Equilibrium / Ed. V I Krinsky Berlin, Heidelberg, N Y., Tokyo, Springer-Verlag, 1984. P 218
8. *Oster G F., Odell G M.* Mechanics of cytogels I: Oscillations in physarum // Cell Motility. 1984. V 4 P 469
9. *Hejnowicz Z, Wohlfarth - Bottermann K E* Propagated waves induced by gradients of physiological factors within plasmodia of physarum polycephalum // Planta 1980. V 150. P 144
10. *Baranowski Z* The contraction-relaxation waves in physarum polycephalum plasmodia // Acta Protozool 1978 V. 17. P. 387.

ВВЕДЕНИЕ

Очень многие типы клеток животных, а также ряд одноклеточных обладают подвижностью. Клеточная подвижность выражается в поступательных перемещениях по подложке и в изменении формы.

Элементарным актом амебоидной подвижности являются формирование различных видов отростков на клеточной поверхности. Наиболее характерные элементы рельефа поверхности — тонкие цилиндрические отростки (филоподии, микровили) и складки поверхности такой же толщины (0,2 мкм). Названные образования не статичны, но способны перемещаться по поверхности клетки, сохраняя свою форму [1].

Установлено, что механическая активность клеточной поверхности обусловлена довольно узким (0,1 — 0,2 мкм) поверхностным слоем, образованным плазматической мембраной и подстилающей сетью плотного полимерного матрикса — кортекса. Для интересующих нас клеток с амебоидным типом движения кортекс представляет собой актиновый гель, в котором нити из полимеризованного актина нековалентно скреплены белковыми сшивками [1,2]. Кортекс не статичен, но пребывает в состоянии динамического равновесия, обмениваясь в процессах сборки-разборки актиновых филамент с пулом мономерного актина в цитоплазме [3].

Данное равновесие может смещаться локально в ту или иную сторону в зависимости от белков или гликопротеинов мембраны. В частности, показано, что при кластеризации рецепторов к лектину Con A под кластером в мембране повы-

шается плотность кортикальной сети [4]. Рецепторы к Соп А, во-первых, обеспечивают появление зародышей, необходимое для полимеризации актина и, во-вторых, стабилизируют полимерную форму [5]. Показано также, что на поверхности отростков концентрация некоторых белковых компонентов мембраны (БКМ) на порядок превышает их среднюю концентрацию [6].

Задача предлагаемой работы - построить на основании приведенных данных теоретическую модель наблюдаемой динамики рельефа клеточной поверхности.

Отправные постулаты модели таковы.

1. Латеральная подвижность липидов и БКМ в плоскости мембраны. Такая подвижность - надежно установленный факт, который нашел отражение в так называемой жидкомозаичной модели мембраны [7].

2. Локальная концентрация БКМ приводит к локальному повышению плотности кортикальной сети.

3. Актин, а вместе с ним и кортикальная сеть, заряжены (это обстоятельство отражается в регуляции процесса полимеризации актина ионной силой раствора).

Из условия электронейтральности заполняющая кортекс цитоплазматическая жидкость (ЦЖ) должна содержать избыток низкомолекулярных контрионов в концентрации равной средней концентрации заряда на актине. С ростом плотности кортикальной сети в ней растет осмотическое давление - давление "газа контрионов". Избыточное осмотическое давление может вызывать потоки ЦЖ.

ФОРМУЛИРОВКА МОДЕЛИ

В рамках выделенных постулатов можно предложить следующее качественное объяснение механической поверхностной активности. Предположим, на мембране флуктуационно возникло локальное повышение концентрации БКМ. Это приведет к увеличению плотности кортикальной сети под этим участком мембраны: увеличится осмотическое давление "газа контрионов", появятся потоки ЦЖ, направленные к сгущению кортикальной сети, потоки увлекут БКМ к данному участку мембраны. Таким образом, можно ожидать появления неустойчивости, приводящей к макроскопическим потокам БКМ и движению самой мембраны.

Более строгое рассмотрение в рамках названных физических посылок удается провести с помощью математической модели. Рассмотрим поток ЦЖ внутри кортикального слоя, вызванный перепадами осмотического и гидростатического давлений. При движении сквозь плотную полимерную сеть главный вклад в трение дает трение жидкости о сеть. Объемный поток выражается в этом случае в виде

$$\vec{j} = L (\vec{\nabla} \Pi - \vec{\nabla} \rho), \quad (1)$$

где L - коэффициент гидравлической проницаемости кортикальной сети для ЦЖ; Π - осмотическое давление; ρ - гидростатическое давление.

Пренебрегая "сухим" объемом кортекса, можно записать уравнение несжимаемости ЦЖ:

$$(\vec{\nabla} \cdot \vec{j}) = 0 \quad (2)$$

Разложим далее \vec{j} на нормальную к плоскому положению мембраны и тангенциальную составляющие (рис.1):

$$\vec{j} = \vec{j}^n + \vec{j}^t. \quad (3)$$

Толщина h кортикального слоя предполагается достаточно малой ($\sim 0,2$ мкм), чтобы можно было считать тангенциальную составляющую \vec{j}^t независимой от координаты x в пределах кортикального слоя. Для нормальной составляющей потока \vec{j}^n граничные условия записываются в виде

$$j^n|_{z=0} = \rho \xi_+, \quad j^n|_{z=h} = L^*(\Pi - \rho), \quad (4)$$

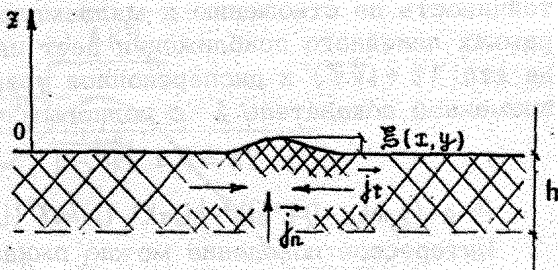
где ρ - плотность ЦЖ (далее для простоты записи полагаем $\rho = 1$), L^* - коэффициент гидравлической проницаемости границы раздела кортикального слоя и объема цитоплазмы. Значения осмотического и гидростатического давлений отсчитываются от уровня в объеме цитоплазмы. Интегрирование (2) по x в пределах толщины кортикального слоя с учетом (4) дает

$$\xi_+ - L^*(\Pi - \rho) + hL(\Delta_s \Pi - \Delta_s \rho) = 0 \quad (5)$$

(индекс s означает дифференцирование по координатам поверхности x и y).

Исходной причиной возникновения осмотических перепадов в кортикальной сети согласно предлагаемой модели является перераспределение БКМ. Последнее обусловлено: а) латеральной диффузией; б) увлечением рецепторов потоком в кортикальном слое; в) обратимым связыванием БКМ с кортикальной

Рис. 1. Кортикальный слой и гидродинамические потоки в нем, вызванные неоднородностью плотности сети (градиентами осмотического давления)



сетью [2]. Учитывая это, уравнение для поверхностной плотности свободных рецепторов $\gamma(x, y)$ запишем как

$$\gamma_+ = -\bar{V}(\gamma m \bar{r}^2) + D\Delta_s \gamma - \beta\gamma + k\gamma_{\Sigma}, \quad (6)$$

где m — коэффициент увлечения рецепторов потоком; D — коэффициент диффузии рецепторов в плоскости мембраны; β и k — коэффициенты связывания и диссоциации рецепторов с цитоскелетом; γ_{Σ} — суммарное число свободных и связанных рецепторов (на 1 см^2).

Наконец, для замыкания системы уравнений (5) и (6) необходимы выражения для осмотического и гидростатического давлений. Уравнение Лапласа для внешней поверхности клетки определяет связь гидростатического давления с локальной кривизной мембраны:

$$p = p_0 - \epsilon \Delta_s \xi, \quad (7)$$

где ϵ — коэффициент поверхностного натяжения мембраны. Осмотическое давление в кортексе, согласно сделанным предположениям, определяется поверхностной концентрацией БКМ. Для простоты считаем связь линейной:

$$\Pi = \Pi_0 + \alpha\gamma. \quad (8)$$

(Более общее нелинейное соотношение не меняет окончательных выводов модели).

Подставляя (7) и (8) в уравнения (5) и (6), получаем систему

$$\begin{cases} \gamma_+ + \bar{V}_s [\gamma m L (\alpha \bar{V}_s \gamma + \epsilon \bar{V}_s \Delta_s \xi)] - D\Delta_s \gamma + \beta\gamma - k\gamma_{\Sigma} = 0, \\ \xi_+ - L^* (\alpha \gamma + \Pi_0 - p_0 + \epsilon \Delta_s \xi) + hL (\alpha \Delta_s \gamma + \epsilon \Delta_s^2 \xi) = 0. \end{cases} \quad (9)$$

АНАЛИЗ МОДЕЛИ

Легко видеть, что система (9) имеет однородное стационарное решение, соответствующее плоской поверхности клет-

ки: $\xi_0, \eta_0 \sim \text{const}(\vec{r}, t)$. Исследование этого решения на устойчивость по отношению к малоамплитудным возмущениям в рамках линейного приближения дает набор нормальных мод вида $\exp(\lambda t + i\vec{k}\vec{r})$ и дисперсионное уравнение, связывающее временной показатель λ с волновым числом K :

$$2\lambda = \rho \pm \sqrt{\rho^2 - Q},$$

$$\rho = -\beta + (\gamma_0 m L \alpha - D - L^* \epsilon) K^2 - h L \epsilon K^4, \quad Q = 4\epsilon K^2 (L^* + h L K^2) (\beta + D K^2) \quad (10)$$

Интересное поведение можно ожидать, когда

$$\alpha = \gamma_0 m L \alpha - D - L^* \epsilon > 0 \quad (11)$$

В этом случае зависимость $\rho(K^2)$ немонотонна и имеет максимум при

$$K_c^2 = K_c^2 \equiv \frac{\alpha}{2hL\epsilon} \neq 0 \quad (12)$$

Исходное однородное состояние устойчиво, пока $\rho_{\max} = \rho(K_c^2) < 0$ ($\text{Re } \lambda < 0$). С изменением параметров устойчивость нарушается, когда ρ_{\max} становится положительным. При этом положительные инкремент приобретают моды с волновым числом в некотором интервале вблизи K_c (ΔK на рис.2). Подчеркнем, что вблизи порога неустойчивости для волновых чисел в некоторой окрестности K_c заведомо оказывается $\rho^2 < Q$. Это означает, что λ имеет мнимую часть, тем самым неустойчивые моды оказываются волновыми. Частота критической моды выражается в виде

$$\omega_c^2 = K_c^2 \epsilon (L^* + h L K_c^2) (\beta + D K_c^2) \quad (13)$$

Для исследования поведения системы за порогом неустойчивости необходимо вернуться к нелинейной системе уравнений (9). Для краткости записи представим эту систему в операторном виде:

$$\hat{L} \vec{U} + \hat{N}(\vec{U}) = 0 \quad (14)$$

Здесь $\vec{U} = (\gamma, \xi)$ - вектор состояния системы;

\hat{L} - оператор, соответствующий линеаризованной относительно отклонений от (γ_0, ξ_0) системе уравнений (9):

$$\hat{L} \vec{U} = \begin{pmatrix} \gamma + \beta \gamma + (\gamma_0 m L \alpha - D) \gamma_{xx} + \gamma_0 m L \epsilon \xi_{xxxx} \\ \xi + L^* \alpha \gamma + h L \alpha \gamma_{xx} - L^* \epsilon \xi_{xx} + h L \epsilon \xi_{xxxx} \end{pmatrix}, \quad (15)$$

\hat{N} - оператор, включающий в себя все нелинейные члены системы (9):

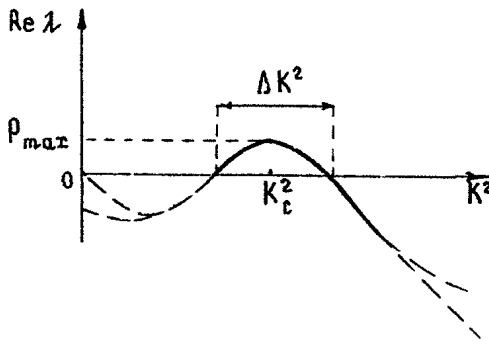


Рис. 2. Дисперсионная зависимость $\text{Re } \lambda(K^2)$ для нормальных мод линеаризованной системы (9), ΔK — интервал волновых чисел неустойчивых мод

$$\hat{N}(\bar{U}) = \begin{pmatrix} m L \alpha (\gamma_{\tau}^2 + \gamma_{\tau\tau} \gamma) \\ 0 \end{pmatrix} + m L \epsilon (\gamma_{\tau} \xi_{\tau\tau\tau} + \gamma \xi_{\tau\tau\tau\tau}) \quad (16)$$

Анализ уравнения (14) удается провести в квазигармоническом приближении для одномерной задачи. При этом решение разыскивается в виде критической моды с медленной модуляцией амплитуды во времени и в пространстве:

$$\bar{U} \sim \Gamma(\epsilon^2 \tau, \epsilon^2 t) \exp(i\omega_c t + iK_c \tau) \quad (17)$$

Такой вид решения обоснован в достаточно малой окрестности порога неустойчивости, когда справедливы неравенства $\Delta K^2/K_c^2 \ll 1$; $\Delta\omega/\omega_c \ll 1$. Именно отношения $\Delta K/K_c$ и $\Delta\omega/\omega_c$ определяют масштабный фактор ϵ^2 в решении (17). Соотнести порядок величин $\Delta K/K_c$, $\Delta\omega/\omega_c$ с исходными параметрами задачи позволяет дисперсионное уравнение (10). Оно дает

$$\frac{\Delta K}{K_c} \sim \frac{\Delta\omega}{\omega_c} \sim \rho_{\max} = \epsilon^2, \quad (18)$$

где ρ_{\max} — малая величина вблизи порога неустойчивости ($\epsilon^2 \ll 1$). Вблизи порога неустойчивости должна быть малой также сама амплитуда Γ . Нижеследующей самосогласованной процедурой нам удастся получить уравнение для нее в предположении $\Gamma \sim \epsilon$. Для вывода исходных уравнений относительно амплитуды можно использовать известный для задач с несколькими пространственными и временными масштабами прием (см., например, [8]). Имея в виду два характерных масштаба по τ и t , производные выразим в виде

$$\frac{\partial}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial t_0} + \varepsilon^2 \frac{\partial}{\partial t_2}, \quad \frac{\partial}{\partial x} = \frac{\partial}{\partial x_0} + \varepsilon^2 \frac{\partial}{\partial x_2}, \quad (19)$$

где $t_0 = t$; $t_2 = \varepsilon^2 t$; $x_0 = x$; $x_2 = \varepsilon^2 x$. Это дает разложение по параметру малости ε^2 линейного оператора \hat{L} :

$$\hat{L} = \hat{L}_0 + \varepsilon^2 \hat{L} + \dots \quad (20)$$

Решение уравнения (14) разыскивается в виде

$$\vec{U} = \varepsilon \vec{U}_1 + \varepsilon^2 \vec{U}_2 + \dots \quad (21)$$

Первые члены разложения нелинейного оператора \hat{N} будут

$$\hat{N}(\vec{U}) = \varepsilon^2 \hat{N}_1(\vec{U}_1 \circ \vec{U}_1) + \varepsilon^3 \hat{N}_2(\vec{U}_1 \circ \vec{U}_2) + \dots, \quad (22)$$

$$\hat{N}_1(\vec{U}_1 \circ \vec{U}_1) = \left(m L \alpha \left[\left(\frac{\partial \chi_1}{\partial x} \right)^2 + \chi_1 \frac{\partial^2 \chi_1}{\partial x^2} \right] + m L \varepsilon \left(\frac{\partial \chi_1}{\partial x} \frac{\partial^3 \xi_1}{\partial x^3} + \chi_1 \frac{\partial^4 \xi_1}{\partial x^4} \right) \right) \vec{U}_1, \quad (22a)$$

$$\hat{N}_2(\vec{U}_1 \circ \vec{U}_2) = \left(m L \alpha \frac{\partial^2}{\partial x^2} (\chi_1 \chi_2) + m L \varepsilon \frac{\partial}{\partial x} \left(\chi_2 \frac{\partial^3 \xi_1}{\partial x^3} + \chi_1 \frac{\partial^3 \xi_2}{\partial x^3} \right) \right) \vec{U}_2, \quad (22b)$$

Приведенные разложения подставляются в уравнение (14), что дает в первом порядке по ε :

$$\hat{L}_0 \vec{U}_1 = 0 \quad (23)$$

Общее решение этого уравнения имеет вид

$$\vec{U}_1 = \Gamma_1(x_2, t_2) \vec{U}_c^+ + \Delta_1(x_2, t_2) \vec{U}_c^- + \dots \quad (24)$$

где \vec{U}_c^\pm — собственные векторы оператора \hat{L}_0 с нулевыми собственными значениями; $\vec{U}_c^\pm \sim \exp(i\omega_c t \pm ik_c x)$. Входящие в уравнение (24) функции Γ_1, Δ_1 пока не определены, но должны быть найдены из уравнений более высокого порядка по ε . Во втором порядке получаем

$$\hat{L}_0 \vec{U}_2 = -\hat{N}_1(\vec{U}_1 \circ \vec{U}_1) \quad (25)$$

Общее решение, которое не выписываем ввиду громоздкости, фигурирует в уравнении третьего порядка:

$$\hat{L}_0 \vec{U}_3 = -\hat{L}_1 \vec{U}_1 - \hat{N}_2(\vec{U}_1 \circ \vec{U}_2) \quad (26)$$

Искомые уравнения для амплитуд Γ_1, Δ_1 получаются из условия разрешимости уравнения (26). Это условие состоит в ортогональности общего решения однородного уравнения (23) к правой части уравнения (26). Именно это условие дает уравнения для амплитуд Γ_1, Δ_1 :

$$\frac{\partial \Gamma_1}{\partial t_2} = \alpha \Gamma_1 + \nu \frac{\partial}{\partial x_2} \Gamma_1 - \mu \Gamma_1 |\Gamma_1|^2 - \eta \Gamma_1 |\Delta_1|^2, \quad (27)$$

$$\frac{\partial \Delta_1}{\partial t_2} = \alpha \Delta_1 - \nu \frac{\partial}{\partial t_2} \Delta_1 - \mu \Delta_1 |\Delta_1|^2 - \eta \Delta_1 |\Gamma_1|^2$$

Все входящие в правую часть системы (27) параметры выражаются через исходные параметры задачи. Конкретный вид этих выражений сейчас несуществен. Вид системы уравнений для медленно меняющихся амплитуд в определенном смысле универсален. Он определяется лишь самим фактом близости к порогу волновой неустойчивости, т.е. к порогу мягкого возбуждения возмущений вида $e^{\nu t} e^{\pm i K_c x}$ и не зависит от конкретного вида исходной динамической системы, которая к этому порогу выведена. В частности, те же самые (с точностью до коэффициентов) уравнения (27) были получены при исследовании качественно иной модели — модели типа "реакция-диффузия" [9]. Проведенный в той же работе анализ уравнений (27) приводит к следующим выводам.

Критическим параметром, определяющим качественный характер устойчивых режимов, является отношение $\gamma = \text{Re } \eta / \text{Re } \mu$. При $\gamma < -1$ уравнения (27) не имеют устойчивых стационарных решений, что может означать жесткий характер возбуждения волн. (Напомним, что вывод уравнений был проведен в предположении мягкого возмущения). При $-1 < \gamma < 1$ единственное устойчивое решение имеет вид $|\Gamma_1| = |\Delta_1|$. Это решение, как очевидно из (24), соответствует стоячей волне с частотой и волновым числом соответственно ω_c и K_c . При $\gamma > 1$ стоячая волна оказывается неустойчивой. Ей на смену в качестве устойчивых режимов приходят бегущие гармонические волны, которые соответствуют решениям

$$|\Gamma_1| = A \neq 0, \quad \Delta_1 = 0, \quad \Gamma_1 = 0, \quad |\Delta_1| = A, \quad (28)$$

где A — константа, которая определяется параметрами системы (27).

Помимо пары однородных решений (28), система (27) в той же области параметров допускает устойчивое неоднородное распределение амплитуд Δ_1, Γ_1 :

$$\begin{aligned} |\Delta_1| &\rightarrow A, & |\Delta_1| &\rightarrow 0; \\ \Gamma_1 &\rightarrow 0, & |\Gamma_1| &\rightarrow A \end{aligned} \quad (29)$$

Этому решению соответствует пара бегущих гармонических волн, движущихся навстречу друг друга и гасящих друг друга в пределах области протяженностью в несколько длин волн

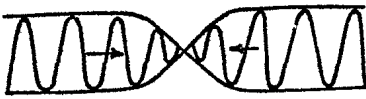


Рис. 3. Аннигиляция встречных гармонических автоволн

(рис.3). Этот режим существует при $(\partial\omega/\partial K)K_c > 0$ При $(\partial\omega/\partial K)K_c < 0$ реализуется симметричное решение, когда волны разбегаются из одного центра.

Отметим, что подобная аннигиляция является характерным свойством нелинейных волн в диссипативных системах — автоволн. Точно так же ведут себя "химические" волны в реакционной смеси Белоусова-Жаботинского или бегущие импульсы нервного возбуждения.

* * *

Очевидно, предсказываемые моделью волновые режимы, описанные выше, не могут имитировать те проявления поверхностной динамики, о которых говорилось в начале статьи. Образование локализованных отростков и складок на клеточной поверхности должно описываться существенно ангармоническими режимами. Их интерпретацию надеемся представить в будущем.

Что касается квазигармонических режимов поверхностной динамики, они также обнаруживаются в экспериментах. На фото (из работы [10]) показана поверхность движущегося распластанного фибробласта, наблюдаемая методом отражательной интерференционной микроскопии (рис.4). Периодический ряд полос соответствует волнообразному рельефу поверхности, движущемуся в направлении перемещения клетки.

Л и т е р а т у р а

1. Васильев Ю М., Гельфанд И. М. Взаимодействие нормальных и неопластических клеток со средой М. Наука, 1981
2. Carboni J M., Condeelis J. S. Ligand-induced changes in the location of actin, myosin, 95K (L-actinin) and 120 K protein in amebae of Dictyostelium discoideum // J Cell Biol 1985 V 100 P 1884
3. Couchman J. R., Lenn M., Rees D A. Coupling of cytoskeleton functions for fibroblast locomotion // Eur J Cell Biol 1985 V 36 P 182
4. Petris S. de. Preferential distribution of surface immunoglobulins on microvilli // Nature 1978 V 272 P. 66
5. Geiger B. Membrane-cytoskeleton interaction // BBA 1983 V 737 P 305
6. Haken H. Cooperative phenomena in systems far from thermal equilibrium and in nonphysical systems // Rev Mod Phys 1975 V 47 P 67
7. Kreis T. E., Geiger B., Schlessinger J. Mobility of microinjected rhodamine actin within living chicken gizzard cells determined by fluorescence photobleaching recovery // Cell 1982 V 29 P 835



Рис. 4. Вид поверхности движущегося фибробласта, полученный в работе [10], с временным интервалом в 1 мин. Длина отрезка 10 мкм

8. *Livshits M. A* Chemical waves as a result of instability in reaction-diffusion systems // *Z. Phys. Ser B* 1983 V 53 P 83
9. *Singer S. J., Nicolson G L.* The fluid mosaic model of the structure of cell membranes // *Science* 1972 V. 175 P 720
10. *Schwartz M. A , Luna E J.* Binding and assembly of actin filaments by plasma membranes from *Dictyostelium discoideum* // *J. Cell Biol.* 1986. V. 102. P. 2067.

КЛАСТЕРНЫЙ МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ ПЕРИСТАЛЬТИЧЕСКИХ АВТОВОЛН ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА. АВТОМАТНАЯ МОДЕЛЬ

Л. В. Решодько, Е. А. Андреев, А. Д. Удовичко, А. С. Поташко

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), достигающий у человека 15 м в длину, осуществляет транспорт, переваривание и всасывание питательных веществ, необходимых для организма. Моторная функция, обеспечивающая транспорт пищевой массы, осуществляется перистальтическими волнами, или, точнее, автоволнами сокращения [1-4]. Механизмы образования перистальтических волн остаются все еще не установленными [5,6]. Выяснение этих механизмов необходимо для более эффективного лечения многих распространенных болезней, таких как язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки, пилорические стенозы, атонии сфинктеров и др. [7]. Изучение клеточных механизмов самоорганизации перистальтических волн сокращения в прямом эксперименте на биологическом объекте связано с рядом методических трудностей, обусловленных несоответствием современного уровня развития измерительной техники и сложности рассматриваемой задачи [5,7]. Это обстоятельство делает целесообразным разработку математических моделей гладкомышечных структур ЖКТ [8]. Цель данной работы - построение автоматной модели гладкомышечной ткани и исследование на компьютере с помощью этой модели механизма формирования перистальтических волн сокращения. В процессе компьютерных экспериментов на двумерных автоматных моделях решалась следующая задача: может ли и при каких условиях ансамбль автоосциллирующих клеток самосинхронизироваться в изофазные распространяющиеся кластеры возбуждения, сходные с перистальтическими волнами сокращений ЖКТ.

В основу автоматной модели положены следующие три хорошо известных экспериментальных факта:

1. Гладкомышечные клетки обладают врожденным свойством спонтанной электрической активности и представляют собой биохимические автогенераторы медленных электрических колебаний [9,10]. Кусочек гладкомышечной ткани, вырезанной из желудка или кишечника, продолжает устойчиво генерировать медленные электрические волны, как и интактный орган [8-11]. Для желудка человека эта частота составляет примерно три цикла в минуту [7,10]. Медленные колебания электрического потенциала клетки являются отражением колебательной природы внутриклеточных метаболических процессов [12,13].

2. В ансамбле гладкомышечных клеток имеет место морфологическая связь между соседними клетками, осуществляемая посредством щелевых контактов, или нексусов [8,9].

3. Клетки взаимодействуют посредством электрических потенциалов, передаваемых от клетки к клетке через щелевые контакты. Электрический потенциал клеток, окружающих любую клетку гладкомышечной ткани, в зависимости от его величины может вызвать гиперполяризацию или деполяризацию этой клетки. Изменение потенциала, в свою очередь, приводит к ускорению или замедлению внутриклеточных метаболических процессов, и, следовательно, к изменению частоты медленных электрических колебаний потенциала.

Свойство колебаний в автоматной модели гладкомышечной клетки представлено периодической функцией смены внутренних состояний клетки (рис.1). Один полный рабочий цикл клетки, включающий фазу покоя (L), фазу возбуждения (A) и фазу рефрактерности (R), разделен на 12 дискретных состояний $Q = \{q_1, q_2, \dots, q_{12}\}$. Каждому из 12 состояний клетки-автомата соответствует фиксированное значение электрического потенциала $U(t)$ на плазматической мембране клетки (см. рис.1) - это функция выхода клетки-автомата. Морфологическая структура гладкомышечной ткани в клеточном автомате моделировалась тетрагональной сетью автоматов. Известно, что упаковка клеток в ткани крайне неоднородна. В плоскости гистологического среза количество клеток соседей, окружающих любую клетку, изменяется от 5 до 12. Плотность распределения клеток различной связности описывается законом Гаусса с математическим ожиданием связности - 6 клеток [1,5]. Это значит, что в случае однородной по связности клеток ткани модель клеточного автомата должна иметь гексагональную струк-

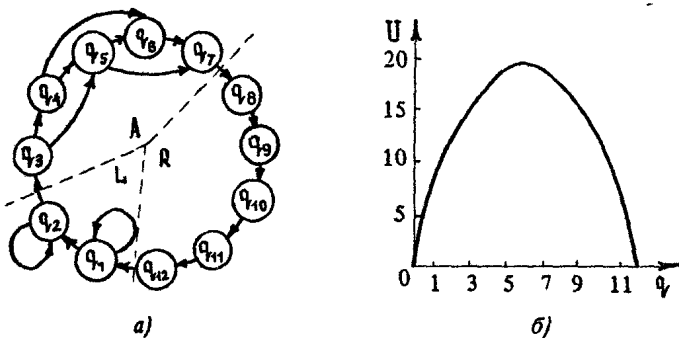


Рис. 1. Функция переходов (а) и функция выходов (б) клетки-автомата, моделирующей один рабочий цикл спонтанно активной гладкомышечной клетки

туру. Без потери общности в нашей работе структура гладкомышечной ткани моделировалась более простым клеточным автоматом с тетрагональной структурой, т.е. такой структурой, в которой каждая клетка взаимодействует с четырьмя ближайшими соседями. Функции выходов $U_{ij}(t)$ каждого автомата $a_{ij} (i, j \in \{0, \pm 1, \pm 2, \pm 3, \dots\})$ отображают изменение электрического потенциала в зависимости от внутреннего автомата. Поведение каждой клетки a_{ij} в общем случае определяется ее текущим состоянием $q_{ij}(t)$ и влиянием клеток-соседей, т.е. описывается рекурсией:

$$q_{ij}(t+\varepsilon) = F [q_{ij}(t), U^*(t)],$$

где ε — шаг рекурсии, $q_{ij}(t)$ — "старое" состояние клетки, $q_{ij}(t+\varepsilon)$ — "новое" состояние клетки, $U^*(t)$ — интегральная функция выхода клеток-соседей, F — функция переходов автомата.

Функция F на рис.1 представлена графоидом автомата, в котором $q_1 - q_{12}$ — внутреннее состояние клетки, $U_{ij}(t)$ — потенциал медленной электрической волны, $U^*(t)$ — электрический потенциал, передаваемый клетке от ближайших соседей, т.е. клеток $a_{i-1,j}, a_{i+1,j}, a_{i,j+1}, a_{i,j-1}$. С учетом относительно низкой частоты колебаний электрический потенциал $U^*(t)$, действующий на клетку a_{ij} от клеток соседей, приближенно может быть описан сеточным равномерно усредненным уравнением

$$U_{ij}^*(t) = [U_{i+1,j}(t) + U_{i-1,j}(t) + U_{i,j+1}(t) + U_{i,j-1}(t)] / 4.$$

Поведение каждой клетки a_{ij} зависит от значений интеграль-

ной функции клеток-соседей $U_{ij}^*(t)$ и ее собственного текущего состояния $q_{ij}(t)$. В частности, при условиях баланса внешнего и внутреннего электрических потенциалов клетки, т.е. при $U_{ij}^*(t) = U_{ij}(t)$ клетка a_{ij} последовательно выполняет повторяющийся цикл переходов $q_1 - q_{12}$, что соответствует спонтанной электрической активности клетки при отсутствии внешней электрической поляризации или деполяризации. При отсутствии баланса внешнего и внутреннего электрических потенциалов, т.е. при $U_{ij}^*(t) \neq U_{ij}(t)$, поведение клетки зависит от ее фазы и полярности рассогласования. Для каждой фазы характерен свой алгоритм поведения клетки a_{ij} ; в частности, в фазе покоя при $U^*(t) < U(t)$ происходит торможение активности клетки, обозначенное на рис.1 циклами в состояниях q_1, q_2 . В фазе возбуждения при $U^*(t) > U(t)$ происходит ускорение активности клетки, обозначенное на рис.1 обводными стрелками $q_3 \rightarrow q_5, q_4 \rightarrow q_6, q_5 \rightarrow q_7$. В фазе рефрактерности клетка нечувствительна к потенциалам клеток-соседей и выполняет свой обычный невозмущенный цикл.

Перечисленные правила позволяют моделировать известные экспериментальные данные о механизмах межклеточных взаимодействий в гладких мышцах ЖКТ.

Общий алгоритм моделирования гладкомышечной ткани с помощью рассматриваемого клеточного автомата состоит в том, что, после того как задана сеть автоматов, определены ее начальные и краевые условия, каждый автомат функционирует самостоятельно согласно установленным правилам перехода. Реализация автомата осуществлена на мини-ЭВМ "Искра-226". Программа составлена на языке Бейсик-2 в виде диалоговой системы типа "меню", которая при запуске запрашивает исходные данные для вычислительного эксперимента, в частности начальные и краевые условия, размер и форму клеточного поля, и формирует последовательность кадров ("моментальных фотографий" клеточного поля), выводимых на дисплей или печать.

Коллективная динамика поведения ансамбля взаимодействующих клеток-автоматов исследовалась при различных краевых условиях, в частности исследовалось поведение клеточного автомата, образующего различные топологические поверхности: прямоугольник, цилиндр, тор. Прямоугольник образуется при "обрамлении" поля граничными клетками, т.е. клетками с неполной оболочкой (число соседей меньше четырех). Цилиндр образуется из прямоугольника замыканием его противо-

положных сторон, торсоединением противоположных сторон цилиндра. Начальные условия ансамбля задавались статистически равномерным распределением фаз автоматов, каждый из которых находится в одном из 12 состояний рабочего цикла.

Вычислительные эксперименты с клеточными автоматами дали следующие результаты (рис.2). Независимо от начальных условий по истечении определенного времени клеточный автомат переходит к устойчивому режиму синхронных ритмических автоколебаний, характер которых определяется граничными условиями. В частности, если клеточный автомат имеет прямоугольную топологическую поверхность, то в ней устанавливаются периодические колебания, распространяющиеся от единого эпитокопического центра колебаний [2,3,4,6]. В автомате с цилиндрической поверхностью возникают периодические волны, которые симметрично распространяются вдоль продольной оси цилиндра от его центральной части к концам. В автомате с торообразной топологической поверхностью возникают изофазные волны, охватывающие всю поверхность.

Общий характер перехода из состояния "абсолютного хаоса" - равномерного случайного распределения состояний клеточного автомата - в устойчивые синхронные автоволны всего клеточного ансамбля определяется эффектом кластеризации, состоящим в формировании на поле замкнутых областей, внутри которых все элементы изофазны. Процесс кластеризации можно разделить на две фазы, фактически не имеющие четкой границы раздела: микрокластеризация и макрокластеризация. В фазе микрокластеризации происходит формирование небольших, в фазе макрокластеризации - больших кластеров. Формирование кластеров в фазе макрокластеризации происходит в результате слияния когерентных или конкурентной аннигиляции некогерентных кластеров. При микрокластеризации влияние начальных условий практически отсутствует, при макрокластеризации краевые условия начинают играть существенную роль в эволюции; в частности, на цилиндре кластеры имеют тенденцию вытягиваться перпендикулярно продольной оси цилиндра. На поле прямоугольной формы происходит практически равномерный в пространственном отношении рост кластеров до тех пор, пока не сформируется кластер, занимающий большую часть поля, после чего происходит распад кластера на эпитокопические волны. На торе происходит практически равномерный, в пространственном отношении рост кластера и захват этим кластером всего поля.

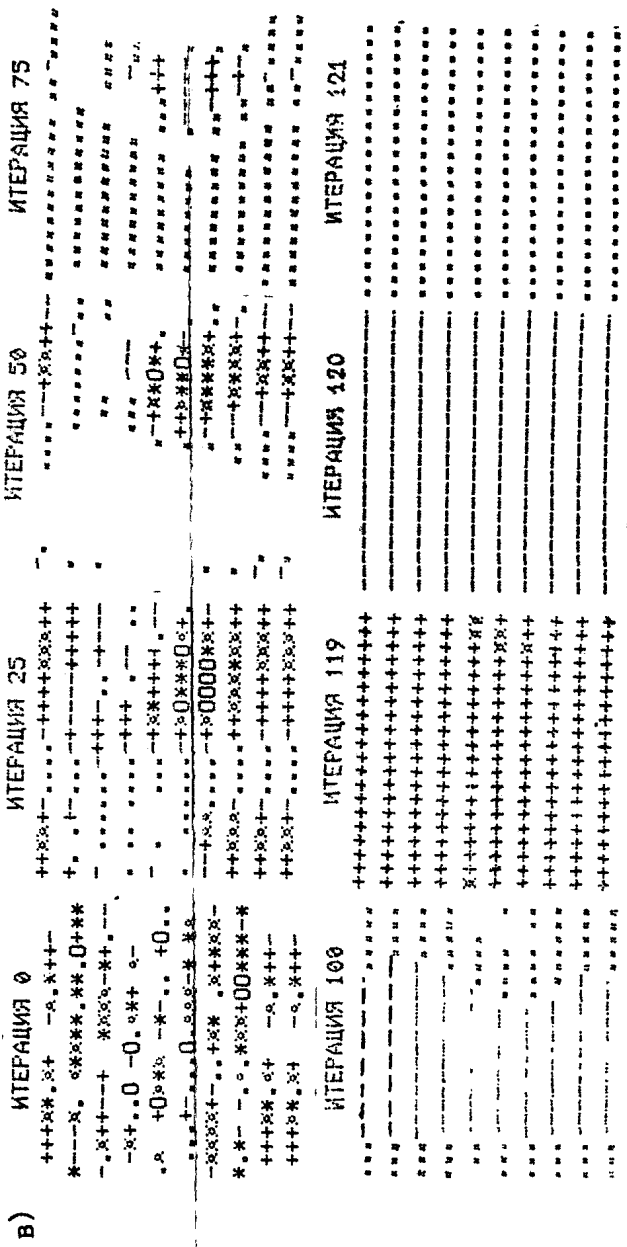


Рис. 2. Коллективная динамика возбуждения в клеточных автоматах с цилиндрической (а), прямоугольной (б) и горообразной (в) поверхностью. Обозначения состояний:

ϕ_1, ϕ_{11} ϕ_3, ϕ_6 ϕ_5, ϕ_7 ϕ_{12}
 ϕ_2, ϕ_{10} ϕ_4, ϕ_8 ϕ_9

В основе современного представления о природе перистальтических волн ЖКТ лежит априори утвердившаяся пейсмекерная концепция, согласно которой гладкомышечные клетки или группы клеток, возбуждающиеся с наибольшей частотой, навязывают собственный ритм возбуждения всему гладкомышечному органу и являются, таким образом, источником перистальтических волн. Рядом авторов [10,11] предпринимались попытки определить пространственную локализацию пейсмекерных областей, задающих частоту перистальтических волн. Основная трудность, с которой сталкивается концепция пейсмекерной природы перистальтических волн состоит в том, что экспериментально не удается обнаружить в гладких мышцах наличие стационарных пейсмекерных областей [5,7,11].

Установленные нами на автоматных моделях процессы кластеризации в ансамблях автоосциллирующих клеток позволяют предложить другую гипотезу формирования перистальтических волн ЖКТ, основанную на концепции кластерного механизма. Сущность этой гипотезы состоит в том, что в основе наблюдаемых в гладкомышечных тканях явлений лежат процессы межклеточных взаимодействий, которые вызывая изменения скоростей возбуждения автоосциллирующих клеток приводят к взаимной самосинхронизации автогенераторов и тем самым к образованию изофазных кластеров, которые в конечном счете вырождаются на цилиндре в устойчивые перистальтические волны возбуждения. Иными словами, если запрограммировать в автоматной модели свойство спонтанной активности гладкомышечных клеток и способность изменять скорость возбуждения, ускоряя его или замедляя в результате межклеточных взаимодействий, то ансамбль клеток в конечном счете всегда самосинхронизируется в устойчивые изофазные кластеры возбуждения, распространяющиеся в виде перистальтических волн.

Иллюстрируя устойчивую сходимость коллективной динамики возбуждения ансамбля клеток от абсолютного хаоса к ритмически распространяющимся волнам при кластерном механизме их формирования, приведем еще один модельный результат. Сравнивая кинетику распространяющихся волн возбуждения на моделях, имеющих поверхность пря- оугольника, цилиндра, тора (см. рис.2), легко обнаружить, что только в случае цилиндра распространяющиеся волны возбуждения движутся вдоль продольной оси цилиндра, как это имеет место в пищеварительной трубке ЖКТ. Более того, если начальные условия в цилиндрической модели задать таким образом, что волны возбуждения будут распространяться перпендикулярно продольной оси

цилиндра, то через некоторое время они самопроизвольно изменяют исходное направление и начнут распространяться вдоль оси цилиндра.

В заключение отметим, что полученные результаты позволяют не только предложить новую гипотезу кластерного механизма образования перистальтических волн ЖКТ, но и дают более глубокое понимание синергетики коллективной динамики возбуждения в биологических тканях.

Л и т е р а т у р а

- 1 Балкарей Ю. И., Голик Л. Л., Елинсон М. И. Автоволновые среды, М, Знание, 1975.
- 2 Васильев В. А., Романовский Ю. М., Яхно В. Г. Автоволновые процессы в распределенных кинетических системах // УФН. 1979. Т 128, № 4. С. 625
- 3 Кринский В. И., Медвинский А. Б., Панфилов А. В. Эволюция автоволновых вихрей. М Знание, 1986.
- 4 Яхно В. Г. Автоволновые процессы в одномерных релаксационных системах // Автоволновые процессы в системах с диффузией. Горький, 1981 С. 46.
- 5 Решодько Л. В. Частотно-временная структура механограмм спонтанных сокращений гладких мышц // Молекулярная генетика и биофизика. 1986. Вып. 11 С 120.
- 6 Bertuzzi A, Mancinelli R, Pescatory M., Solinari S An analysis of the peristaltic reflex // Biol Cybernetics 1979 V. 35 P 205
- 7 Brown B H. Electrophysiological measurements from the smooth muscle of the human gastro - intestinal tract // IEE Med Electron Monogr 1976 N 18 - 22. P 1 - 26.
- 8 Богач П. Г., Решодько Л. В. Алгоритмические и автоматные модели деятельности гладких мышц Киев Наук думка, 1979.
- 9 Connor J. A., Prosser C. L., Weems W A A study of pacemaker activity in intestinal smooth muscle // J Physiol 1974 V 240, N 3 P 671
- 10 Golenhofen K Slow rhythms in smooth muscle (minuterhythm) // Smooth Muscle London, Edward Arnold, 1970 P 316
- 11 Berger W. K., Dahl G. P. Pacemaker activity in the circulae smooth muscle of frog stomach // Pflugers Arch 1974 V 351, N 1 P 133
- 12 Siegel G., Poedel H., Hofer H. W Basic rhythms in vaseular smooth muscle // Smooth muscle pharmacology and physiology Colloq INSERM 1975 V 50 P 215
- 13 Tomita T. Electrical activity (spikes and slow waves) in gastrointestinal smooth muscles // Smooth Muscle: an assesment of current knowlege London, Edward Arnold, 1981 P. 127.

АВТОВОЛНОВЫЕ ЯВЛЕНИЯ В ТКАНЯХ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

В. А. Васильев, С. Д. Дрендель, О. Л. Нотова

Органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) обладают значительным разнообразием автоволновых (АВ) свойств. Еще в середине прошлого века К.Бернар на лекциях демонстрировал полностью изолированную тонкую кишку кролика, помещенную в оксигенированный раствор. В течение нескольких часов такая кишка работала как весьма эффективный перистальтический насос. Сразу же заметим, что под перистальтическими будем понимать любые течения, обусловленные изменениями формы трубки, но не ее объема. Перистальтические течения в органах ЖКТ обеспечивают как перемещения содержимого, так и его перемешивание. Обе эти функции одинаково важны для нормального пищеварения, а исследования моторики органов ЖКТ играют важную роль в понимании механизмов пищеварения [1-3].

В организации моторики ЖКТ важнейшую роль играют разнообразные АВ-свойства гладкомышечных тканей. Уместно сравнить, что другой насос организма - сердце - в нормальных условиях не работает как распределенная АВ-система, так как длина волны возбуждения много меньше, нежели его размеры. И только в патологических состояниях нетривиальные АВ-явления играют определяющую роль [4]. В органах ЖКТ именно сложная организация иерархических АВ-процессов возбуждения гладкомышечной ткани во многом определяет их функционирование. Обсудим некоторые такие процессы.

Как и в любой ткани, сокращения гладкомышечной ткани органов ЖКТ возникают только в ответ на генерацию популяций действия (ПД). Сами же ПД могут возникать только на ребнях медленных волн (МВ) (рис.1). Период МВ в органах

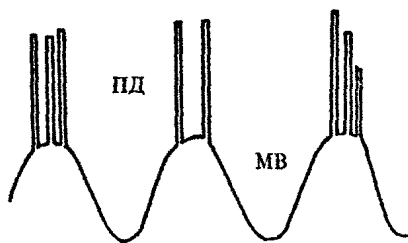


Рис. 1. Типичная форма сигналов электрической активности ГМТ, регистрируемых с живявленных в нее электродов

ЖКТ находятся в диапазоне 2–20 с. Сила сокращений гладкомышечной ткани определяется количеством ПД на гребне МВ, т.е. имеют место эффекты суммации ПД. Причем интенсивность генерации ПД если и зависит от параметров МВ, ее формы и амплитуды, то слабо. Поэтому можно полагать, что МВ выступает

как фактор, определяющий пространственно-временную организацию моторной активности органов ЖКТ.

Известны четыре основных вида организации сокращений тонкого кишечника [2]: 1) перистальтика (содержимое перемещается строго в дистальном направлении); 2) маятникообразные движения содержимого; 3) пропульсивные движения; 4) антиперистальтика. Как оказалось, первые три режима могут быть объяснены в рамках простой феноменологической АВ-модели МВ, обсуждаемой ниже. Для понимания антиперистальтических режимов в рамках этой модели требуется привлечение дополнительных идей, а именно принять во внимание, что гладкомышечная ткань при высоких интенсивностях процессов генерации ПД истощается и требуется некоторое время (порядка периода МВ и больше) для ее восстановления. Отметим, что гладкомышечные ткани имеют сложную систему иннервации. Рассмотрим далее ее автономные свойства, обусловленные АВ-явлениями, протекающими в ней, а в заключение обсудим гипотезу о параметрическом управлении режимами функционирования органов.

Относительно природы МВ в настоящее время не существует единых взглядов [1,6]. Предлагаются три основных механизма: 1) метаболический, 2) электрогенный и 3) миогенный. Миогенный механизм, по-видимому, не заслуживает серьезного внимания, несмотря на наличие механнорецепторных свойств гладкомышечных клеток ЖКТ, так как МВ наблюдаются и в отсутствие видимых сокращений. Электрогенный механизм вызывает следующие возражения. Во-первых, МВ наблюдаются и в безнатриевой среде [5], хотя в других работах и отмечается роль Na^+ в генерациях МВ [6]. Во-вторых, следует сравнить распространение МВ и ПД, несомненно имеющих электрическую природу. Амплитуда МВ в десять и более раз меньше амплитуды импульсов ПД. Еще более существенные различия в пользу

ПД имеются в отношении крутизны фронтов. В то же время на одинаковых участках гладкомышечной ткани скорости распространения МВ в 5-10 раз выше, чем скорости распространения ПД. При этом корреляционные длины распространения для МВ составляют 10-100 см, а для ПД, как правило, не превышают 1 см [1,2]. Совокупность этих данных указывает, что механизмы распространения ПД и МВ различны. Поскольку электрогенный механизм генерации и распространения ПД не вызывает сомнений, то для МВ следует искать другой механизм. В качестве такового наиболее вероятным остается метаболический, т.е. МВ являются химическими волнами. Наблюдаемая электрическая МВ, по-видимому, представляет индикаторное явление.

Для изучения организации МВ-активности гладкомышечной ткани тонкого кишечника рассмотрим феноменологическую математическую модель. Но прежде приведем еще ряд основных фактов. Форма МВ в одних и тех же участках кишки может изменяться от почти синусоидальной до прямоугольной. МВ-активностью обладают и отдельные гладкомышечные клетки, а изолированный отрезок ткани имеет собственную частоту колебаний. В опытах на животных установлено, что при удалении верхних участков кишки частота МВ плавно понижается, т.е. каждый участок кишки может служить пейсмекером, и имеется плавный градиент их частот автоколебаний. Исходя из изложенных данных, представляется целесообразным для изучения организации МВ рассмотреть цепочки диффузионно-связанных генераторов. В качестве базовой модели примем генераторы Ван-дер-Поля - наиболее распространенный объект теории синхронизации биологических систем [7,8].

Итак, модель МВ-активности тонкой кишки имеет вид

$$\begin{cases} \frac{\partial x}{\partial t} = y + \delta_1 (x - \delta_3 x^3) + D_x \frac{\partial^2 x}{\partial \rho^2}, \\ \frac{\partial y}{\partial t} = \omega^2(\rho) x + \frac{\partial^2 y}{\partial \rho^2}, \end{cases} \quad (1)$$

где t - время, ρ - координата по пространству, δ_1, δ_3 - энергетические параметры генератора. Граничные условия определяются из предположения об автономности цепочки - непроницаемости торцов (L - длина цепочки):

$$\left. \frac{\partial x}{\partial \rho} \right|_{\rho=0} = \left. \frac{\partial y}{\partial \rho} \right|_{\rho=0} = \left. \frac{\partial x}{\partial \rho} \right|_{\rho=L} = \left. \frac{\partial y}{\partial \rho} \right|_{\rho=L} = 0 \quad (2)$$

Функция $\omega^2(\ell)$ определяет зависимость частоты собственных автоколебаний от их положения в цепочке. Рассматривались два вида зависимостей: 1) линейная и 2) линейная с плато в начале или (и) конце цепочки.

Приведем основные результаты моделирования [8,9,10]. При уменьшении коэффициентов связи синхронность автоколебаний нарушается и цепочка разбивается на синхронные кластеры. Между кластерами существуют узкие переходные зоны, в которых представлены частоты, характерные для смежных кластеров. В случае слабогармонических генераторов цепочки амплитуда колебаний в переходной зоне много меньше, нежели в центре кластеров. Это явление аналогично асинхронному гашению автоколебаний, известному в теории колебаний сосредоточенных систем [11].

Направление распространения волн возбуждения всегда совпадает с направлением градиента $\omega^2(\ell)$. Скорости волн максимальны в центрах кластеров, причем величина максимальной скорости уменьшается для кластеров с более низкой частотой колебаний. Если распределение собственных частот $\omega^2(\ell)$ имеет плато с размерами порядка длины волны, то на нем достигается абсолютный максимум скорости по всей цепочке. В переходных зонах могут наблюдаться остановки волн. Скорости волн, распространяющиеся внутри каждого кластера, изменяются от периода к периоду. Эти изменения периодичны: в зависимости от параметров модели этот период равен десяткам и более периодов основного тона. Один раз за период изменения скоростей вдоль кластера пробегает "сверхбыстрая" волна: ее скорость может во много раз превышать скорости остальных волн в данном кластере.

Сопоставим результаты расчетов по модели (1) с экспериментальными данными. Вывод об образовании частотных кластеров приводит к тому, что спектр суммарного сигнала цепочки, регистрируемый на поверхности тела, должен быть пиковым.* На рис.2 представлены спектры периферических сигналов для различных состояний органов ЖКТ. Как видно, пиковый характер спектра сохраняется. В многочисленных опытах на животных и клинических наблюдениях (см. также [12]) удалось наблюдать только пиковые спектры.

* Основной вклад в амплитуду пиков регистрируемого спектра вносят ПД, распределенные на гребнях МВ, которая является функцией носителем, она определяет форму спектра суммарного сигнала, т.е. расположение на нем пиков, соответствующих частотным кластерам

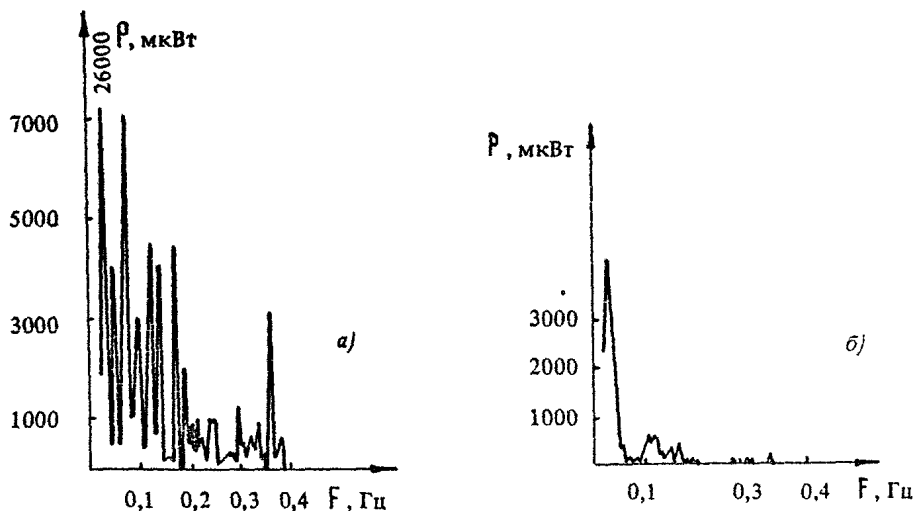


Рис. 2. Энергетический спектр суммарного сигнала электрической активности *a* — при стимуляции моторной активности ЖКТ (фосфорорганические соединения); *б* — при угнетении моторной активности (атропин) у того же большого

В наших опытах на предварительно оперированных животных (собаках) регистрировалась электрическая активность тонкой кишки с восьми равномерно распределенных вдоль и вживленных в нее электродов. В этих опытах также подтвердилось наличие частотных кластеров. На рис. 3 представлено распределение частот сигналов на электродах, а также отклонения частот от средней для каждого электрода. Градиент частот поддерживается только в среднем, а в отдельных интервалах времени имеются значительные вариации. В этих же опытах исследовалось распространение МВ.

Средняя скорость распространения МВ максимальна при параметрах, соответствующих плато собственных частот (двуденальная часть кишки) [12,13]. В нижних отделах кишки собственные частоты МВ плавно понижаются, и вместе с ними плавно снижаются скорости распространения МВ. Отмечаются также случаи, когда удавалось наблюдать распространение "сверхбыстрых" МВ, их скорость превосходила в 10-20 раз скорости других волн на исследуемом участке [14].

Таким образом, основные качественные выводы теории синхронизации, полученные из исследований АВ-системы (1)-(2), полностью совпадают с опытными данными. Это может служить подтверждением представлений о ЖКТ как АВ-системе.

Следующим шагом являются исследования течений в тонкой кишке, организуемых МВ-активностью гладкомышечной ткани ее стенки. В качестве простейшей модели возьмем уравнения

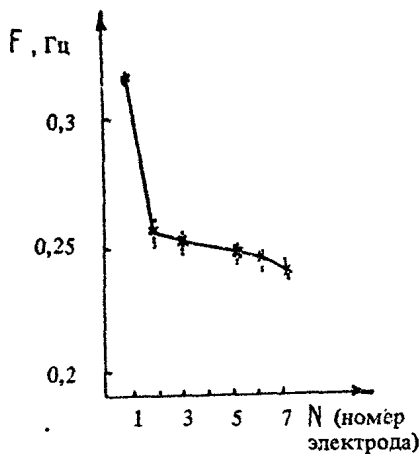


Рис. 3. Распределение частот, зарегистрированных в хронических опытах с вживленных в тонкую кишку собак электродов F — средневзвешенная частота, $F_N = \frac{\sum_{i=1}^m F_i P_i}{\sum_{i=1}^m P_i}$,

$$F_N = \frac{\sum_{i=1}^m F_i P_i}{\sum_{i=1}^m P_i},$$

где P_i — энергия спектральной составляющей на частоте F_i N -го электрода, m — число спектральных составляющих

частота генерации ПД постоянна. Граничными условиями для (3) могут быть $P_L = P_0 = P_R$ — открытость трубки. Тогда система уравнений (1)–(5) является замкнутой. Она исследовалась численно в дополнительном предположении, что модуль Юнга E постоянен. Приведем основные результаты.

Усредненное по периодам МВ значение потока всегда направлено по градиенту функции $\omega^2(\ell)$, и в трубке имеет место режим "прямой перистальтики". В случае замкнутой на концах трубки после переходных процессов устанавливается режим маятникообразных течений. Этот же режим может возникать в случае квазигармонических генераторов МВ (1)–(2), если средний уровень переходной зоны превышает порог генерации ПД. При высоких интенсивностях генерации ПД (большие T на гребнях МВ) возникает режим пропульсии — резкого проброса содержимого. Причем, так же как и в опытах, как правило, режим маятника чередуется с пропульсией [2]. Таким образом, из всех наблюдаемых режимов течений [2], не укладывающихся в рамки простейшей АВ-модели (1)–(5), остается лишь антиперистальтическое течение.

гидродинамики в гидравлическом приближении, которое следует из уравнения Навье–Стокса в предположении о нуазейлевом течении внутри круглой трубки с изменяющейся формой [15]:

$$\frac{\partial}{\partial t} S = \frac{\partial}{\partial \ell} (\pi r_w^4 / 8) \frac{\partial}{\partial \rho} P_i, \quad (3)$$

где $S(\ell, t) = \pi r_w^2$ — площадь сечения трубки, P_i и P_e — давления внутри и вне полости кишки. Гидравлическое уравнение (3) следует дополнить уравнениями движения стенки (E — модуль Юнга, S_0 — площадь сечения нерастянутой трубки):

$$P_i = E(S - S_0) + P_e, \quad (4)$$

$$T = (P_i - P_e) r_w, \quad (5)$$

где $T(\ell, t)$ — поперечное натяжение трубки. Будем полагать, что оно пропорционально длине надпороговой части МВ, т.е. что

При высоких интенсивностях генерации ПД (натяжения T) на отрезках времени порядка периода МВ имеются локальные обратные потоки, но осредненного движения содержимого вверх по цепочке не может быть. Если даже граничные условия для выражения (3) соответствуют закрытию нижнего конца и разомкнутости верхнего, то после переходного антиперистальтического течения (рефлюкса) устанавливается режим маятниковобразных течений, причем в процессе рефлюкса выходит незначительная часть содержимого трубки. Представляется невозможным в рамках приводимых выше представлений найти объяснение режиму антиперистальтики.

Дальнейшее расширение моделей возможно в двух направлениях: во-первых, привлечь механорецепторные свойства гладкомышечной ткани, т.е. нелинейную зависимость частоты генерации ПД от натяжения T и скорости удлинения ткани; во-вторых, инерционные свойства энергетики ткани при генерации ПД. Второе направление выглядит более привлекательным, так как оно поддерживается многими экспериментальными данными и позволяет просто объяснить все наблюдаемые явления. В отношении механорецепторных свойств гладкомышечной ткани, известно, что они возможны при значительных для физиологических условий скоростях удлинения клеток [1]. Конечно, возможны комбинации этих направлений, но мы остановимся на втором.

Известно, что длительная генерация ПД невозможна [2]: гладкомышечная ткань исчерпывает ресурсы Ca^{++} и энергии, после чего ей требуется время на их восстановление. В режиме невысоких интенсивностей генерации ПД такое восстановление ткани происходит за время, меньшее периода МВ. При повышении интенсивности генерации ПД за период МВ свойства ткани не успевают восстанавливаться и тогда часть периодов МВ не будет сопровождаться ПД (или их интенсивность будет на некоторых гребнях МВ снижена). Очевидно, что этот эффект в большей степени должен проявляться в областях с большей частотой МВ. При этом направление распространения пачек ПД будет противоположным распространению МВ, что соответствует антиперистальтическим течениям.

Для подтверждения инерционных явлений в гладкомышечной ткани в физиологических условиях были проведены параллельные записи МВ и сокращений. Сокращения регистрировались импедансографически на тех же вживленных биполярных электродах с фиксированным базовым расстоянием. Оказалось, что частота сокращений либо равна частоте МВ, либо ниже ее. Но это сни-

жение частоты меньше, чем было бы при пропадании некоторых пачек ПД, что объясняется пассивным растяжением участка ткани под электродом за счет нижележащих участков кишки. Эти опыты показывают, что не каждому гребню МВ соответствует сокращение. При этом возникают встречные направления распространения МВ и волн сокращений.

* * *

Обзор результатов моделирования и экспериментальных фактов показывает, что гладкомышечные ткани ЖКТ являются сложной иерархической АВ-системой. В ней осуществляются различные перистальтические течения. Гладкомышечные ткани ЖКТ имеют развитую систему иннервации [1,2]. Но представляется весьма перспективной гипотеза о параметрическом управлении моторикой органов. Действительно, изменяя параметры системы (концентрации веществ), можно изменять число кластеров (ср. рис.2,а и 2,б), скорости МВ и их организацию, интенсивность генерации ПД и т.п. При этом можно вызвать любой режим моторики. Такое параметрическое управление, действующее на орган в целом, позволяет достаточно просто объяснить многие известные физиологические и клинические факты.

Л и т е р а т у р а

1. Богач П. Г., Решодько Л. В. Алгоритмические и автоматные модели деятельности гладких мышц Киев Наукова думка, 1979
2. Физиология пищеварения. Руководство по физиологии. Л. Наука, 1974
3. Уголев А. М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций Л Наука, 1985
4. Автоволновые процессы в системах с диффузией / Под ред. М. Т. Греховой; ИПФ АН СССР Горький, 1981.
5. Ohba M., Sokamoto J., Tomita T. Slow wave in the circular muscles of guinea-pig stomach // J Physiology (L) 1975 V 253 P 505
6. Шевчук П. Н., Каплуненко Н. А. О ионных механизмах генерации электрической активности в гладкомышечных клетках желудочно-кишечного тракта // Успехи физиологических наук. 1985. Т. 16, № 4 С. 49
7. Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С. Математические модели в биофизике М Наука, 1975.
8. Васильев В. А., Романовский Ю. М., Яхно В. Г. Автоволновые процессы М. Наука, 1987
9. Дрендель С. Д., Хорс Н. П., Васильев В. А. Режимы синхронизации клеток гладкомышечных тканей // Динамика биологических систем / НИИ механики при ГГУ. Горький, 1984 С. 108
10. Дрендель С. Д., Васильев В. А. Синхронные кластеры в популяции гладкомышечных клеток // Динамика биологических систем / НИИ механики при Г Горький, 1986. С. 57.

11. *Стрелков С. П.* Введение в теорию колебаний. М.: Наука, 1964.
12. *Murat J., Martin A., Stevanovic D., Beloncle M., Masson J. M.* Electrogastroenterography. Application to Digestive Pathology // Electrogastrography. Methodology, Validation and Applications / Ed. R. M. Stern, K. L. Koch. Praeger, N 4. 1985. P. 215.
13. *Лебедев Н. Н.* Биоритмы пищеварительной системы. М.: Медицина, 1987.
14. Гастроэнтерология / Под ред. В. С. Чадвига, С. Ф. Филиппа. М. Медицина, 1985. Т. 2.
15. *Регирер С. А.* Перистальтические течения: Отчет № 2820 Института механики МГУ. № гос. регистрации 77066757. М., 1983.

**ИМИТАЦИОННОЕ
МОДЕЛИРОВАНИЕ ДВУМЕРНЫХ СТРУКТУР
ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ КОСТНОМОЗГОВОГО КРОВЕТВОРЕНИЯ**

А. Я. Моничев, В. А. Колчин, Е. М. Кутенкова

В последние годы математическое моделирование биологических систем пополнилось принципиально новым направлением, которое чаще всего определяют как имитационное моделирование. Такой поворот в математической биологии связан с дальнейшим развитием и расширением возможностей вычислительной техники. Классический путь модельного анализа, идущий от составления дифференциальных уравнений, описывающих процессы в живой природе, оказалось возможным заменить заданием тех же процессов непосредственно на алгоритмическом машинном языке.

Возможность миновать аналитическую запись в ряде случаев облегчила работу по моделированию, позволив описать процессы, которые не всегда просто было представить с помощью математических зависимостей. Особенно это касается объектов с малым числом элементов.

Действительно, при написании дифференциальных моделей мы обычно имеем дело либо со средними концентрациями элементов, либо с усредненными их численностями. Именно это позволяет пользоваться непрерывными зависимостями, составляющими основу математического языка таких моделей. При рассмотрении небольшого конечного числа элементов, например клеток, для получения общей картины необходимо следить за поведением каждого из элементов, так как интегральные законы в этом случае проявляются исключительно через статистику частных ситуаций.

Удивительно просто реализуются с помощью имитационного компьютерного моделирования пространственные эффекты (пе-

ремещение, деление клеток, различного рода формообразование). В то же время для описания этих явлений с помощью дифференциальных моделей приходится пользоваться уравнениями в частных производных высоких порядков, сложными для решения даже в случае одной координаты, не говоря уже о задачах на плоскости или в трехмерном пространстве.

Интересной и, по-видимому, наиболее удобной реализацией имитационного моделирования является "клеточный" компьютер. В этом варианте имитируемые события разворачиваются в части плоскости, поделенной на отдельные клеточные участки (ячейки), в каждой из которых задается алгоритм, отражающий поведение исследуемой системы. Такие модели были использованы некоторыми авторами для анализа структуры размножающихся клеточных систем [1,2]. В данной статье рассматривается конкретный вариант клеточной популяции - костномозговая кровеносная ткань.

Предлагаемая ниже компьютерная модель описывает образование, размножение и дрейф клеток в пространственной (20x20 ячеек) субъединице костного мозга и учитывает основные закономерности управления этими процессами, подробно исследованные нами ранее [3].

1. Каждая клетка, находящаяся в той или иной ячейке, делится с образованием двух себе подобных через время T_{α} или исчезает, дифференцируясь в другие более зрелые формы клеток и покидая затем популяцию, через T_{β} после своего рождения. В силу законов регуляции размножения [3] с увеличением числа клеток время интерфазы (промежутков между последовательными делениями) увеличивается: $T_{\alpha} = T_m (1 + \alpha N)$. Тем самым ограничивается беспредельный рост популяции. В формуле T_m - минимально возможное время между двумя делениями в оптимальных по питанию условиях, N - общая численность клеток в субъединице, α - коэффициент межклеточного взаимодействия в плане управления размножением.

2. При достижении клеткой возраста T_{α} дочерняя клетка занимает свободную соседнюю ячейку выделенного поля: сверху, слева, справа или внизу. Обозначим эти направления 1, 2, 3, 4 соответственно. Выбор преимущественного направления деления, с которого начинается поиск свободных ячеек, определяется случайным образом. Для этого запускается генератор случайных чисел от 1 до 4 с равномерным распределением. Если ячейка в направлении, выбранном генератором, свободна, то дочерняя клетка занимает эту ячейку (например, в направлении 2), если нет, то проверяется ячейка в направлении 3,

а затем в направлении 4 и в последнюю очередь в направлении 1. Если все направления заняты, клетка не делится, но пребывает в состоянии постоянной готовности к делению (возбужденное состояние) и при первой же возможности, когда освобождается рядом расположенная ячейка, занимает ее путем деления.

Если клетка разделилась, то в следующий раз дочерние клетки будут делиться вновь через время T_{α} . Если время жизни клетки достигает T_{β} , то она покидает пул, выходя в дальнейшем в кровяное русло. Ячейка освобождается. Таким образом, каждую клетку в компьютере представляет текущее время, отсчитываемое с момента рождения. При достижении временем значения T_{α} клетка переходит в возбужденное состояние и делится, а при достижении значения T_{β} клетка пропадает как данная дифференцированная форма.

3. Хорошо известно, что костномозговые клетки обладают митрационной способностью. Это предопределяет наличие их дрейфа в тканях костного мозга. Клетки движутся от пристеночных областей к центру кости. Для описания данного явления в модель была включена концепция медленного направленного перемещения клеток с преимущественным смещением в пределах субъединицы вверх.

Движение клеток в модели организуется дискретно: по истечении определенного промежутка времени T_d , характеризующего скорость дрейфа, все клетки переходят в следующую ячейку выбранного направления. При этом считается, что на границе субъединицы движение наружу всегда свободно как для деления, так и для дрейфа.

4. Помимо размножения делением клетки костного мозга постоянно пополняются за счет родоначальных, так называемых стволовых клеток, которые выполняют роль источника, ответственного за сохранность кроветворения. В костномозговой ткани исходная стволовая популяция находится в краевых областях (у стенок кости). При этом дрейф клеток происходит от края к центру. В нашей модели это соответствует перемещению от нижней границы к верхней. Считается, что появление костномозговых кроветворных клеток из стволовых происходит по случайному закону в ячейках нижней горизонтали с периодичностью T_k , характеризующей коммитационную (воспроизводящую) способность стволовой популяции.

Дифференциальным аналогом представленной компьютерной имитационной модели является уравнение

$$\frac{dN}{dt} = \left(\frac{\alpha_n}{1 + aN} - \beta \right) N,$$

где α_m и β — максимальная удельная скорость размножения клеток и скорость их дифференцировки (ухода из данной популяции). Эти скорости связаны с известными нам параметрами T_m и T_β следующими соотношениями: $\alpha_m = \ln 2 / T_m$, $\beta = \ln 2 / T_\beta$ представляющими собой широко известные зависимости между временем удвоения или полуопустошения популяции и удельной скоростью размножения или исчезновения.

Данное уравнение и его модификации подробно исследованы в работе [3]. Отметим в связи с этим, что дифференциальная модель позволяет следить лишь за количеством клеток, оставляя в стороне пространственное их расположение. А вот рассматриваемая реализация клеточного компьютера анализирует в дополнение к количественному пространственный рост популяции (рис.1). В какой степени согласуются при этом количественные результаты двух моделей, демонстрирует рис.2.

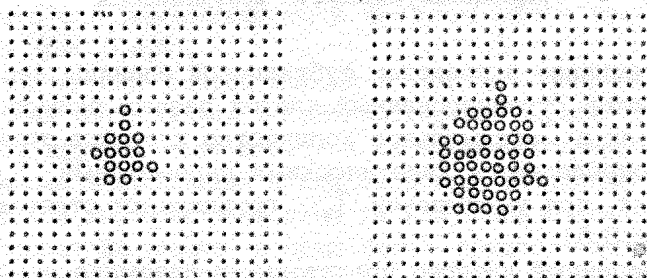
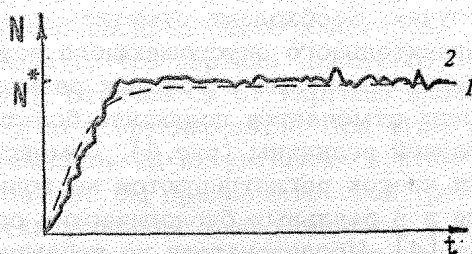


Рис. 1. Динамика роста отдельного клона в модели

Рис. 2. Сравнение результатов моделирования роста числа клеток в колонии по дифференциальной модели (1) и в клеточном компьютере (2) (N^* — ненулевое состояние равновесия дифференциальной модели)



В случае, изображенном на рис.1, моделировалась ситуация роста колонии в отсутствие дрейфа клеток, что более всего соответствует культивированию костного мозга вне организма на искусственной питательной среде (*in vitro*). Моделирование поведения кроветворных клеток в организме

in vivo) должно учитывать их миграцию и вместе с тем образование из стволового пула и уход из пределов данной субъединицы. Пространственная картина костного мозга в этом варианте имеет вид, изображенный на рис.3. Характерным является

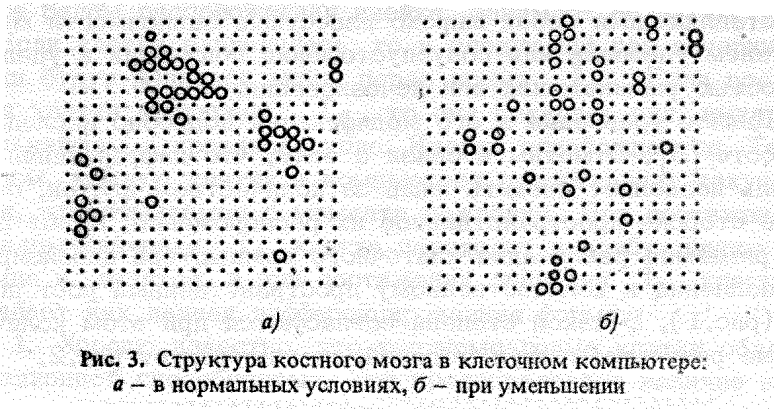


Рис. 3. Структура костного мозга в клеточном компьютере: а – в нормальных условиях, б – при уменьшении

его существование в пределах субтканевой единицы нескольких конгломератов сгруппированных клеток разных размеров. Как среднее, так и максимальное количество клеток в таких группировках определяется кинетическими параметрами T_m , T_k , T_d . Так, при уменьшении T_k группировки становятся мельче (см.рис.3,б).

Определенный интерес представляет динамика изменения пространственной структуры кроветворения в условиях патологии. В силу особого значения опустошающих костный мозг воздействий (например, при миелотоксической терапии) специального внимания заслуживают процессы, происходящие в этом случае. Необходимо отметить следующее: в первые сроки после значительного опустошающего воздействия образуются, как правило, единичные и больших размеров колонии, а с течением времени отмечается появление большего числа мелких группировок разной величины (рис.4). Демонстрируемые моделью группировки клеток регистрируются не только компьютером, но отмечаются и в реальных биологических опытах на срезах костного мозга [4]. Исследователи по привычке называют их клонами. Одна согласно биологической терминологии клон – это потомство единственной родоначальной клетки. Учитывая, что размножение и миграция клеток ведут к перемешиванию, возникает вопрос: являются ли видимые на срезах группировки клеток клонами? Тот же вопрос можно адресовать и к компьютерным "срезам". Однако в этом варианте модельный эксперимент позволяет отметить потомство отдельной стволовой клетки, в то время как

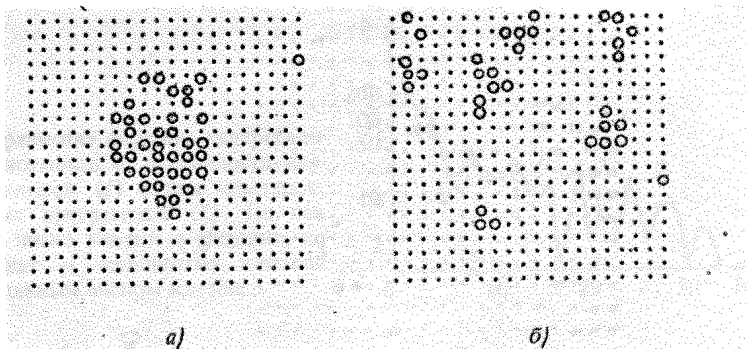


Рис. 4. Динамика структуры кроветворения при опустошении костного мозга: а – в первые сроки после опустошения, б – на участке окончательного восстановления

в биологических опытах это невозможно. Сравнение результатов моделирования с мечеными и немечеными клетками показывает, что с перемешиванием в костном мозге необходимо считаться (рис.5,а,б).

Другой важный вопрос связан с методологией выделения колоний. Как отграничить на компьютерном "срезе" одну группировку от другой, если известна их клоновая принадлежность. Эта проблема злободневна и для биологов, поскольку определить, к какой колонии относится та или иная клетка, под микроскопом бывает не менее, а даже более трудно, чем на предлагаемых компьютером "срезах".

Для решения этого вопроса мы воспользовались методами кластерного анализа. Пользуясь соответствующей программой, составленной по алгоритму "Форель-1" [5], и собственными алгоритмами, для варианта "среза" костного мозга, представленного на рис.5,а, было получено распределение кластеров, данное на рис.5,в. Нетрудно видеть, что картина кластеров, найденных программой (их 7 штук), отличается от картины клонов (их 8) не только количеством, но и группировкой. При этом не вызывает сомнения, что, основываясь на интуитивных критериях, конкретный исследователь мог бы предложить свой третий вариант группировки. В этих условиях важно оценить, в какой мере можно пользоваться результатами машинной кластеризации при анализе клоновых образований в костном мозге.

Нами была рассмотрена задача о построении статистического распределения колоний в зависимости от числа входящих в них клеток. Кривые распределения, полученные анализом компьютерных "срезов" костного мозга методом кластерного анализа и прямым мечением клонов, приведены на рис.6. Кажется, что машинная кластеризация вполне отражает закономерность

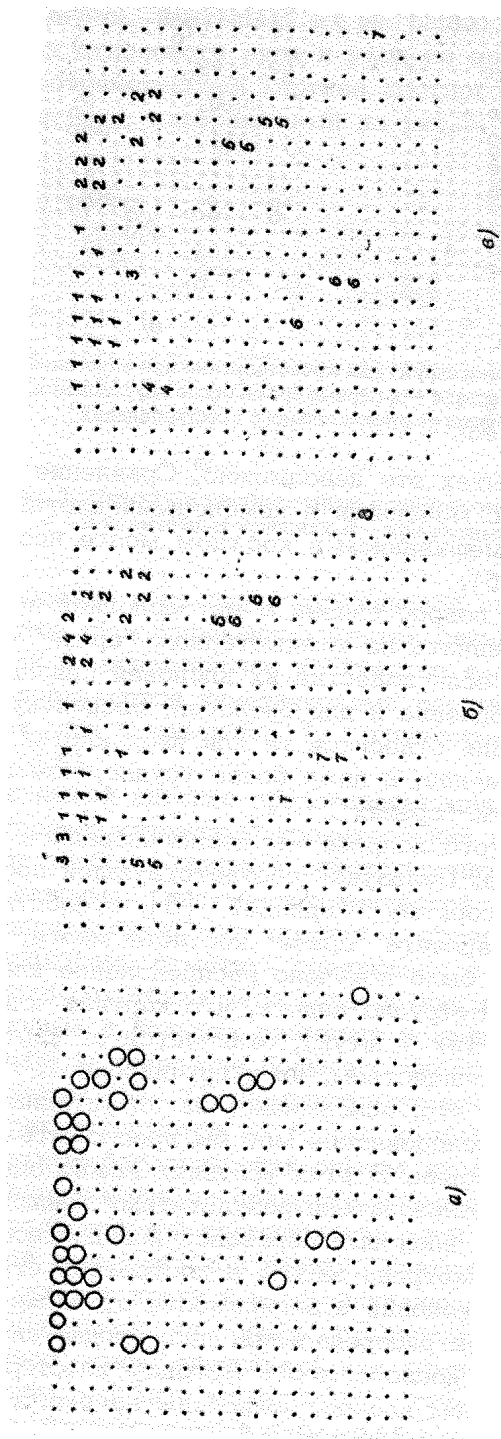
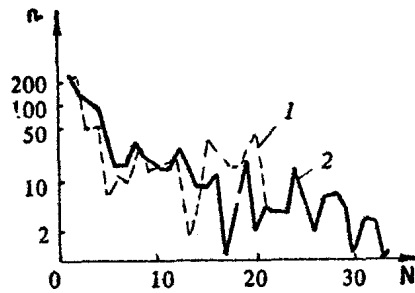


Рис. 5. Разбиение картины костного мозга (а) на клоны (б) и кластеры (в)

Рис. 6. Сравнение картины распределения в зависимости от численности клеток для клонов (1) и для кластеров, выделенных программой (2). По оси абсцисс — число клеток в колонии, по оси ординат — количество колоний с данным числом клеток



распределения клонов по численности, хотя полного совпадения, как и на рис.5, естественно, нет.

Известно, что клетки костного мозга разнотипны как по внешним признакам, так и по выполняемым функциям. Поэтому логичным продолжением исследования структуры кроветворения с помощью клеточного компьютера будет задача о пространственном поведении клеток различных типов. В этом случае закон регуляции процессов размножения со стороны ткани должен учитывать влияние суммарной численности клеток и различия кинетических параметров для каждого типа:

$$T_{\alpha_{1,2}} = T_{m_{1,2}} [1 + \alpha_{1,2} (N_1 + N_2)],$$

индексы 1 и 2 отличают разные по типу клетки.

В качестве конкретного варианта задачи такого рода было рассмотрено моделирование взаимодействия лейкозных и нормальных клеток в костном мозге. В соответствии с имеющимися экспериментальными данными считалось, что время между делениями лейкозных клеток значительно (в нашем модельном эксперименте в 3 раза) превышает соответствующий параметр для нормальных клеток, а эффективность регуляторного механизма размножения, характеризуемая параметром α , у них ниже (в нашей модели в 2 раза).

Как при менее активном размножении лейкозным клеткам за счет глухости к обратной связи удается оккупировать костный мозг, наглядно демонстрирует рис.7. На рис.7,а показана картина костного мозга, возникающая после терапевтического воздействия цитостатиками или облучением, которые обычно ведут к уничтожению как лейкозных, так и нормальных клеток. Ввиду слабой пролиферации злокачественных элементов некоторое время после этого в костном мозге поддерживается более низкое содержание лейкозных клеток (ремиссия). В дальнейшем патологическая картина костного мозга восстанавливается (см. рис.7,б). Модельные "срезы" костного мозга демонстрируют

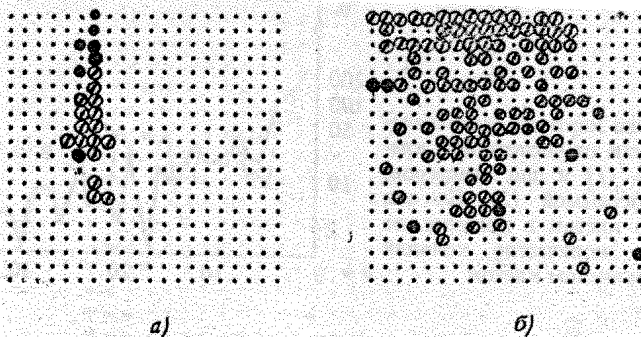


Рис. 7. Структура костного мозга при лейкозе:
а – в условиях ремиссии, *б* – при развитии опухолевого
 процесса. ● – нормальные клетки, ○ – лейкозные
 клетки

эффект отгеснения нормальных клеток на периферию. Свое слово по этому поводу, очевидно, должны сказать биологи-экспериментаторы.

Вторая задача, рассмотренная для двухвидовой реализации клеточного компьютера, – взаимодействие клеток эритроидного и гранулоцитарного (красного и белого) ростков кроветворения. Предшественники эритроцитов и гранулоцитов также отличаются своими параметрами. Известно, например, что предшественники гранулоцитов образуются стволовыми клетками с частотой на порядок большей, чем предшественники эритроцитов: Модельный эксперимент в этом случае демонстрирует, что при восстановлении опустошенного костного мозга в первую очередь активно размножаются клетки белого ряда (рис.8,а), а затем

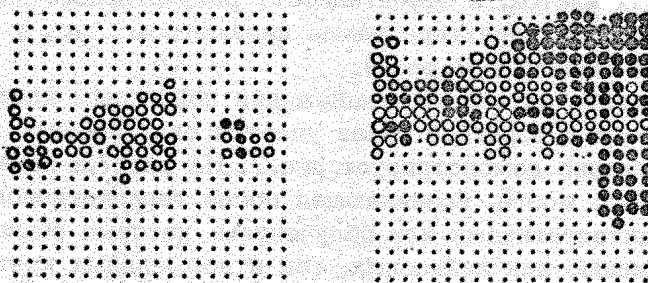


Рис. 8. Эритроидные (●) и гранулоцитарные (○)
 предшественники в костном мозге: *а* – в первые сроки
 после опустошения, *б* – на участке окончательного
 восстановления

с течением времени их численность сравнивается с численностью красного ряда или даже становится меньше в процентном отношении (рис.8,б). Подобный феномен наблюдается и в биологическом эксперименте. У гематологов он получил название эффекта покраснения колоний.

Приведенные результаты показывают, что модель типа клеточного компьютера весьма привлекательна в исследовании гканевых популяций. Ее достоинство заключается в простоте использования и наглядности результатов моделирования для практической биологии. Предлагаемая компьютером пространственная модель костного мозга вполне соотносится с тем, что привык видеть исследователь под микроскопом.

Л и т е р а т у р а

1. *Ransom R* A computer model of cell clone growth // *Simul Today* 1978 N 48 P 189
2. *Düchting W, Vogelsaenger Th* Analysis, Forecasting and Control of Three-Dimensional Tumor Growth and Treatment // *J. Med Systems* 1984 V. 8, N 5 P 461
3. *Моничев А Я.* Динамика кроветворения. М Медицина, 1984.
4. *Груздев Г. П., Гордеева А. А., Изанова Т. А., Щербова Е. Н.* О функциональной мозаичности костного мозга // *Проблемы гематологии* 1980. № 5. С 36.
5. *Дюран Б, Оддел П.* Кластерный анализ. М Статистика, 1977

Б. Н. Клочков

При изучении распределенных движений в кровеносных и лимфатических микрососудах важное место занимает математическое моделирование активных процессов. В статье делается обзор моделей микрососудов с активной (мышечной) стенкой. Обсуждаются известные волновые явления. Строится нелинейная распределенная модель течения жидкости в активном сосуде с учетом изгиба. Рассматривается возможность активного перистальтического движения в лимфатическом сосуде.

1 Существует немного работ, где изучаются математические модели сосудов с активной мышечной стенкой (особенно для распределенного случая). Поскольку гидродинамическая часть моделей обычно сводится к закону Пуазейля (или просто к заданию давления внутри сосуда), то основным моментом моделирования является составление уравнения поведения стенки. Ее материал считается упругим или вязкоупругим, вводится активное напряжение, зависящее от деформации, напряжения (миогенная активность) и его скорости изменения [1-3]. Часто используется закон Лапласа или его модификация с учетом конечной толщины стенки сосуда. Модели, как правило, нульмерны, т.е. вдоль сосуда изменений нет, и часто стационарны (не зависят от времени). Когда рассматривается поведение кровеносного русла или органа, то часто либо вводят понятие "эффективного" ("эквивалентного") сосуда, либо сосуды считают параллельно соединенными [1,4].

Основная цель моделирования обычно расчет стационарных расходных характеристик [3], гидравлического сопротивления [2,5], переходных процессов [1,2,6]. Авторы добиваются удовлетворительного согласия с экспериментом. Моделированию

процессов регуляции кровообращения посвящена глава в работе [7].

Кратко остановимся на некоторых характерных работах. В статье [2], подводящей определенный итог деятельности авторов и усовершенствующей предыдущую их модель, вычисляется сопротивление микрососуда (численно) как функция времени в ответ на изменение трансмурального давления. Микрососуд считался толстостенным. Уравнение равновесия стенки сосуда состояло из шести слагаемых, учитывающих упругость и вязкость материала, активные напряжения, эффекты инерционности (при помощи уравнения осциллятора). Более простой моделью учитывались предыдущие сосуды.

В работе [1] в условиях скачкообразных изменений системного артериального давления экспериментально и теоретически получены кривые изменения местного мозгового кровотока.

В работе [3] исследованы различные модельные стационарные расходные характеристики (зависимость кровотока через сосуд от перепада давления). При пассивном расширении сосуда авторегуляция кровотока отсутствует. При определенном значении давления в модели происходит "неограниченный" рост кровотока, приводящий к "разрыву" сосуда. Если сосуд упругий и проницаем (вводится осмотическое давление белков плазмы), то имеется контур регуляции: с ростом давления растет кровоток, но растет и интерстициальное давление, сжимающее сосуд, стабилизируя кровоток. Моделируется мегаболическая регуляция: с ростом давления растет кровоток, концентрация вазоактивного вещества, увеличивается натяжение стенки (упругая константа-функция потока) и, как следствие, стабилизируется кровоток. Рассмотрена модель миогенной регуляции.

В ранней работе [5] строится теория измерения гидравлического сопротивления малых (прекапиллярных) сосудов, обладающих гладкой мышцей, при воздействии управляющих сигналов (нервные импульсы или гуморальные агенты) в двух случаях: при постоянном артериальном давлении и при постоянном расходе крови. Показано, что режим перфузии качественно не изменяет характера зависимости сопротивления сосудов от интенсивности управляющего сигнала. При сокращении жесткость сосуда увеличивается (из-за утолщения его стенки) даже при постоянном модуле Юнга. Деформируемость сосудов (модуль Юнга конечен) увеличивает их пропускную способность. Найдена зависимость гидравлического сопротивления от изменения радиуса сосудов (от величины "первичной реакции") при раз-

личных режимах перфузии, а также от частоты управляющих сигналов ("первичная реакция" экспоненциально с насыщением зависит от частоты управляющего сигнала).

В работе [4] получена теоретическая кривая перфузионное давление – доза сосудосуживающего агента при постоянном расходе, близкая к эксперименту. В основу модели положено представление об артериолах как об упругих грубках с нелинейной эластической характеристикой. Резистивный отдел сосудистого русла моделируется серией параллельно соединенных сосудов, обладающих идентичными эластическими характеристиками. Гетерогенность введена по относительной толщине сосуда и бралась из эксперимента. Активная сила стенки определяется дозой агента (при помощи экспоненциальной функции с насыщением), причем она прямо пропорциональна относительной толщине стенки. Согласно модели при максимальных дозах норадреналина должно быть закрыто 76% артериол даже при постоянном расходе. В модель была заложена возможность полной окклюзии просвета микрососудов: постепенно (при малых давлениях) или с потерей механической устойчивости (большие давления).

В работе [6] моделируется эффект стабилизации градиента давления в артериях. Приводится модель с сосредоточенными параметрами, основанная на следующем гипотетическом механизме: увеличение кровотока создает увеличение напряжения сдвига на внутренней стенке сосуда, приводящее к увеличению производства вазодилататора эндотелием из-за увеличения деформации эндотелиальных клеток. Получено нелинейное обыкновенное дифференциальное уравнение 1-го порядка относительно радиуса. Оно решалось численно при заданном ступенчатом изменении расхода.

Новый класс моделей, описывающих течение крови в микрососуде, был предложен в работе [8] и развит затем в [9-11] (см. также источники в них). Эти модели описывают распределенные автоколебания кровотока и радиуса сосуда (β -сосуда), а также диссипативные структуры в нем.

Волновые процессы Существуют единичные работы, где описаны экспериментально наблюдаемые волновые процессы в микрососудах. В статье [12] приведено значение скорости распространения расширения артериальной стенки, равное 10 см/с (так называемая восходящая волна вазодилатации). В работе [13] распространяющаяся вазодилатация наблюдалась в артериолах, причем ее скорость составляла 0,2-0,4 мм/с. Некоторые указания на волновые процессы в артериолах содержатся

в работах [14,15]. Недавние исследования подтверждают наличие волновых явлений в сосудах артериальной системы [16,17]. В работе [17] указывается на увеличение скорости распространения вазомоций (спонтанных сокращений) с частотой: 0,5 мм/с при 0,5 мин⁻¹ и 1,2 мм/с при 12 мин⁻¹. При этом средний диаметр сосуда возрастает от 4 до 100 мкм.

Кроме артериальных сосудов, гладкая мышца входит в состав других объектов, в некоторых из них также наблюдались волны сокращения. Так, в лимфатических сосудах скорость распространения зоны сокращения составляла 4-5 мм/с [18]. В них наблюдались также спонтанные сокращения с частотой 3-4 мин⁻¹; имеются указания на возможность N-образной статической характеристики давление - радиус.

Существуют некоторые экспериментальные исследования распределенных вазомоций артериол и малых артерий (кровотока и радиуса), выполненные в ИПФ АН СССР при помощи ЛДИС [19].

2. Выведем нелинейные безинерционные уравнения, описывающие нестационарное поведение мышечной стенки сосуда с учетом ее изгиба и продольного натяжения при конечных деформациях. Задача осесимметричная. Используем начальную лагранжеву цилиндрическую систему координат (ρ, φ, z) с метрическим тензором g_{ij} ($g_{11} = g_{33} = 1$, $g_{22} = \rho^2$, $g_{ij} = g^{ij} = 0$ ($i \neq j$), $g^{ii} = 1/g_{ii}$). Закон движения относительно эйлеровой цилиндрической системы координат (r, θ, y) имеет вид $r = r(\rho, z, t)$, $\theta = \varphi$, $y = z$

Деформационное состояние описывается следующими компонентами симметричных тензоров: метрического G_{ij} (G^{ij}) и деформаций ε_{ij} :

$$\begin{aligned} G_{11} = r_p^2, \quad G_{22} = r^2, \quad G_{33} = 1 + r_x^2, \quad G_{13} = r_p r_x, \quad G^{11} = (1 + r_x^2) r_p^{-2}, \\ G^{22} = r^{-2}, \quad G^{33} = 1; \quad G^{13} = -r_x r_p^{-1}; \quad G_{12} = G_{23} = G^{12} = G^{23} = 0 \end{aligned} \quad (1)$$

Ткань несжимаема ($r_p = \rho / r$, $\rho^2 = r^2 + \kappa(x, t)$), тогда получаем

$$\begin{aligned} \varepsilon_{11} = (\rho^2 / r^2 - 1) / 2, \quad \varepsilon_{22} = (r^2 - \rho^2) / 2, \\ \varepsilon_{33} = r_x^2 / 2, \quad \varepsilon_{13} = r_x \rho / (2r), \quad \varepsilon_{12} = \varepsilon_{23} = 0 \end{aligned} \quad (2)$$

Примем реологические соотношения в виде $(\rho^{ij}$ - компоненты симметричного тензора напряжений в сопутствующей системе координат) [20]:

$$\rho^{ij} = q G^{ij} + \theta_1^{ij} + \theta_2^{ij} + N^{ij}, \quad (3)$$

где q - множитель Лагранжа; θ^{ij} - вязкоупругое слагаемое;

упругое слагаемое $\theta_2^{ij} = \theta_2^{ij}(\epsilon_{кв})$ – вообще нелинейная функция; N^{ij} – активное напряжение. Компоненты $\rho^{12} = \rho^{23} = 0$

Связь между компонентами несимметричного тензора напряжений Пиола π^{ij} (см. [21]) и $\rho^{кв}$ дается в виде

$$\begin{aligned} \pi^{11} &= \rho^{11} \rho / \gamma + \rho^{31} \gamma_x; \quad \pi^{22} = \rho^{22} \gamma / \rho; \quad \pi^{33} = \rho^{33} \\ \pi^{13} &= \rho^{13} \rho / \gamma + \rho^{33} \gamma_x; \quad \pi^{31} = \rho^{31}; \quad \pi^{12} = \pi^{25} = \pi^{21} = \pi^{32} = 0. \end{aligned} \quad (4)$$

Справедливы уравнения движения в безинерционном приближении:

$$\begin{aligned} \pi_p^{11} + \pi^{11} / \rho - \rho \pi^{22} + \pi_x^{13} &= 0, \\ \pi_p^{22} = 0, \quad \pi_p^{31} + \pi^{31} / \rho + \pi_x^{33} &= 0, \end{aligned} \quad (5)$$

Запишем граничные условия:

на боковой поверхности сосуда ($\rho = \rho_{i,e}$)

$$\begin{aligned} \pi^{11} \Big|_{\rho=\rho_{i,e}} &= -\rho_{i,e} \gamma_{i,e} / \rho_{i,e}, \\ \pi^{31} \Big|_{\rho=\rho_{i,e}} &= \rho_{i,e} (\gamma_{i,e})_x \gamma_{i,e} / \rho_{i,e}, \end{aligned} \quad (6)$$

где ρ_i, ρ_e – давления внутри и вне сосуда;
на торцах ($x = 0, L$)

$$T = \int_{\rho_i}^{\rho_e} \pi^{33} 2\pi \rho d\rho = T_0, \quad (7)$$

где T_0 – продольная сила.

Интегрируя 1-е и 3-е уравнения в (5) по толщине стенки получим (ср. с [22])

$$\begin{aligned} \rho \pi^{11} \Big|_{\rho_i}^{\rho_e} &= \int_{\rho_i}^{\rho_e} (\rho^2 \pi^{22} - \rho \pi_x^{13}) d\rho, \\ \rho \pi^{31} \Big|_{\rho_i}^{\rho_e} &= - \int_{\rho_i}^{\rho_e} \rho \pi_x^{33} d\rho. \end{aligned} \quad (8)$$

Из выражений (8) следует

$$\begin{aligned} \rho_i \gamma_i - \rho_e \gamma_e &= \int_{\rho_i}^{\rho_e} \left[\rho \rho / \gamma + \theta_1^{22} \rho \gamma + \theta_2^{22} \rho \gamma + \right. \\ &+ N^{22} \rho \gamma - \rho (\theta_1^{13} \rho / \gamma + \theta_2^{13} \rho / \gamma + N^{13} \rho / \gamma + \\ &\left. + \theta_1^{33} \gamma_x + \theta_2^{33} \gamma_x + N^{33} \gamma_x) \right] d\rho, \end{aligned} \quad (9)$$

$$\rho_i \dot{\gamma}_i \dot{\gamma}_{i\tau} - \rho_e \dot{\gamma}_e \dot{\gamma}_{e\tau} = \int_{\rho_i}^{\rho_e} \rho (q_\tau + \theta_{1\tau}^{33} + \theta_{2\tau}^{33}) d\rho \quad (10)$$

Интегрирование (10) по τ дает ($\rho_i, \rho_e = \text{const}(t)$)

$$\pi \dot{\gamma}_i^2 \rho_i - \pi \dot{\gamma}_e^2 \rho_e = T + \text{const}(t)$$

Полученная система уравнений замыкается постулированием конечных соотношений для интегралов в (9), (10), например по типу [22], и для N^{ij} . Возможен учет изгибной жесткости стенки сосуда при помощи четвертой производной от γ по τ [23,24]

Кроме этого, необходимо привлечь гидродинамическое уравнение течения жидкости вязкостью η :

$$\dot{\gamma}_i = (\dot{\gamma}^4 \rho_\tau)_\tau / (16\eta). \quad (11)$$

Дальнейшие упрощения могут быть связаны с пренебрежением $\dot{\gamma}_\tau^2$ по сравнению с $\dot{\gamma}_\tau$ (при малых изгибах), а также с использованием для θ_1^{ij} уравнений линейной вязкоупругости типа

$$\begin{aligned} \tau_1 \dot{\theta}_1^{22} + \theta_1^{22} &= 2\mu_L \dot{\epsilon}_{22} / \rho^4, \\ \tau_1 \dot{\theta}_1^{13} + \theta_1^{13} &= 2\mu_L \dot{\epsilon}_{13}, \end{aligned} \quad (12)$$

где τ_1 - время релаксации, а μ_L - динамическая вязкость ткани стенки.

3. Простейшими случаями, существенно упрощающими анализ (9), (10), являются малые деформации (нелинейность - лишь в активном слагаемом N^{ij}), тонкостенность сосуда.

Для малых деформаций имеем следующие реологические соотношения в рамках модели (12) при $\tau_1 = 0$, $N^{ij} = 0$, кроме $N^{22} = \gamma(\gamma)/(\rho\gamma)$:

$$\begin{aligned} \rho^{11} &= q + 2\mu(\rho - \gamma)/\rho + 2\mu_L(-\dot{\gamma})/\rho, \\ \rho^{22} &= q/\rho^2 + 2\mu(\gamma - \rho)/\rho^3 + 2\mu_L \dot{\gamma}/\rho^3 + \gamma/(\rho\gamma), \\ \rho^{33} &= q, \quad \rho^{13} = \mu\dot{\gamma}_\tau + \mu_L \dot{\gamma}_{\tau\tau}, \quad \rho^{12} = \rho^{23} = 0, \end{aligned} \quad (13)$$

где μ - модуль сдвига.

Тогда для толстостенного сосуда получаем уравнение

$$\begin{aligned} \Delta\rho = \rho_i - \rho_e &= -(\mu\kappa + \mu_L \dot{\kappa}) (\rho_e^2 - \rho_i^2) / (\rho_i^2 \rho_e^2) + \\ &+ (\mu\kappa_{\tau\tau} + \mu_L \dot{\kappa}_{\tau\tau}) \ln(\rho_e/\rho_i)/2 + \int_{\rho_i}^{\rho_e} (\gamma/\gamma) d\rho, \\ \kappa &= 2\rho(\rho - \gamma). \end{aligned} \quad (14)$$

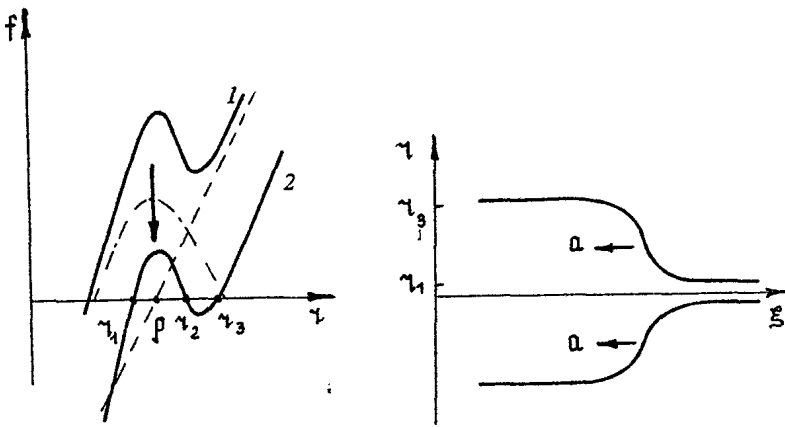


Рис. 1. Статические характеристики Штриховая прямая $-(r-\rho)/\tau$ Штрих-пунктирная кривая $-\rho^2 \gamma(r)/(4\mu\tau)$ Сплошные кривые f
 1 - при $\Delta\rho=0$, 2 - при $\Delta\rho > 0$

Рис. 2. Активная перистальтическая волна сосуда

Подробнее остановимся на случае тонкостенного сосуда. В этом случае вместо (14) имеем

$$\Delta\rho/h = 4\mu(r-\rho)/\rho^2 + 4\mu_c \dot{\gamma}/\rho^2 + \gamma/\tau - \mu_{xx} \dot{\gamma}_{xx} - \mu_c \dot{\gamma}_{xx} \quad (15)$$

Пусть $\Delta\rho$ задано (довольно грубое приближение, гидродинамика не учитывается). Пренебрегая 3-й смешанной производной ($\dot{\gamma}_{xx}$) в формуле (15) (временные и пространственные масштабы достаточно плавны), аппроксимируя (рис.1)

$$f = \left[\tau - \rho + \rho^2 \gamma(r)/(4\mu\tau) - \Delta\rho^2/(4\mu h) \right] / \tau = (r-r_1)(r-r_2)(r-r_3)/(\tau\rho^2) \quad (16)$$

и вводя автомодельную переменную $\xi = \tau - \rho t$, получим простые аналитические выражения для скорости распространения u и формы перепада радиуса (рис.2):

$$2r = r_3 + r_1 - (r_3 - r_1) \operatorname{th}(\xi/l), \quad (17)$$

$$\rho = \pm \sqrt{2} \rho^2 / (r_3 - r_1), \quad u = \pm (r_1 + r_3 - 2r_2) / (2\sqrt{2} \tau),$$

где r_1, r_2, r_3 - неубывающий ряд нулей функции f .

Оценки показывают, что $u \sim 3,2$ мм/с, $l \sim 1,6$ мм, так

как $\tau \sim 0,1$ с, $r_3 - r_1 \sim 0,9$ мм, $r_1 + r_3 - 2r_2 \sim 0,9$ мм ($r_1 = r_2$), $\rho \sim 1$ мм, что соответствует экспериментальным наблюдениям на лимфатических сосудах [18,25].

Подсчитаем производительность такого активного перистальтического насоса. Расход q через сосуд вычисляется при помощи интегрирования осредненного по сечению уравнения неразрывности:

$$q_{\tau} + \dot{F} = 0, \quad F = \pi r^2.$$

Тогда производительность насоса q_H составляет

$$q_H = \pi (r_3^2 - r_1^2) \sim 0,02 \text{ мл/с,}$$

а объем сосуда равен 0,1–0,5 мл [18].

Оценим перепад давления Π на ширине ℓ полученной квазиударной автоволны. Интегрирование (11) с учетом $\xi = x - \alpha t$ дает

$$p_{\xi} = \delta \eta \alpha (r_*^2 - r^2) / r^4,$$

где r_* — радиус, при котором $p_{\xi} = 0$ ($r_* = r_3$)

Тогда получим

$$\begin{aligned} \Pi = |p_{\xi} \ell| &= |\alpha \ell| \delta \eta (r_3^2 - r_1^2) / r_1^4 = 4 \eta \rho^2 (r_1 + r_3 - 2r_2)(r_3 + r_1) / (\pi r_3^4) \sim \\ &\sim 2 \cdot 10^{-2} \text{ см водн. ст.} \quad (\eta \sim 3 \text{ сП}). \end{aligned}$$

В лимфатическом сосуде давление $p_0 \sim 0,1$ –30 см водн. ст., следовательно, $\Pi < p_0$, перепад давления в сосуде мал.

4. Движение лимфы в лимфососуде можно представить следующим образом (см. рис. 1): если давление жидкости мало, то имеется лишь одно состояние равновесия (устойчивое) и автоволн нет; давление Δp может увеличиться из-за ряда причин, в частности при лимфообразовании, инфекции и др.; статическая кривая p понижается и появляются еще два состояния равновесия, причем среднее неустойчиво; возможен автоволновой процесс — автоволна переброса радиуса, а из-за наличия клапанов имеется однонаправленное движение; налицо прокачивающий эффект. Для кровеносных сосудов (см. [9,11]) аналогичный прокачивающий эффект, по-видимому, не характерен, так как существует "внешний насос" (сердце), создающий необходимый градиент давления для течения крови.

Литература

1. Беглашвили В Т., Меладзе В Г., Митагвария Н. П Магематическая модель мюогенно активного кровеносного сосуда // Механика композит матер. 1980. № 2. С. 331.

2. *Borgstrom P., Grande P.-O., Mellander S.* A mathematical description of the myogenic response in the microcirculation // *Acta Physiol. Scand* 1982 V. 116, N 4. P 363.

3. *Koch A R.* Some mathematical forms of autoregulatory models // *Circulation Research* 1964 V. 14-15, N 2. Suppl. 1. P 1-269.

4. *Кошелев В Б., Кондашевская М. В., Ставская О Н. и др.* Роль гетерогенности артериол в формировании органичного ответа сосудов скелетных мышц крысы на констрикторные воздействия // *Физиологич. журн. СССР*. 1986. Т 72, № 2. С. 198.

5. *Никитин Л. В., Хаютин В М.* Теория измерения гидравлического сопротивления сосудов при воздействии управляющих сигналов // *Физиологич. журн СССР*. 1962. Т. 48, № 8. С 967.

6. *Веселова Е. С., Мецкерский Е. Л., Никольский В П., Рогоза А Н.* Эффект стабилизации градиента давления в артериях, подводящих кровь к органам // *Медицинская биомеханика Тез. докл. междунар. конф. "Достижения биомеханики в медицине"*. Рига, 1986. Т. 2. С 24.

7. *Физиология кровообращения. Регуляция кровообращения.* Л. Наука, 1986. (Руководство по физиологии).

8. *Регирер С. А., Руткевич И. М.* Волновые движения жидкости в трубках из вязкоупругого материала. Волны малой амплитуды // *Изв. АН СССР МЖГ* 1975. № 1. С 45

9. *Клочков Б. Н., Рейман А. М., Степанянц Ю А* Нестационарные течения жидкости в трубках из вязкоупругого активного материала // *Изв. АН СССР. МЖГ* 1985. № 3 С 94

10. *Скобелева И. М.* О возможных режимах течения ньютоновской жидкости в трубках из активного материала // *Изв. АН СССР. МЖГ*. 1985 № 3 С. 88

11. *Киреева Е Е., Клочков Б. Н.* Волновые движения жидкости в активной вязкоупругой трубке вблизи границы неустойчивости // *Изв. АН СССР МЖГ*. 1986. № 3 С. 17.

12. *Hilton S M.* A peripheral arterial conducting mechanism underlying dilation of the femoral artery and concerned in functional vasodilation in skeletal muscle // *J Physiol* 1959 V 149. P 93

13. *Duling B R., Berne R M.* Propagated vasodilation in the microcirculation of the hamster cheek pouch // *Circulat Res* 1970 V 26 P 163

14. *Burrows M. E., Johnson P. C.* Arteriolar responses to elevation of venous and arterial pressures in cat mesentery // *Amer. J Physiol* 1983 V 245 P H796.

15. *Colantuoni A., Bertuglia S., Intaglietta M.* Quantitation of rhythmic diameter changes in arterial microcirculation // *Amer J Physiol* 1984 V 246, N 4 P H508

16. Abstracts of Papers Presented at the American Microcirculatory Society Meeting Tucson, Arizona // *Microvascular Research* 1985 V 29, N 2 P 204

17. Vasomotion and Quant Capillaroscopy. Proc 2nd Bodensee Symp Microcirc, Konstanz // *Prog appl. Microcirc* Karger, Basel, 1983 V 3 P 1

18. *Ohhashi T., Azuma T., Sakaguchi M* Active and passive mechanical characteristics of bovine mesenteric lymphatics // *Amer J Physiol* 1980 V 239 P H88

19. *Кротова З. В., Мансфельд Т. В., Модин А. П.* Пространственно-временная организация реакций микрососудов на внешнее воздействие Экспериментальные исследования // *Настоящий сборник* С. 46

20. *Клочков Б. Н.* Упругие волны в материале с механохимическими реакциями // *ПММ*. 1986. Т. 50, № 3. С. 451.

21. *Седов Л. И.* Механика сплошной среды. М Наука, 1983, Т 1; 1984. Т 2

22. *Регирер С. А., Руткевич И. М.* Волновые движения жидкости в трубках из вязкоупругого материала. Инерционные эффекты // *Некоторые вопросы механики сплошной среды* Сб. статей. М МГУ, 1978 С 244.

23. *Ландау Л. Д., Лифшиц Е. М.* Теория упругости М Наука, 1987.

24. *Каньшева С. А., Клочков Б Н., Толков В Н., Яхно В Г* Моделирование динамических структур в мышечной ткани // *Медицинская биомеханика Тез. докл междунар. конф. "Достижения биомеханики в медицине"* Рига, 1986. Т 4. С. 145.

25. *Орлов Р. С., Борисов А В., Борисова Р. П.* Лимфатические сосуды. Л. Наука, 1983.

МИКРОСКОПИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА СТРУКТУРООБРАЗОВАНИЯ В АКТИВНЫХ СРЕДАХ

В. А. Антонец, М. А. Антонец, И. А. Шершевский

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в анализе структурообразования в активных средах можно выделить два подхода, макроскопический и микроскопический. В макроподходе анализируются нелинейные дифференциальные (интегродифференциальные) уравнения, описывающие эволюцию усредненных величин. Он тесно связан с теорией колебаний, основывающейся на качественной теории дифференциальных уравнений. При этом нередко при анализе пространственных структур возникают аналогии с режимами поведения типичных колебательных систем [1].

Микроскопический подход тяготеет к методам статистической физики. При этом среда описывается не осредненными характеристиками, а рассматривается как совокупность большого числа пространственно — рассредоточенных активных частиц, способных к элементарным актам размножения, взаимопревращений и исчезновения. К прототипам исследований этого направления можно отнести работу М.А.Леонтовича по обоснованию кинетической теории, где рассматривалась динамика взаимопревращений частиц при их однородном распределении по пространству [2], а также работу И.Винера [3], где предложена аксиоматическая модель активной среды, состоящей из возбудимых клеток, содержащая, однако, и черты макроскопического подхода.

Так же как и при описании газа и жидкости в рамках газо- и гидродинамики, макро- и микроописания активных сред оказываются связанными между собой. Так, в работе М.А.Леон-

товича [2], по-видимому, впервые осуществлен предельный переход от микроописания к уравнениям макрокинетики многокомпонентной химической реакции. В недавней работе де Мази и др. найдены условия предельного "гидродинамического" перехода от микроописания системы со спиновым взаимодействием к уравнениям нелинейной диффузии, хорошо известным в теории автоволн [4]. Вместе с тем для активных систем в другой работе де Мази и др. [5] показано, что в той же самой системе частиц со спиновым взаимодействием существуют иные условия предельного перехода, дающего макроскопическое описание динамики системы в другом масштабе времени и других макроскопических переменных и не подчиняющееся уравнению нелинейной диффузии. В настоящей работе предложен способ описания динамики активных систем, подобных среде точечных автоматов, спиновых систем и др. Этот способ основан на описании состояния и взаимодействия таких активных частиц с помощью логических переменных и логических операций. Благодаря этому оказывается возможным конструирование дискретного аналога уравнений Ланжевена. Такое построение проведено нами в работе [6] при моделировании динамики кровотока в сети мелких кровеносных сосудов. Целью этого построения был анализ возможного механизма регуляции кровотока в сетях сосудов за счет эффектов самоорганизации, предложенного ранее в работах [7,8].

Предлагаемый метод позволяет рассматривать довольно широкий класс конкретных систем активных частиц, но мы продолжили рассмотрение кровотока в сети мелких сосудов. При этом модификация модели, учитывающая условие неравномерности кровотока, позволила получить широко известную модель перколяции [9] как стационарное решение этой динамической системы и связать характеристики пространственной структуры кровозаполнения с параметрами микроскопической динамики.

УРАВНЕНИЯ ДИНАМИКИ ДИСКРЕТНЫХ АКТИВНЫХ СРЕД

Будем считать, что сеть сосудов имеет древовидную структуру (рис.1), образующуюся путем разветвления каждого сосуда на два [10], и, следовательно, этой сети можно поставить в соответствие граф в виде дихотомически ветвящегося дерева (рис.2). Будем считать, что каждый из сосудов

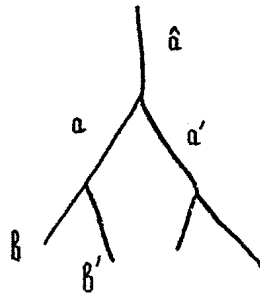
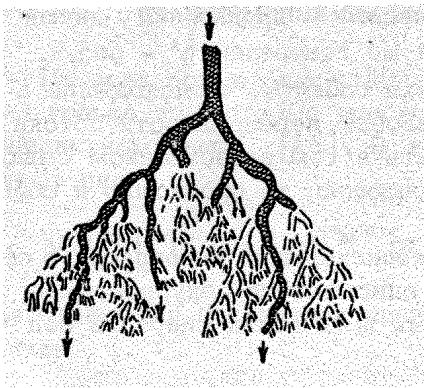


Рис. 1. Схема кровеносной сети в виде дихотомически ветвящегося дерева. Дерево сходящихся венозных сосудов не показано. Заштрихованы связанные цепочки открытых сосудов

Рис. 2. Схема к описанию взаимодействия сосудов

ветвящейся сети может находиться в одном из двух состояний – открытом для протекания крови или закрытом. Будем рассматривать состояния сосудов сети как случайные события, зависящие от случайного времени t . Так, состояние сосуда a в момент времени t будем описывать событием $x(a, t)$. Если сосуд a открыт, то $x(a, t) = 1$, а если он закрыт, то $x(a, t) = 0$.

При формулировании уравнений динамики поведения сосудов будем исходить из того, что благодаря наличию мышечной стенки и изменению параметров потока в сосудистой сети каждый из ее сосудов проявляет активные свойства – может открываться и закрываться. Эти активные свойства будем описывать случайными событиями $\eta(a, t)$, $\xi(a, t)$. Событие $\xi(a, t)$ означает открывание сосуда a , и, следовательно, $x(a, t+1) = 1$, если только это не противоречит каким-либо другим условиям, которые, как увидим, могут иметь место. Событие $\eta(a, t)$ означает закрывание сосуда a , и, следовательно, $x(a, t+1) = 0$, если это также не противоречит каким-либо иным условиям. Взаимодействие соседних сосудов друг с другом, так же как и в предыдущих работах [6, 7, 8], будем понимать как зависимость активности и состояния сосуда a от состояния соседних сосудов, а также от характеристик потока в них. При этом будем считать, что взаимодействие про-

исходит только с ближайшими соседями — предком \hat{a} , двумя потомками a_0, a_1 и сосудом той же генерации a' — рис.2.

Будем также предполагать, что события, происходящие в сети сосудов, не противоречат условию неразрывности потока в ней. Это условие будем понимать в том естественном смысле, что если событие $\tau(a, t)$ произошло, то произошло и событие $\tau(\hat{a}, t)$

Динамика событий $\tau(a, t)$ происходящих в согласии с сформулированными выше условиями, описывается рекуррентными соотношениями с помощью обычных логических операций над событиями:

$$\tau(a, t+1) = [\tau(a, t) \wedge \bar{\eta}(a, t)] \vee [(\xi(\hat{a}, t) \wedge \bar{\eta}(a, t)) \wedge (\tau(\hat{a}, t) \wedge \bar{\tau}(a, t))] \vee [\tau(a_0, t) \vee \tau(a_1, t)], \quad (1)$$

где $A \vee B$ — событие, состоящее в том, что произошло хотя бы одно из событий A или B , $A \wedge B$ — событие, состоящее в том, что произошли оба события, A и B , \bar{A} — событие, состоящее в том, что A не произошло.

Можно показать, что для того, чтобы соотношения (1) не противоречили условию неразрывности потока в сети, необходимо и достаточно, чтобы событие $\bar{\eta}$ происходило, если произошло событие ξ , т.е.

$$\bar{\eta}(a, t) \wedge \xi(\hat{a}, t) = \xi(\hat{a}, t) \quad (2)$$

Из условия неразрывности следует, что в каждый момент времени открытые сосуды образуют пятно, т.е. вместе с каждым открытым сосудом открыты и все сосуды на единственном пути, соединяющем его с корневым сосудом — "аортой", который считаем всегда открытым. Поэтому все вероятностные характеристики сети сосудов в момент времени t полностью определяются математическими ожиданиями $\hat{U}(J, t)$ событий $\hat{a}_{\infty} \tau(a, t)$, где J — произвольное конечное пятно на дереве.

Из динамических уравнений (1) могут быть выведены эволюционные уравнения для $\hat{U}(J, t)$. Распределения вероятностей на совокупности пятен на дереве, отвечающие не зависящим от времени решениям этих уравнений, являются стационарными состояниями сети сосудов.

Из всех возможных стационарных состояний сети рассмотрим только те, которые описываются марковскими цепями на древовидном графе [1.1]. В этом случае корреляторы $G(J)$ имеют вид

$$G(J) = \prod_{a \in J} [\pi_{01}(a) + \pi_{11}(a)]^{\alpha_{01}(a)} [\pi_{10}(a) + \pi_{11}(a)]^{\alpha_{10}(a)} [\pi_{11}(a)]^{\alpha_{11}(a)}, \quad (3)$$

где степенные показатели принимают значения либо 0, либо 1, причем

$$\begin{aligned} \alpha_{01}(a) &= 1, & \text{если} & & a_0 \notin J, & a_1 \in J, \\ \alpha_{10}(a) &= 1, & \text{если} & & a_0 \in J, & a_1 \notin J, \\ \alpha_{11}(a) &= 1, & \text{если} & & a_0 \in J, & a_1 \in J, \end{aligned}$$

а величины $\pi_{10}, \pi_{01}, \pi_{11}$ суть условные вероятности:

$$\pi_{10}(a) = M(\tau(a_0) \wedge \overline{\tau(a_1)} | \tau(\hat{a})),$$

$$\pi_{01}(a) = M(\overline{\tau(a_0)} \wedge \tau(a_1) | \tau(\hat{a})),$$

$$\pi_{11}(a) = M(\tau(a_0) \wedge \tau(a_1) | \tau(\hat{a}))$$

Они дают распределение вероятностей состояний тройников из сосудов a, a_0, a_1 [1.2] при условии, что сосуд a открыт. Тогда π_{11} — вероятность того, что открыты и оба его потомка — a_0 и a_1 ; π_{10} и π_{01} — вероятности того, что открыт только один из потомков — a_0 или a_1 соответственно. Естественно, что вероятность наличия обоих закрытых потомков π_{00} удовлетворяет соотношению нормировки:

$$\pi_{01} + \pi_{10} + \pi_{11} + \pi_{00} = 1 \quad (4)$$

Если случайные события $\eta(a, t)$ и $\xi(a, t)$ взаимонезависимы для различных a и t , а сеть является однородной в том смысле, что π_{01}, π_{10} и π_{11} не зависят от a , причем $\pi_{01} = \pi_{10}$, то можно показать, что величины π_{01} и π_{11} , задающие марковские цепи, описывающие стационарное состояние сети, являются корнями следующей системы алгебраических уравнений:

$$(\pi_{01} + \pi_{11}) = p(1 - \pi_{00})(\pi_{01} + \pi_{11}) + q(1 - \tau)(\pi_{01} + \pi_{11}) + q\tau, \quad (5)$$

$$\pi_{i+1} = \rho^2 (1 - \pi_{00})^2 \pi_{i+1} + 2\rho q (1-\tau) (1 - \pi_{00}) + \\ + 2\rho q \tau (1 - \pi_{00}) (\pi_{01} + \pi_{11}) + (1-\tau) q^2 \pi_{i+1} + q^2 \tau,$$

где $\rho = M\eta(a, t)$; $\tau = M\xi(a, t)$, $q = 1 - \rho$. Из условия неразрывности потока следует, что $\tau < q$.

Приведем результаты исследования решений системы уравнений (5). Естественно, будем интересоваться лишь вещественными решениями, удовлетворяющими неравенствам

$$0 < \pi_{01} + \pi_{11} < 1$$

Можно видеть, что при всех допустимых значениях ρ и τ система (5) имеет тривиальное решение $\pi_{11} = 1$, $\pi_{01} = \pi_{00} = 0$. Это решение описывает стационарное состояние сети, в котором каждый сосуд открыт с вероятностью 1, и, следовательно, вся сеть заполнена кровью, или полностью закрасена.

Результаты анализа прочих нетривиальных решений удобно изобразить на диаграмме в плоскости q, z , где $z = q\tau$ (рис.3). Область допустимых значений q и z ограничена прямыми $z = 0$ и $q = 1$, а также параболой $z = q^2$ - условие неразрывности потока. Область допустимых значений (q, z) делится на 4 части кривыми

$$l_1 \quad q = \frac{1 - 5z + 3z^2}{1 - 2z}, \quad l_3 \quad z = 1 - q,$$

l_2 соответствует таким q и z , при которых система (5) имеет кратные корни. Свойства стационарных состояний, отвечающих решениям системы (5), в областях I, II, III, и IV существенно отличаются друг от друга.

В области I имеется два различных решения системы (5). Первое решение удовлетворяет неравенству $\lambda = \pi_{01} + \pi_{11} < 1/2$, и ему соответствует стационарное состояние, в котором вероятность совокупности любых бесконечных пятен равна нулю. Можно показать, что если в исходный момент времени открытые сосуды образовывали ограниченное пятно, то при $t \rightarrow \infty$ система приходит в стационарное состояние указанного типа.

Другое решение в этой области значений q и z удовлетворяет неравенству $\lambda_1 = \pi_{01} + \pi_{11} > 1/2$ и ему отвечает стационарное состояние, в котором вероятность совокупности бесконечных пятен отлична от нуля, причем оно не может быть достигнуто из начального состояния, в котором имеются только ограниченные пятна.

В области II также имеется два различных решения, но

оба они таковы, что выполняется условие $\lambda_1 > 1/2$. Этим решениям отвечают стационарные состояния с отличной от нуля вероятностью совокупности бесконечных пятен. При этом, в отличие от второго решения в области I, стационарные состояния, соответствующие решению системы (5) с меньшим значением λ_1 и содержащие бесконечные пятна, достигаются уже и из исходных состояний, сосредоточенных на совокупности конечных по размеру пятен.

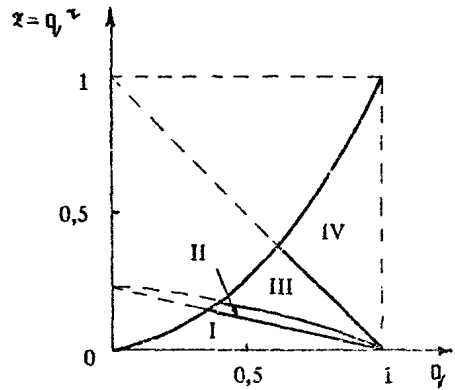


Рис. 3. Характеристическая диаграмма стационарных состояний

Фактически это означает, что для большого, но конечного дерева сосудов независимо от исходного состояния в сети реализуется режим сквозного протекания крови. Как указывалось нами ранее в работе [8], режимы, при которых вероятность протекания отлична от нуля, но еще заметно отличается от единицы, характерны крутой зависимостью вероятности протекания от концентрации открытых сосудов, т.е. хорошим регулированием кровотока. При этом зависимость вероятности протекания от концентрации открытых сосудов имеет пороговый характер.

В области III система не имеет однородных стационарных марковских состояний, исключая, как указано выше, полное однородное заполнение – закрашивание. Неизвестно, сходится ли состояние системы к какому-либо стационарному состоянию, если начальное состояние было финитно, т.е. в сети имелись только пятна конечного размера. Однако можно доказать, что для финитных начальных состояний среднее число открытых сосудов неограниченно растет со временем.

В области IV при любом начальном состоянии система стремится при $t \rightarrow \infty$ к единственно возможному тривиальному состоянию полного закрашивания.

НЕЛОКАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И СТРУКТУРЫ СТАЦИОНАРНЫХ СОСТОЯНИЙ

Для рассмотрения нелокальных "пространственных" характеристик и структур стационарных состояний воспользуемся

результатами работы [12], учитывая при этом, что согласно решениям системы (5)

$$\pi_{11} = \pi_{11}(\rho, \tau), \quad \pi_{10} = \pi_{10}(\rho, \tau)$$

Предположим, что некоторый сосуд \hat{a} открыт (заполнен кровью). Тогда вероятность того, что открыты оба его потомка, равна π_{11} , вероятность того, что открыт только один из потомков, равна $2\pi_{10}$, а вероятность того, что оба потомка закрыты, равна $\pi_{00} = 1 - 2\pi_{01} - \pi_{11}$. Рассмотрим далее последовательность случайных величин $\nu_1, \nu_2, \dots, \nu_k \dots$, где ν_k - число заполненных сосудов в k -м поколении потомков сосуда a , соединенных с ним цепочкой открытых сосудов. Эта последовательность случайных величин образует ветвящийся процесс [13], поскольку из соотношения (3) следует, что состояние пары потомков (их совместное распределение вероятностей) определяется только состоянием предка, причем соответствующие вероятности одинаковы для всех сосудов данного поколения. Производящая функция $F(s)$ этого ветвящегося процесса, т.е. производящая функция распределения числа открытых потомков ближайшего поколения, имеет вид

$$F(s) = \pi_{00} + (\pi_{01} + \pi_{10})s + \pi_{11}s^2, \quad (6)$$

где s - аргумент.

Согласно известной теореме [14] вероятность вырождения такого процесса, т.е. в нашем случае вероятность того, что любая цепочка открытых сосудов, начинающаяся сосудом \hat{a} , состоит из конечного числа звеньев, равна наименьшему из положительных корней характеристического уравнения

$$\pi_{11}\theta^2 + (\pi_{01} + \pi_{10})\theta + \pi_{00} = 0 \quad (7)$$

Отсюда $\theta = \min \left\{ \frac{1}{\nu} \right\}$, где $\nu = \pi_{00}/\pi_{11}$

Таким образом, в области I на диаграмме рис.3 для $\lambda = \pi_{01} + \pi_{11} > 1/2$ выполняется условие $\nu > 1$, и процесс вырождается с вероятностью 1. Значит, как это уже отмечалось выше, вероятность образования на дереве сосудов бесконечного кластера равна нулю, и имеют место только ограниченные кластеры - "пятна" (или домены) кровозаполнения.

Можно оценить среднее число заполненных сосудов, входящих в состав ограниченного пятна. Поскольку предполагается независимость актов ветвления, постольку среднее число заполненных сосудов в поколении k равно

$$\lambda_k = \lambda_1^k, \quad (8)$$

где $\lambda_1 = 2(\pi_{11} + \pi_{01}) = 2\lambda$ — среднее число заполненных ближайших потомков одного заполненного сосуда. Отсюда среднее число заполненных сосудов в пятне равно

$$N = \sum_{k=0}^{\infty} \lambda_1^k = \frac{1}{1-\lambda_1} = \frac{1}{1-2\lambda} = \frac{1}{\pi_{00} - \pi_{11}}. \quad (9)$$

Следует отметить, что величина дисперсии числа сосудов в ограниченном пятне близка по величине к среднему их числу. Это предопределяет большое разнообразие размеров пятен, которое пока не будем описывать количественно.

При $\nu < 1$, что соответствует условию $\lambda > 1/2$, т.е. области II на диаграмме рис.3, вероятность вырождения процесса равна ν . При этом вероятность невырождения, т.е. вероятность образования на дереве сосудов бесконечного кластера, равна $1-\nu$, что будем интерпретировать как вероятность сквозного протекания крови по сети сосудов. Вероятность протекания \mathcal{P} удобно выразить формулами

$$\mathcal{P} = (1-\nu) = 1 - \frac{\pi_{00}}{\pi_{11}} = \frac{2\lambda-1}{\pi_{11}} = \frac{\lambda_1-1}{\pi_{11}} \quad (10)$$

Это соотношение показывает, что вероятность протекания действительно пороговым образом зависит от среднего числа открытых ближайших потомков открытого сосуда: величина $\lambda_1 = 2\lambda$ должна быть больше 1, т.е. $\lambda > 1/2$

Для случая не взаимодействующих сосудов $\pi_{11} = \rho^2$, $\pi_{10} = \rho(1-\rho)$, а $\pi_{00} = (1-\rho)^2$, где ρ — вероятность того, что данный сосуд открыт. Тогда

$$\lambda_1 = 2(\pi_{10} + \pi_{11}) = 2[\rho(1-\rho) + \rho^2] = 2\rho,$$

$$\mathcal{P} = 1 - \frac{(1-\rho)^2}{\rho^2} = \frac{2\rho-1}{\rho^2}$$

Соотношения (10) и (11) показывают, что в случае не взаимодействующих сосудов для реализации сквозного протекания необходимо, чтобы вероятность того, что сосуд открыт (т.е. относительная концентрация открытых сосудов), превысила пороговую величину $\rho_n = 1/2$. Это точно соответствует выводам перколяционной теории [9]. Переписав (12) в виде

$$\mathcal{P} = \frac{2(\rho - \rho_n)}{\rho^2}, \quad (13)$$

для малых $\rho - \rho_n$ получим

$$\mathcal{P} \approx 8(\rho - \rho_n), \quad (14)$$

что также совпадает с результатами перколяционной теории.

В состоянии с $\nu = 0$, возможным при $\mathcal{P}_{00} \approx 0$, с вероятностью 1 осуществляется сквозное протекание крови по сети. По-видимому, это соответствует области IV на диаграмме рис.3. и тривиальному стационарному состоянию с полной закраской сети.

Таким образом, можно говорить о двух типах структур - конечных и бесконечных пятнах.

АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ВОЗМОЖНЫХ РЕЖИМОВ КРОВООБЕСПЕЧЕНИЯ

Развитые выше представления позволяют выделить три качественно различных режима кровоснабжения.

Первый режим имеет место при сквозном протекании крови по сети в случае $\nu < 1$, $A_1 > 1$, т.е. когда процессы закрытия (или схлопывания) сосудов не слишком интенсивны. По-видимому, такой режим кровотока реализуется в здоровой мышце сердца - миокарде, поскольку известно, что коронарная сеть сосудов, питающая его, представляет собой дихотомически ветвящееся дерево [15]. Его особенностью является крутая зависимость вероятности протекания от превышения над порогом среднего числа открытых потомков открытого сосуда. Для слабого взаимодействия сосудов это эквивалентно крутой зависимости вероятности протекания от вероятности произвольного сосуда быть открытым, т.е. от относительной концентрации открытых сосудов. Так, согласно соотношению (14) при отсутствии взаимодействия вероятность протекания \mathcal{P} меняется от 0 до 80% при росте концентрации открытых сосудов над критической всего на 20%, т.е. от $\rho = 0,5$ до $\rho = 0,6$. Это означает, что может осуществляться эффективное регулирование кровотока за счет изменения активности сосудов, определяющих концентрацию открытых сосудов. При этом кажется важным заметить, что в силу малости площади области на диаграмме, отвечающей данному случаю, описанный режим эф-

фактивного регулирования кровотока может рассматриваться как гомеостатический.

Другой режим сквозного протекания крови реализуется для значений параметров активности в IV области на диаграмме. При этом сеть должна быть целиком заполнена кровью, и указанный выше эффективный механизм регулирования кровотока перестает действовать. Это может соответствовать случаям сильной дилатации сосудов, при которой происходит сильное и иногда необратимое падение сопротивления и давления в сосудистом русле.

Третий режим кровотока может осуществляться в том случае, если ограниченные пятна ($\pi_{00} > \pi_{11}$; область I на диаграмме рис.3) контактируют друг с другом, сливаясь таким образом в непрерывную цепь. При этом каждое пятно зарождается в результате подведения к дереву сосудов, так называемых, сосудов-коллатералей [16]. Именно благодаря таким сосудам вероятности того, что потомки незаполненных сосудов могут оказаться заполненными, отличны от нуля. Если размер пятен ограничен, то частота подведения коллатералей к дереву сосудов, т.е. их концентрация в пространстве, должна быть достаточно большой, чтобы могло произойти смыкание пятен.

Будем теперь рассматривать совокупность смыкающихся пятен как новый древовидный граф, размещенный на первичном дереве. Порядок его ветвления можно оценивать числом Γ сосудов, входящих в границу пятна. Это число равно

$$\Gamma = \sum_{k=0}^{\infty} \pi_{00} A_k = \frac{\pi_{00}}{1-A_1} = \pi_{00} N, \quad (15)$$

где N , как указано выше в (9), - среднее число сосудов в пятне.

Так как для реализации протекания по дереву критическая вероятность p_n (концентрация) неразорванных связей должна быть не менее величины $1/n$, где n - кратность ветвления дерева [9], то, отождествляя p_n с концентрацией коллатералей $\left[\begin{smallmatrix} KOA \\ K P \end{smallmatrix} \right]$, а n с Γ , получим

$$\left[\begin{smallmatrix} KOA \\ K P \end{smallmatrix} \right] \Gamma = \pi_{00} N \left[\begin{smallmatrix} KOA \\ K P \end{smallmatrix} \right] = 1.$$

Поскольку $N = 1/(\pi_{00} - \pi_{11})$, то окончательно имеем $\left[\begin{smallmatrix} KOA \\ K P \end{smallmatrix} \right] \frac{\pi_{00}}{\pi_{00} - \pi_{11}} = 1$,

или $\left[\begin{smallmatrix} KOA \\ K P \end{smallmatrix} \right] \frac{\pi_{00}}{1 - \pi_{11}} = 1$

Это соотношение устанавливает связь между структурными характеристиками кровеносной сети и локальными характеристиками взаимодействия сосудов между собой, гарантирующую протекание крови по всему дереву. Эта связь может оказаться важной для анализа механизмов развития и прорастания кровеносной сети в тканях при обеспечении процессов адаптации кровоснабжения органов или нагрузках (ишемиях, гипертрофиях) и поражениях (инфарктах и опухолях).

* * *

Закономерности образования структур, обнаруживающиеся в системе кровообращения, по-видимому, являются характерными и для других систем, в которых транспорт веществ является фактором, определяющим эволюцию, в частности для таких, как древовидные биологические системы, жидкости, способные к образованию древовидных полимеров — гелей, и т.п.

Можно также надеяться, что обнаруживающееся многообразие режимов протекания, тесно связанных с процессами образования пространственных структур, послужит основой рассмотрения прикладных проблем, скажем, анализа процесса водного вытеснения нефти из пористых пластов.

Л и т е р а т у р а

1. Гапонов — Грехов А В, Рабинович М И. Нелинейная физика. Стохастичность и структуры. Препринт ИПФ АН СССР № 87. Горький, 1983.
2. Леонтович М. А Основные уравнения кинетической теории газов с точки зрения теории случайных процессов // ЖЭТФ 1935 Т 5, № 3 — 4 С. 211.
3. Wiener N., Rosenbluth A The mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network connected excitable elements, specially incardiac muscle // Arch Inst Cardiol. Mech 1946 V 16 P 205
4. Masi A de, Ferrari P. A , Lebowitz J. L Reaction — diffusion equations for interaction particle systems // J. of Statistical Phys. 1986 V 44, N 3/4 P 589.
5. Masi A de, Preseth E, Vares M. E Escape from the unstable equilibrium in a random process with infinitely many interaction particles // J of Statistical Phys 1986 V 44, N 3/4. P 645
6. Антонец В А, Антонец М. А., Шерешевский И. А Стохастическая динамика кровотока в сети мелких сосудов // Медицинская биомеханика Тез докл. междунар. конф "Достижения биомеханики в медицине" Рига, 1986 Т 4. С 37.
7. Антонец В. А, Антонец М. А, Кудряшов А. В О возможности автоволновых явлений в сетях мелких кровеносных сосудов // Автоволновые процессы в системах с диффузией Сб. статей / ИПФ АН СССР. Горький, 1981. С 228
8. Антонец В. А., Антонец М. А, Кудряшов А. В О влиянии коллективных эффектов на течение крови в сети мелких сосудов // Взаимодействующие марковские процессы и их применение к математическому моделированию биологических систем. Пушкино, 1982. С. 108.

- 9 *Essam J W* Percolation theory // *Rep Progr Phys* 1980 V 43 P 833
10. Архитектоника кровеносного русла / Отв. ред. В. А. Магских Новосибирск Наука, 1982
- 11 *Спитцер Ф* Марковские случайные поля на бесконечном дереве / Гиббсовские состояния в статистической физике. М Мир, 1978.
12. *Антонец В А, Антонец М. А* О взаимодействии мелких сосудов и структура кровотока в их сети Препринт ИПФ АН СССР № 177. Горький, 1987
13. *Севастьянов Б. А.* Ветвящиеся процессы. М. Наука, 1971.
14. *Харрис Т. Е.* Теория ветвящихся случайных процессов / Пер с англ М Мир, 1966
- 15 *Аронова Г. М.* Коронарное кровообращение и его регуляция М Медицина, 1970. С. 5.
16. *Горлин Р.* Болезни коронарных артерий. М. Медицина, 1980. С. 68

**ЗАВИСИМОСТЬ СКОРОСТИ ФРОНТА
ОТ ЕГО КРИВИЗНЫ В СИСТЕМАХ "РЕАКЦИЯ – ДИФфуЗИЯ"
С ДИФфуЗИЕЙ ПО ОБЕИМ КОМПОНЕНТАМ**

А. В. Панфилов, М. А. Цыганов

Зависимость скорости автоволны от кривизны ее фронта – один из наиболее фундаментальных эффектов, возникающих в распределенных активных средах. Именно из-за зависимости скорости от кривизны период ревербератора оказывается больше рефрактерности среды, и благодаря этому возникает и эффект вынужденного дрейфа спиральных волн [1], и эффект неустойчивого распространения автоволны в средах с пониженной возбудимостью [2], и ревербератор с аномальным ядром [3], и новые механизмы возникновения спиральных волн на геометрических неоднородностях [4], и многие другие эффекты. Зависимость скорости автоволны от кривизны ее фронта лежит в основе кинематической теории спиральных волн в двумерных [5] и трехмерных активных средах [6].

Исследованию зависимости скорости автоволны от кривизны ее фронта посвящен ряд теоретических работ (см., например, [5,7,8]), где, в частности, было показано, что при малых значениях кривизны фронта скорость автоволны равна

$$v = v_0 - D\kappa,$$

где v_0 – скорость плоского фронта, D – коэффициент диффузии, а κ – кривизна фронта.

В работе [5] изучалась также зависимость $v(\kappa)$ и при больших значениях κ . Однако все эти работы были посвящены исследованию систем с диффузией по одной из компонент, между тем как для большого числа задач, связанных с описанием химических, физических [9,10] и биологических систем

[11], необходимо учитывать диффузию по всем компонентам модели. В этих системах феномен зависимости скорости от кривизны фронта и других параметров изучен значительно слабее. Из работ в этом направлении можно отметить работы [12], где изучена зависимость скорости от параметров в бистабильной среде, описываемой моделью Ринцеля-Келлера, работу [13], где изучалась неустойчивость распространения фронта, связанная с диффузией по второй компоненте, а также получено выражение для коэффициента, который определяет зависимость скорости автоволны от кривизны ее фронта при малых значениях кривизны в модели Ринцеля-Келлера. Однако при этом автор ограничился лишь качественным описанием ожидаемых эффектов.

В данной работе аналитическими методами исследована зависимость скорости перепада от параметров модели и кривизны его фронта для кусочно-линейной 2-компонентной модели активной среды. Показано, что по мере увеличения коэффициента диффузии по второй компоненте скорости распространения перепада либо монотонно уменьшается до некоторого стационарного значения, либо наблюдается немонотонная зависимость (возникновение "колена").

Изучена зависимость скорости перепада от кривизны фронта как для случая малых, так и больших значений кривизны. Данные численного эксперимента, проведенного в работе, подтвердили выводы теории и показали хорошую точность полученных формул.

ВЫВОД ОСНОВНЫХ УРАВНЕНИЙ

Рассмотрим задачу о движении фронта с постоянной кривизной, бегущего вдоль оси Ox . После введения автономной переменной $\xi = x - vt$ (вывод см. [7]) получим

$$\frac{\partial^2 E}{\partial \xi^2} + (v + \kappa) \frac{\partial E}{\partial \xi} - f(E) - g = 0, \quad (1a)$$

$$D \frac{\partial^2 q}{\partial \xi^2} + (v + D\kappa) \frac{\partial q}{\partial \xi} + \epsilon (q_s E - q) = 0, \quad (1b)$$

где $f(E)$ нелинейная N -образная функция, v - скорость фронта, κ - его кривизна, D - коэффициент диффузии медленной переменной, ϵ - малый параметр ($\epsilon \ll 1$)

Основная идея анализа (1) состоит в обобщении методов сингулярной теории на случай систем с двумя коэффициентами

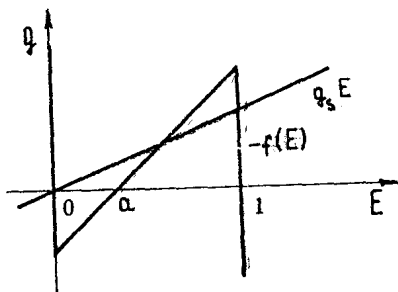


Рис. 1. Нуль-изоклины системы (1) для случая бистабильной активной среды

диффузии. (Эта процедура для нахождения дисперсионного состояния периодических волн списана независимо в работах [14,15]). В данной работе коротко изложим ее в частном случае волнового перепада применительно к функции $f(E)$ вида [16]

$$f(E) = \begin{cases} \lim_{\kappa \rightarrow \infty} \kappa E & E < 0, \\ -\kappa_f (E-a) & 0 < E < 1, \\ \lim_{\kappa \rightarrow \infty} \kappa (E-1) & E > 1 \end{cases} \quad (2)$$

Будем искать решение (1) для перепада, распространяющегося в бистабильной активной среде (рис. 1). В этом случае верны граничные условия

$$E(-\infty) = 1, \quad E(+\infty) = 0, \quad E'(-\infty) = E'(+\infty) = 0 \quad (3)$$

Первый шаг решения задачи - нахождение скорости перепада из уравнения (1a) при $q = \text{const} = q_0$. При этом решение имеет вид [17]

$$\kappa + \kappa = 2 \left(\frac{\kappa_f \gamma}{x^2 + \gamma} \right)^{1/2}, \quad \gamma = \ell n^2 \frac{1 - a - q_0 / \kappa_f}{a + q_0 / \kappa_f} \quad (4)$$

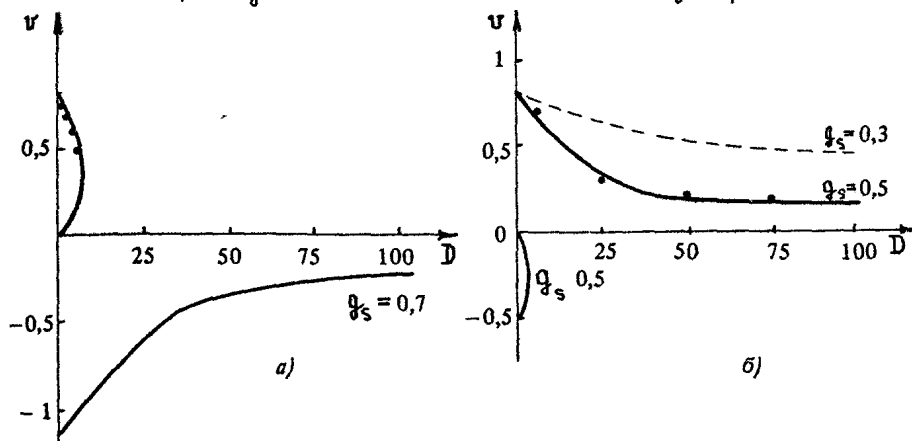


Рис. 2. Зависимость скорости перепада v от D при различных q_s . $E = 0,01$, $\alpha = 0,2$, $\kappa_f = 1$. • - расчет на ЭВМ полной системы в частных производных

Второй шаг – решение (16). При этом функция $E(\xi)$ аппроксимируется ступенчатой функцией

$$E(\xi) = 1, \xi < 0, \quad E(\xi) = 0, \xi \geq 0. \quad (5)$$

(Такая аппроксимация допустима, если длина фронта мала по сравнению с характерной длиной изменения переменной q . В случае $D = 0$ это автоматически выполняется благодаря условию $\epsilon \ll 1$. В случае $D \neq 0$ диффузия не ухудшает положения дел).

Из решения (16) можно определить значение медленной переменной на фронте импульса:

$$q_0 = q(0) = \frac{q_s}{2} \left(1 - \frac{v + Dk}{\sqrt{(v + Dk)^2 + 4\epsilon D}} \right) \quad (6)$$

Подставив значение q_0 из (6) в (4), получим неявное уравнение для определения зависимости скорости периода от параметров модели и кривизны фронта.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ АНАЛИТИЧЕСКИХ ЗАВИСИМОСТЕЙ

Плоский фронт. На рис. 2 приведена зависимость скорости плоского перепада ($k = 0$) от коэффициента диффузии по второй переменной при различных значениях параметра q_s . Видно, что при $v > 0$ могут наблюдаться два характерных типа зависимости – немонотонная (рис. 2,а) и монотонная (рис. 2,б). Кроме того, для достаточно больших q_s наблюдаются ветви и при $v < 0$.

Для изучения зависимости скорости перепада от кривизны его фронта нами был выбран случай монотонной зависимости $v(D)$ ($q_s = 0,5$) для того, чтобы иметь возможность свободно варьировать величину D .

Криволинейный фронт. В задаче о зависимости скорости от кривизны фронта особо выделим случай малых значений кривизны. Как будет видно из дальнейшего, именно при малых значениях кривизны происходят качественно новые явления в активных средах, приводящие к неустойчивостям распространения автоволн. Вместе с тем случай малых значений кривизны важен для построения теории вихрей в активных средах.

При малых κ зависимость $v(\kappa)$ будет иметь вид

$$v = v_0 - \alpha \kappa, \quad (7)$$

где v_0 — скорость плоского фронта при данных значениях параметров, а α — коэффициент, который можно вычислить аналитически, разлагая (4), (6) при малых κ .

$$\alpha = (A - \beta D) / (A - \beta), \quad (8)$$

где $A = 4 \pi (\kappa_f a + q_0) (\kappa_f - \kappa_f a - q_0) / (4 \kappa_f - v_0^2)^{3/2}$, $\beta = 2 D \epsilon q_0 / (v_0 + 4 \epsilon D)^{3/2}$,

а q_0 определяется из выражения (6).

Из формул (8) видно, что при $D=1$ и $D=0$ $\alpha \equiv 1$ независимо от других параметров модели.

Зависимость $\alpha(D)$ при других D приведена на рис. 3.

Видно, что на интервале $0,1$ $\alpha > 1$ и имеет максимум, а при $D > 1$ монотонно убывает и меняет знак. Это результат представляется важным и интересным, так как он говорит о том, что при возрастании D выпуклый фронт может иметь скорость большую, чем плоский, а это должно привести к неустойчивостям нового типа в активных средах [12]. Работа по выяснению того, действительно ли возникают эти неустойчивости и к чему могут привести данные неустойчивости, в настоящее время проводится с использованием численных методов. Здесь отметим только, что эти неустойчивости должны возникать не

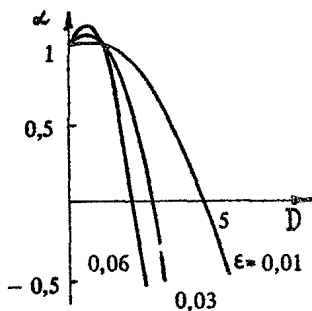


Рис. 3. Зависимость "эффективного" коэффициента диффузии α от D при различных ϵ ;
 $a = 0,2$, $\kappa_f = 1$, $q_0 = 0,5$

при экзотических значениях параметров, а при достаточно небольших значениях

$D = 2+4$ (см. рис. 3).

При больших значениях κ зависимость $v(\kappa)$ была изучена из решения неявного уравнения (4), (6). Результаты этих исследований приведены на рис. 4, где показана зависимость скорости перепада от кривизны его фронта при различных D . Видно, что при малых κ , как и предсказывалось формулой (7), наклон зависимости $v(\kappa)$ уменьшается с ростом D , а при $D=3$ меняет знак. Однако при больших κ наблюдаются зна-

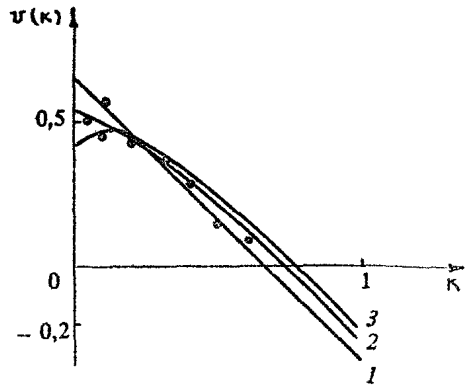


Рис. 4. Зависимость скорости от кривизны фронта при различных D . $\kappa_f = 1$, $\alpha = 0,2$, $\epsilon = 0,06$. $\bullet\bullet$ - расчет на ЭВМ полной системы в частных производных

чительные отличия от формулы (7), а также немонотонность зависимости $v(\kappa)$. Действительно, при $D=3$ скорость растет с ростом κ , а потом начинает уменьшаться. Уменьшение скорости приводит в конечном итоге к тому, что скорость выпуклого фронта вновь становится меньше скорости плоского фронта, и, более того, в этом случае так же наблюдается эффект критической кривизны - обращение скорости фронтов в ноль. Из формул (4), (6) можно получить оценку критического значения кривизны $\kappa_{\text{крит}}$ при $D \gg 1$. В этом случае при $v \ll D\kappa$ из формулы (6) следует, что $q_0 \approx 0$, а значит, из (4) получаем

$$v(\kappa) = v(0) - \kappa, \quad \kappa_{\text{крит}} = v(0), \quad (9)$$

где $v(0)$ - скорость волны при $D=0$.

Из рис. 4 видно, что при κ близких к $\kappa_{\text{крит}}$ наклон зависимости $v(\kappa)$ близок к 1, что качественно подтверждает справедливость формулы (9).

В заключение отметим, что все приведенные в работе численные расчеты проводились на модели активной среды с $f(E)$:

$$f(E) = \begin{cases} 50E & E < \Delta, \\ -\kappa_f(E-\Delta) & 0 \leq E \leq 1-\Delta, \\ 50(E-1) & E > 1-\Delta \end{cases}$$

Использовалась явная схема Эйлера с пространственным шагом $\Delta x = 0,4$, и временным шагом $\Delta t = 0,01$. Моделировалось возбудимое волокно, состоящее из 350 пространственных точек.

Л и т е р а т у р а

1. *Krinsky V. I., Agladze K. I.* Interaction of rotating waves in an active chemical medium // *Physica D* 1983 V. 8 P 50
2. *Перцов А. М., Панфилов А. В., Медведева Ф. У.* Неустойчивости автоволн в возбудимых средах, связанные с явлением критической кривизны // *Биофизика*. 1983. Т. 28, № 1. С. 100
3. *Панфилов А. В.* Ревербератор с аномальным ядром в возбудимых средах Дис ... к. ф.-м. наук. Пушино, 1983.
4. *Панфилов А. В., Перцов А. М.* Механизм возникновения спиральных волн в активных средах, связанный с явлением критической кривизны // *Биофизика*. 1982. Т. 27, № 5. С. 886.
5. *Зыков В. С.* Моделирование волновых процессов в возбудимых средах. М Наука, 1984
6. *Давыдов В. А., Михайлов А. С.* Спиральные волны в распределенных активных средах // *Нелинейные волны Структуры и бифуркации*. М Наука, 1987. С. 261.
7. *Зыков В. С., Петров А. А.* О роли неоднородности возбудимой среды в механизмах самоподдерживающейся активности // *Биофизика* 1977 Т. 22, № 2. С. 300
8. *Эбелинг В.* Образование структур при необратимых процессах. М Мир, 1979.
9. *Matkowsky B., Olagunju D O* Travelling waves along the front of a pulsating flame // *SIAM J Appl. Math* 1982. V 42 P 486
10. *Кернер Б. С., Осипов В. В.* Эффекты в активных распределенных системах // *Микроэлектроника*. 1985. Т. 14, № 5 С. 389.
11. *Meinhardt H., Gierer A* Applications of a theory of biological pattern formation based on lateral inhibition // *J Cell Sci* 1974 V 15 P 321
12. *Калафати Ю. Д., Сербинов А. А., Рябова Л. А.* Об иерархии малых параметров в теории диссипативных структур // *ДАН* 1982, Т. 263, № 4. С. 862.
13. *Kuramoto Y.* Instability and turbulence of wavefronts in reaction - diffusion systems // *Progr. theor. Phys* 1980 V. 63, N 6 P 1885
14. *Dockery J. D., Keener J. P., Tyson J S* Dispersion of traveling waves the Belousov - Zhabotinskii reaction // *Physica D* 1988 V 30 P 177
15. *Панфилов А. В., Цыганов М. А.* Распространение волн в системе "Реакция - диффузия" с диффузией по обеим компонентам. Деп. ВИНТИ, 1987, № 8027-В 87.
16. *Кринский В. И., Перцов А. М., Решетилов А. Н.* Исследование одного механизма возникновения эктопического очага возбуждения на модифицированных уравнениях Ходжкина - Хаксли // *Биофизика* 1972. Т. 17. С. 271.
17. *Храмов Р. Н.* Циркуляция импульса в возбудимой среде. Критический размер замкнутого контура // *Биофизика*. 1978. Т. 23, № 5. С. 871.

ЭФФЕКТ ДОПЛЕРА В АКТИВНЫХ СРЕДАХ

А. В. Панфилов, М. А. Цыганов, Л. Р. Гайнуллина

Одним из интереснейших фундаментальных явлений в физике является эффект Доплера – изменение воспринимаемой частоты источника в зависимости от его скорости [1]. Однако в активных средах эффекты, к которым может приводить движение источников, до сих пор не изучались, хотя эта задача важна как для интерпретации экспериментальных результатов, так и для построения общей теории. Обычно при экспериментальных исследованиях за источником автоволн наблюдают неподвижным точечным приемником (например, в сердце это микроэлектрод). В то же время известно, что на неоднородностях активной среды автоволновой источник может дрейфовать [2]. В таких случаях, очевидно, должен иметь место эффект Доплера.

В данной работе исследуется эффект Доплера в активных средах.

1. ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТА ДОПЛЕРА В ЧИСЛЕННОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В работе численно исследовались зависимость воспринимаемого периода от скорости источника в одномерном случае. Активная среда описывалась системой

$$\begin{aligned}\frac{\partial E}{\partial t} &= D \frac{\partial^2 E}{\partial x^2} - f(E) - g, \\ \frac{\partial g}{\partial t} &= (\kappa E - g) / \tau,\end{aligned}\tag{1}$$

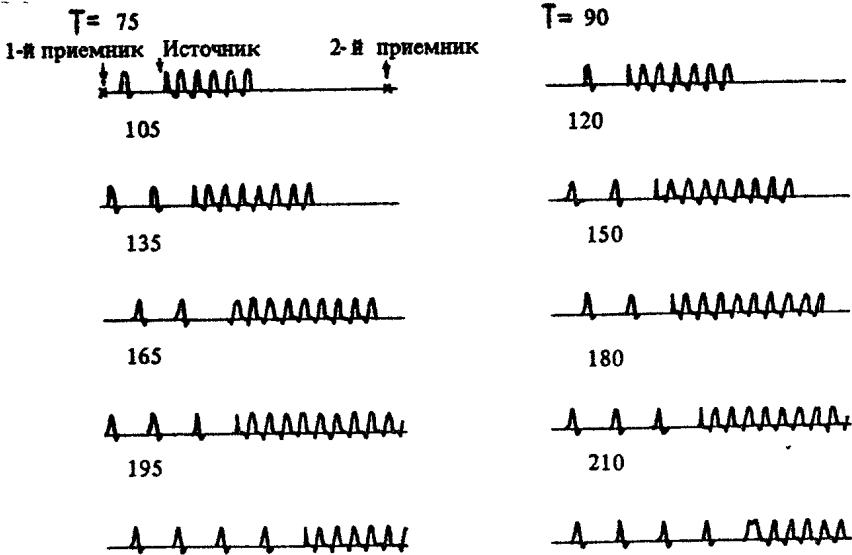


Рис. 1. Эффект Доплера в одномерной активной среде

где $f(\xi) - N$ - образная функция, $1/\tau$ - малый параметр. Первое уравнение системы описывает процессы возникновения и распространения фронтов импульса, второе уравнение отвечает за восстановление свойств среды после распространения волны.

Источник двигался слева направо со скоростью V , возбуждая импульсы с периодом T_p и скоростью ζ . В начале и в конце волокна регистрируется период источника T_1 и T_2 соответственно. Картина, возникающая при движении источника по одномерному волокну, изображена на рис.1.

На рис.2 показана зависимость периодов T_1 и T_2 от V . Видно, что при $V < \zeta$ она имеет линейный вид. Это связано с тем, что при малых скоростях выполнены условия, в которых наблюдается классический эффект Доплера (волны распространяются независимо друг от друга со скоростью ζ). В этом случае зависимость T_1 и T_2 от V описывается классическими формулами:

$$\begin{aligned}
 T_1 &= T_p \left(1 + \frac{V}{\zeta} \right) \\
 T_2 &= T_p \left(1 - \frac{V}{\zeta} \right)
 \end{aligned}
 \tag{2}$$

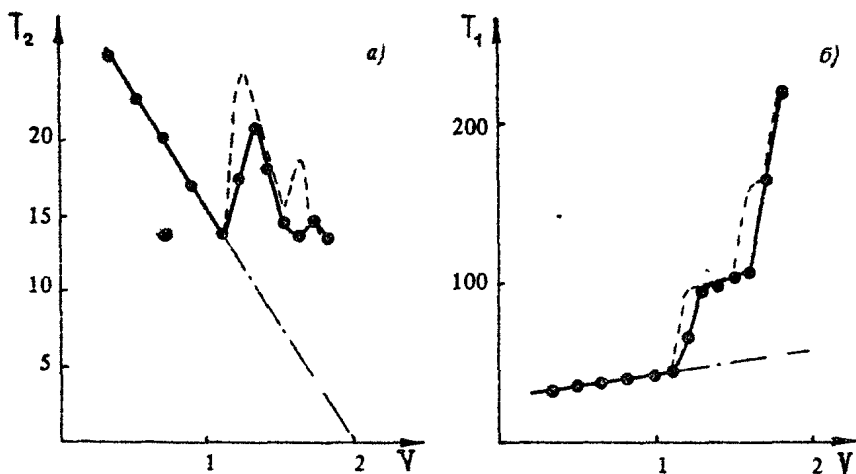


Рис. 2. Зависимость воспринимаемого периода движущегося источника от его скорости ($T_p = 30$, $R = 13$)

- а — — — — — теоретический расчет по формуле (5),
 - - - - - теоретический расчет по формуле (2),
 ————— расчет на ЭВМ $T_2(V)$;
- б — — — — — теоретический расчет по формуле (6),
 - - - - - теоретический расчет по формуле (2),
 ————— расчет на ЭВМ $T_1(V)$

Однако эта линейная зависимость с приближением V к скорости распространения импульса ζ нарушается, возникают немонотонные участки (колебания). Для объяснения возникновения колебаний нами создана элементарная теория, которая описана в следующем разделе.

2. ТЕОРИЯ ЭФФЕКТА ДОПЛЕРА В АКТИВНОЙ СРЕДЕ

Пусть по активной среде (волокно), описываемой τ -моделью [3], бежит автоволна, скорость распространения которой равна ζ и рефрактерность R . Автоволна испускается источником, движущимся со скоростью V и периодом T_p . При больших скоростях источника (V близкие к ζ) возникает трансформация ритма – периодическое выпадение некоторых импульсов, такое что из N последних импульсов $N-1$ не проходят,

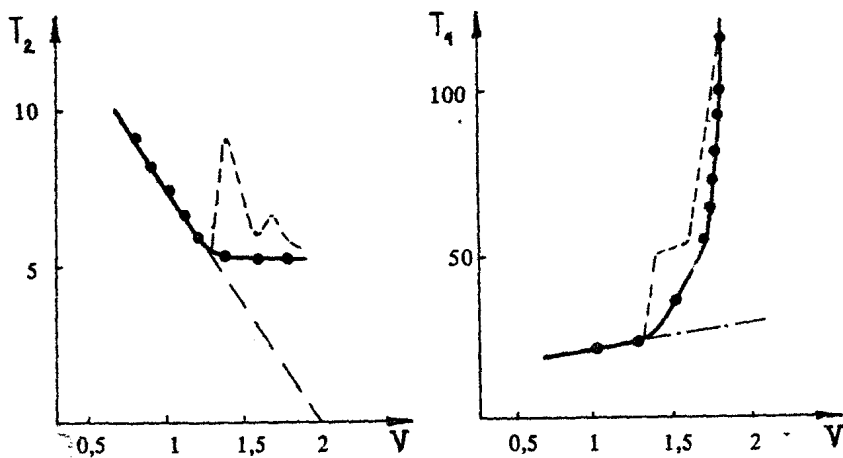


Рис. 3. Зависимость воспринимаемого периода движущегося источника от его скорости ($T_p = 15$, $R = 5$). Обозначения – см рис 2

а проходит N -й. Рассмотрим это подробнее. Пусть источник испустил первую волну в точке $t=0$. Тогда вторую он испустит в точке $t_n = VT_p$. За это время волна переместится на расстояние $x_p = ct_p$, а ее рефрактерный хвост на $x_R = c(T_p - R)$. Если $t_n < t_R$, то возникает случай классического эффекта Доплера. Если же $t_n > t_R$, то в момент испускания 2-го импульса источник будет находиться в зоне рефрактерности и волна не побегит, причем при $V \sim c$ может не побегать и 2-я, и 3-я, и $N-1$ -я волна.

Несложный расчет показывает, что условием того, чтобы возбуждалась лишь N -я волна, является

$$\begin{cases} N(c-V)T_p \geq Rc, \\ (N-1)(c-V)T_p < Rc. \end{cases} \quad (3)$$

Следовательно,

$$N = [R/T] + 1, \quad (4)$$

где $[..]$ – целая часть.

Отсюда получаем формулы для определения T_1 и T_2 в активной среде:

$$T_2^{(a)} = NT_2 = \left(\left[\frac{R}{T_p(1-V/c)} \right] + 1 \right) T_p \left(1 - \frac{V}{c} \right), \quad (5)$$

$$T_1^{(a)} = NT_1 = \left(\left[\frac{R}{T_p(1-V/c)} \right] + 1 \right) T_p \left(1 + \frac{V}{c} \right) \quad (6)$$

Зависимость периода источника от его скорости по формулам (5) и (6) показана на рис.2 пунктиром. Видно, что в случае рис.2 теория качественно хорошо соответствует численным расчетам. Однако в определенной области параметров есть и отклонения от теории. Это можно объяснить зависимостью скорости автоволны λ от длины волны, что приводит к сглаживанию теоретической зависимости и даже к полному исчезновению колебаний в случае, изображенном на рис.3.

При расчете эффекта Доплера в некоторых случаях при движении источника по волокну наблюдалось возникновение не двух, а одного импульса, бегущего в противоположную сторону от движения источника. Для двумерных случаев это должно приводить к образованию ревербератора.

Л и т е р а т у р а

1. Ландсберг Г. С. Оптика. М Наука, 1976
2. Руденко А. Н., Панфилов А. В. Дрейф и взаимодействие вихрей в двумерной неоднородной активной среде // *Studia Biophysica* 1983 V 98 N 3 P. 183
3. Крицкий В. И. Фибрилляция в возбудимых средах. Проблемы кибернетики М Наука, 1968 С. 50.

**КОЛЛЕКТИВНАЯ ДИНАМИКА
СИСТЕМ ЧАСТОТНОЙ АУТОПОДСТРОЙКИ
КАК МОДЕЛЬ ВОЗБУЖДЕНИЯ НЕЙРОПОДОБНОЙ СРЕДЫ**

В. И. Некоркин, В. Д. Шалфеев

Известно [1], что многие динамические процессы, происходящие в возбудимых нейроподобных средах, могут быть адекватно описаны в рамках дискретных моделей. Некоторые такие модели обладают свойством дискретности только по пространственным переменным, а зависимость переменных состояния среды от времени остается непрерывной. Например, простейшая дискретная модель этого типа, описывающая однокомпонентную, одномерную, безграничную среду с диффузией, имеет вид бесконечной (в обе стороны) цепочки уравнений:

$$\frac{du_j}{dt} = \kappa (u_{j+1} + u_{j-1} - 2u_j) + F(u_j), \quad (1)$$

где $\kappa = a^{-2}$, a — шаг дискретизации, $F(u_j)$ — нелинейная функция N -образной формы (рис. 1, сплошная линия). В рамках модели (1) безграничная нейроподобная среда представляется в виде бесконечной цепочки взаимодействующих элементов. Это обстоятельство позволяет для моделирования такой среды использовать цепочки однотипных объектов определенной структуры, связанных между собой (в случае (1) связь линейная). Физическая природа этих объектов может быть самой различной. В настоящей работе рассматривается возможность моделирования одномерной возбудимой среды с помощью цепочки систем частотной автоподстройки частоты (ЧАП).

Система ЧАП широко используется [2, 3] в современных устройствах радиосвязи, радиоуправления, телеметрии и представляет собой типичную систему автоматического управления

частотой некоторого генератора на основе ее сравнения с частотой опорного сигнала на частотном дискриминаторе.

При решении ряда прикладных задач может быть целесообразным объединение [3] таких систем в коллектив взаимосвязанных ЧАП. Динамика такого коллектива, состоящего из бесконечного числа элементов, в случае, когда каждый элемент – парциальная система ЧАП – имеет простейшую

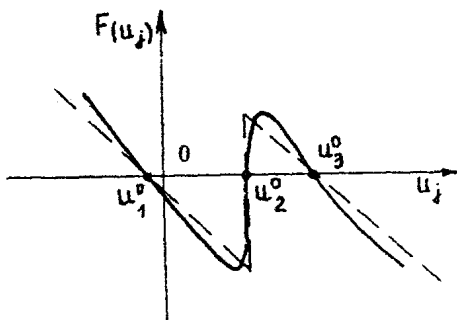


Рис. 1

структуру цепи управления, а связь между ними одинакова и линейна, описывается уравнениями вида (1). При этом переменная u_j имеет смысл разности частот опорного и управляемого генераторов, $k = \alpha$, α – коэффициент, пропорциональный величине связи между парциальными системами, $F(u_j) = \gamma - u_j - \Phi(u_j)$, где γ – параметр системы, а $\Phi(u_j)$ – характеристика частотного дискриминатора. Обычно в системах ЧАП характеристика $\Phi(u_j)$ такова, что $F(u_j)$ имеет N-образную форму. Таким образом, коллективная система, представляющая цепочку однотипных взаимосвязанных нелинейных ЧАП, позволяет моделировать процессы возбуждения в одномерных нейрноподобных средах.

Как известно [1], основными решениями непрерывной модели одномерной, однокомпонентной, безграничной, возбудимой среды с диффузией являются решения, соответствующие бегущим фронтам (БФ) и стационарным пространственно однородным состояниям (в такой модели существуют также пространственно неоднородные состояния, но они неустойчивы). Рассмотрим вопрос о существовании аналогичных решений в дискретной модели (1).

Будем искать решение системы (1) в виде бегущей волны:

$$u_j = \psi(\xi_j), \quad \xi_j = ja - ct + \varrho_0, \quad (2)$$

где c – скорость искомой волны, ϱ_0 – произвольная постоянная, а $\psi(\xi_j)$ – произвольная достаточно гладкая функция.

Подставляя (2) в систему (1), получим

$$-c \frac{d\psi(\xi_j)}{d\xi_j} = \kappa [\psi(\xi_j + a) + \psi(\xi_j - a) - 2\psi(\xi_j)] + F[\psi(\xi_j)] \quad (3)$$

Считая a малым параметром, положим в уравнении (3)

$$\frac{d\psi(\xi_j)}{d\xi_j} \sim \frac{\psi(\xi_j + a) - \psi(\xi_j)}{a}, \quad \psi(\xi_j) \equiv x_j \quad (4)$$

Тогда уравнение (3) примет вид

$$(\kappa a + c)x_{j+1} + \kappa a x_{j-1} - (2\kappa a + c)x_j + aF(x_j) = 0 \quad (5)$$

Вводя новую переменную $y_j = x_j - x_{j-1}$, представим уравнение (5) в виде точечного отображения f :

$$f \cdot \begin{cases} x_{j+1} = x_j + \frac{a}{\kappa a + c} [\kappa y_j - F(x_j)], \\ y_{j+1} = \frac{a}{\kappa a + c} [\kappa y_j - F(x_j)] \end{cases} \quad (6)$$

Отображение f порождает динамическую систему, некоторые дискретные траектории которой определяют искомые волновые движения системы (1). Стационарным пространственно однородным состояниям соответствуют неподвижные точки f , а пространственно неоднородным – траектории f в случае $c = 0$. Бегущему фронту модели (1) отвечает дискретная траектория отображения f , "соединяющая" неподвижные точки. Заметим, что в силу перехода (4) построенное ниже с помощью отображения f решение системы (1), соответствующее БФ, является приближенным, а решения, отвечающие стационарным состояниям, являются точными, поскольку при их нахождении (4) не используется.

Отображение f имеет три неподвижные точки: $0_1(u_1^0, 0)$, $0_2(u_2^0, 0)$ и $0_3(u_3^0, 0)$. Следовательно, в дискретной модели (1) существуют три стационарных пространственно однородных состояния, отвечающие этим точкам. Точки 0_1 и 0_3 – седла с положительными собственными числами, а 0_2 , в зависимости от параметров, – либо устойчивый фокус (узел), либо обратное седло. Бегущему фронту модели (1) соответствует гетероклиническая траектория отображения f , "соединяющая" 0_1 и 0_3 . Далее рассмотрим существование таких траекторий в предположении кусочно-линейной аппроксимации функции $F(x_j)$ (см. пунктирную линию на рис. 1):

$$F(\tau_j) = \begin{cases} -2\tau_j - \beta, & \tau_j < 1/2, \\ -2(\tau_j - 1) - \beta, & \tau_j > 1/2. \end{cases}$$

Заметим, что отображение f в этом случае становится разрывным. Ниже будут изучаться только те дискретные траектории этого отображения, которые не попадают в множество разрыва $\{\tau_j = 1/2\}$. Поэтому доопределение f на множестве разрыва здесь не производится.

Множество разрыва $\{\tau_j = 1/2\}$ делит плоскость (τ_j, ψ_j) на две части:

$$P_1 \{ \tau_j < 1/2, \psi_j \in \mathbb{R} \}, \quad P_2 \{ \tau_j > 1/2, \psi_j \in \mathbb{R} \}$$

Отображение f на P_1 обозначим через f_1 , а на P_2 — через f_2 . Запишем уравнения выходящих W^u и входящих W^s сепаратрисных инвариантных прямых неподвижных точек $Q_1(-\beta/2, 0)$, $Q_3(1-\beta/2, 0)$.

$$W_1^u : \{ \psi = s_1(\tau + \beta/2) \}, \quad W_1^s \{ \psi = s_2(\tau + \beta/2) \}, \quad (7)$$

$$W_3^u \{ \psi = s_1(\tau + \beta/2 - 1) \}, \quad W_3^s \{ \psi = s_2(\tau + \beta/2 - 1) \},$$

где

$$s_{1,2} = (2\alpha\kappa)^{-1} [(\epsilon - 2\alpha) \pm \sqrt{(\epsilon - 2\alpha)^2 + 8\alpha^2\kappa}]$$

Обозначим через Q_0 точку, имеющую координаты $\tau_0 = 1/2, \psi_0 = (\beta/2)(1+\beta)$, а через τ_0^{-1}, ψ_0^{-1} — координаты точки $Q_0^{-1} = f_1^{-1}(Q_0)$ (рис. 2). Кроме того, введем интервал $\rho^u \subset W_1^u$.

$$\rho^u : \{ \psi = s_1(\tau + \beta/2); \tau_0^{-1} < \tau < 1/2 \}$$

Непосредственной подстановкой в формулу (6) устанавливаем, что $\rho_2 = \rho_1^u = f_1(\rho^u)$. Для точек области параметров

$$d_1 = \{ \beta_1(c, \alpha, \kappa) < \beta < \beta_2(c, \alpha, \kappa), c \geq 0 \},$$

$$\beta_1(c, \alpha, \kappa) = (c + 2\alpha) [(c + 2\alpha)^2 + 8\kappa\alpha^2]^{-1/2},$$

$$\beta_2(c, \alpha, \kappa) = \frac{2(\kappa\alpha + c) [(c + 2\alpha) + \sqrt{(c + 2\alpha)^2 + 8\kappa\alpha^2}]}{\sqrt{(c + 2\alpha)^2 + 8\kappa\alpha^2} [(c + 2\alpha) + \sqrt{(c + 2\alpha)^2 + 8\kappa\alpha^2} + 2\kappa\alpha]} - 1,$$

сепаратриса W_3^s точки Q_3 пересекается трансверсально с ρ_1^u в точке $M_1 \in P_2$ (см. рис. 2). Следовательно, для этих значений параметров на плоскости (τ_j, ψ_j) существует грубая

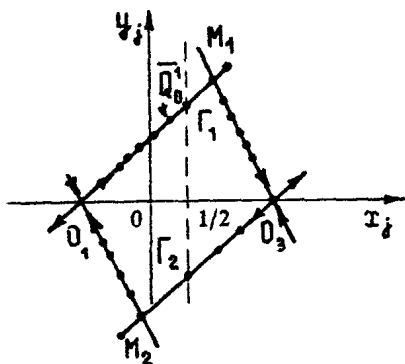


Рис. 2

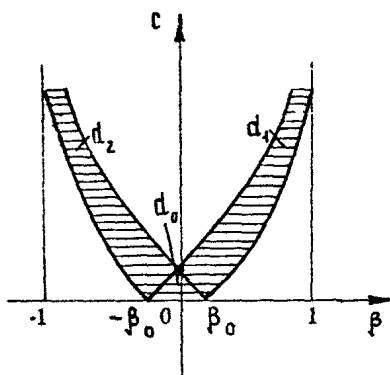


Рис. 3

гетероклиническая траектория Γ_1 отображения f , соединяющая точки O_1 и O_3 . Качественный вид области d_1 в плоскости (β, c) представлен на рис. 3. Обратим внимание на то, что траектория Γ_1 существует как при $c > 0$, так и при $c = 0$. Существование траектории Γ_1 при $c > 0$ означает, что в дискретной модели (1) вдоль цепочки с постоянной скоростью c распространяется БФ, профиль которого представлен на рис. 4, а. При $c = 0$ точки траектории Γ_1 задают профиль стационарного пространственно неоднородного состояния модели (1).

Аналогичная ситуация имеет место и в отношении сепаратрисных инвариантных прямых W_1^s точки O_1 и W_3^u точки O_3 , выходящих в область $y_j < 0$. При значениях параметров из области $d_2 = \{-\beta_1(c, a, \kappa) < \beta < -\beta_2(c, a, \kappa), c > 0\}$ они пересекаются трансверсально в точке M_2 (см. рис. 2), образуя гетероклиническую траекторию

Γ_2 . Этой траектории соответствует БФ дискретной модели (1), имеющий профиль, представленный на рис. 4, б.

Заметим, что переход в плоскости параметров (β, c) внутри областей d_1, d_2 ($\beta = \text{const}$) сопровождается изменением профиля БФ. При этом, из выражения (7) следует, что увеличение параметра c приводит к его укрупнению.

На плоскости (β, c) области d_1 и d_2 пересекаются по односвязной области $d_0 = d_1 \cap d_2$. Для точек этой области одновременно существуют траектории Γ_1 и Γ_2 , т. е. существует грубый гетероклинический контур $\Gamma = \Gamma_1 \cup \Gamma_2$. Контур Γ соответствует БФ, имеющий "импульсный" профиль (рис. 4, в).

Кроме того, из общей теории (см., например, [4 - 6]) систем с гомоклиническими структурами следует, что в окрестности контура Γ существует счетное число Γ^k грубых гете-

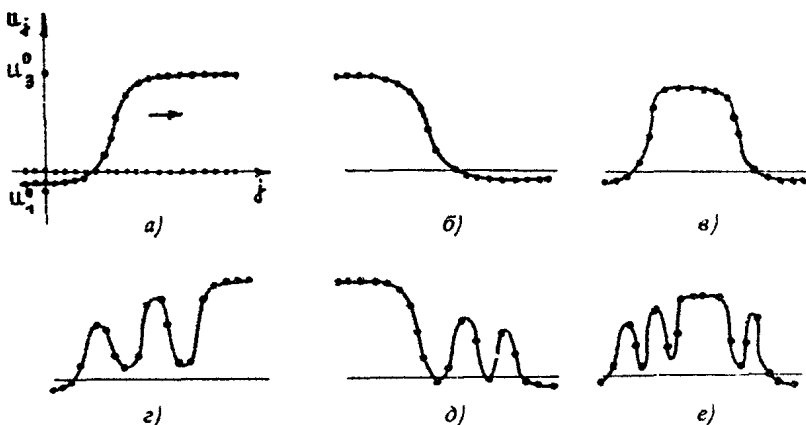


Рис. 4

роклинических траекторий, "соединяющих" точки 0_1 и 0_3 . При этом траектории Γ^* произвольное число раз обходят окрестность контура Γ . Следовательно, для точек области d_0 в дискретной модели (1) могут распространяться БФ, профиль которых содержит произвольное число экстремумов – многогорбые БФ или БФ хаотического профиля. На рис. 4, г, д, е представлен качественный вид трех основных типов БФ хаотического профиля. Обратим внимание еще на один существенный момент, отличающий дискретную и непрерывную модели. В дискретной модели спектр скоростей БФ является сплошным, а не дискретным, как в непрерывном случае. Другими словами, если при фиксированном значении β в непрерывной модели имеется единственное значение скорости c распространения БФ, то в случае дискретной модели (1) – целый отрезок скоростей распространения (см. рис. 3).

Область параметров d_0 на плоскости (β, c) примыкает к прямой $c=0$ на отрезке $[-\beta_0, \beta_0]$, где $\beta_0 = (1+2k)^{-1/2}$. Поэтому при $c=0$ и $\beta \in [-\beta_0, \beta_0]$ на плоскости (x_j, y_j) существует грубый гетероклинический контур Γ^* , в окрестности которого

* Наличие при значениях параметров из области d_0 грубого гетероклинического контура Γ подтверждает и объясняет обнаруженный [1] в численном эксперименте эффект, состоящий в том, что в дискретной модели (1) при $c=0$ имеется отрезок значений параметра среды (в нашем случае β), для точек которого существует неподвижный волновой перепад. Кроме того, из существования контура Γ вытекает, что таких волновых перепадов континуум (В работе [1], по-видимому, построены один из них).

имеет место описанное выше поведение траекторий. Это означает, что при $\beta \in [-\beta_0, \beta_0]$ распределение вдоль цепочки (1) стационарных пространственно неоднородных состояний носит хаотический характер.

При всей общности в поведении дискретной модели возбудимой среды и коллективной системы ЧАП тем не менее имеются и некоторые особенности, проявляющиеся в асимптотическом случае $a \rightarrow 0$. Это связано с тем, что для первой из них параметр $k = a^{-2}$, т. е. зависит от шага дискретизации, а для второй — $k = \alpha$ и является независимым параметром. В случае возбудимой среды при $a \rightarrow 0$ кривые $\beta = \pm \beta_1(a, c, k)$ асимптотически сближаются и переходят в кривые $\beta = \pm c(c^2 + \theta)^{-1/2}$, совпадающие с соответствующей формулой [1] для БФ непрерывной модели. При этом $\beta_0 = a(a^2 + 2)^{-1/2}$ и отрезок $[-\beta_0, \beta_0]$ при $a \rightarrow 0$ стягивается в точку. В случае модели коллективной ЧАП при $a \rightarrow 0$ кривые $\beta = \beta_1(c, a, k)$ трансформируются в прямую $\beta = 1$, а отрезок $[-\beta_0, \beta_0]$ в точку не стягивается.

Дадим интерпретацию некоторых результатов на случай коллективной системы ЧАП, поскольку они имеют самостоятельные значения. Пространственно однородным состояниям модели (1) соответствует стационарный режим синхронизма с одинаковой частотной расстройкой во всех парциальных ЧАП. Стационарным пространственно неоднородным состояниям системы (1) отвечает стационарный режим синхронизма, но с частотной расстройкой, изменяющейся вдоль цепочки, причем это изменение может носить хаотический характер. При определенных условиях, с которых говорилось выше, вдоль цепочки парциальных ЧАП в зависимости от параметров в ту или иную сторону может распространяться с постоянной скоростью БФ. Он приводит все парциальные ЧАП в одно и то же пространственно однородное состояние.

Замечим, что реальное моделирование активной среды в виде цепочки систем частотной автоподстройки, безусловно, потребует изучения вопроса о влиянии на динамику конечной длины цепочки. Однако можно надеяться, что при достаточно длинной цепочке элементов основные черты динамики сохраняются.

Авторы благодарят В. С. Афраймовича и В. Г. Яхно за полезные обсуждения результатов.

Литература

1. *Васильев В. А., Романовский Ю. М., Яхно В. Г.* Автоволновые процессы / Под ред. Д. С. Чернавского. М.: Наука, 1987.
2. *Линдсей В.* Системы синхронизации в связи и управлении. М.: Сов. радио, 1978.
3. Фазовая синхронизация / Под ред. В. В. Шахгильдяна, Л. Н. Белостиной. М.: Радио и связь, 1982.
4. *Смейл С.* Дифференцируемые динамические системы // УМН. 1970. Т. 25, № 1. С. 114.
5. *Шильников Л. П.* Теория бифуркаций динамических систем с гомоклиническими кривыми Пуанкаре // 7 Intern. Konf. über nichtlineare Schwingungen. Band II, 2. Akademic - Verlag, Berlin, 1977 С. 279.
6. *Беляков Л. А., Шильников Л. П.* Гомоклинические кривые и сложные уединенные волны // Методы качественной теории дифференциальных уравнений / ГГУ. Горький, 1985. С. 22.

АНАЛИЗ СТАЦИОНАРНЫХ ВОЛН В ОДНОКОМПОНЕНТНОЙ ВОЗБУДИМОЙ СРЕДЕ С НЕЛОКАЛЬНЫМИ СВЯЗЯМИ

А. В. Мастеров, В. Г. Яхно

Многие распределенные неравновесные объекты физической, химической и биологической природы имеют нелокальные пространственные связи и описываются математическими моделями в виде нелинейных интегральных или интегродифференциальных уравнений (см., например, [1 - 5]). Поскольку такие модели в общем случае не могут быть сведены к уравнениям в дифференциальной форме, то имеется необходимость анализа решений таких моделей, содержащих нелинейные интегральные слагаемые. Важным элементом качественной теории структур в неравновесных средах является нахождение стационарных решений. Изучить особенности появления новых стационарных решений в модели с нелокальной функцией пространственной связи удастся на примере однокомпонентной модели бистабильной среды. В предположении, что время меняется дискретным образом, а нелинейность имеет вид конечного скачка, такая модель описывается уравнением [3 - 5]

$$U_{n+1}(x) = \int_{-\infty}^{\infty} \Phi(x-\xi) F(U_n(\xi)) d\xi, \quad (1)$$

где нелинейная функция

$$F(U) = \begin{cases} 1 & U > U_p, \\ U_p & U = U_p, \\ 0 & U < U_p, \end{cases} \quad (2)$$

а функция пространственной связи $\Phi(x)$ представляет собой интегрируемую на всей числовой оси функцию, обладающую

следующими свойствами:

$$\int_{-\infty}^{\infty} \varphi(\tau) d\tau = 1 \quad (\text{условие нормировки})$$

$$\text{при } \varphi(0) = \max_{-\infty < x < \infty} \varphi(x) > 1 \quad (3)$$

и $\varphi(-x) = \varphi(x)$ (изотропность по направлению),

Для однородных по координате значений переменной U динамика среды с такими характеристиками представляет собой поведение триггерного элемента с устойчивыми состояниями

$U=0$ и $U=1$ и пороговым значением $U=U_p$ ($0 < U_p < 1$). Непосредственной подстановкой можно убедиться, что все три значения являются решениями уравнения (1).

Кроме однородных решений, уравнение (1) имеет разнообразные неоднородные стационарные решения, вид которых определяется функцией связи и величиной порога. Реализация того или иного решения зависит только от начальных условий.

Рассмотрим наиболее типичные неоднородные стационарные решения: неподвижные импульсные решения; распространяющиеся фронты. Неподвижные стационарные импульсные решения, удовлетворяющие уравнению

$$U(x) = \int_{-\infty}^{\infty} \varphi(x-\xi) F(U(\xi)) d\xi, \quad (4)$$

при граничных условиях

$$U(\pm\infty) = 0 \quad (5)$$

записываются в виде

$$U(x) = \int_{x-\frac{\Delta}{2}+c}^{x+\frac{\Delta}{2}+c} \varphi(\xi) d\xi \quad (6)$$

Здесь c — произвольная константа (фаза), а Δ — ширина импульса на уровне порога, которая определяется из уравнения

$$U_p = \int_0^{\Delta} \varphi(x) dx \quad (7)$$

Эти решения в случае $\varphi(\Delta) \geq 0$ неустойчивы к возмущениям длины импульса. В случае $\varphi(\Delta) < 0$ решения устойчивы. Рассмотрим возможные варианты неподвижных решений.

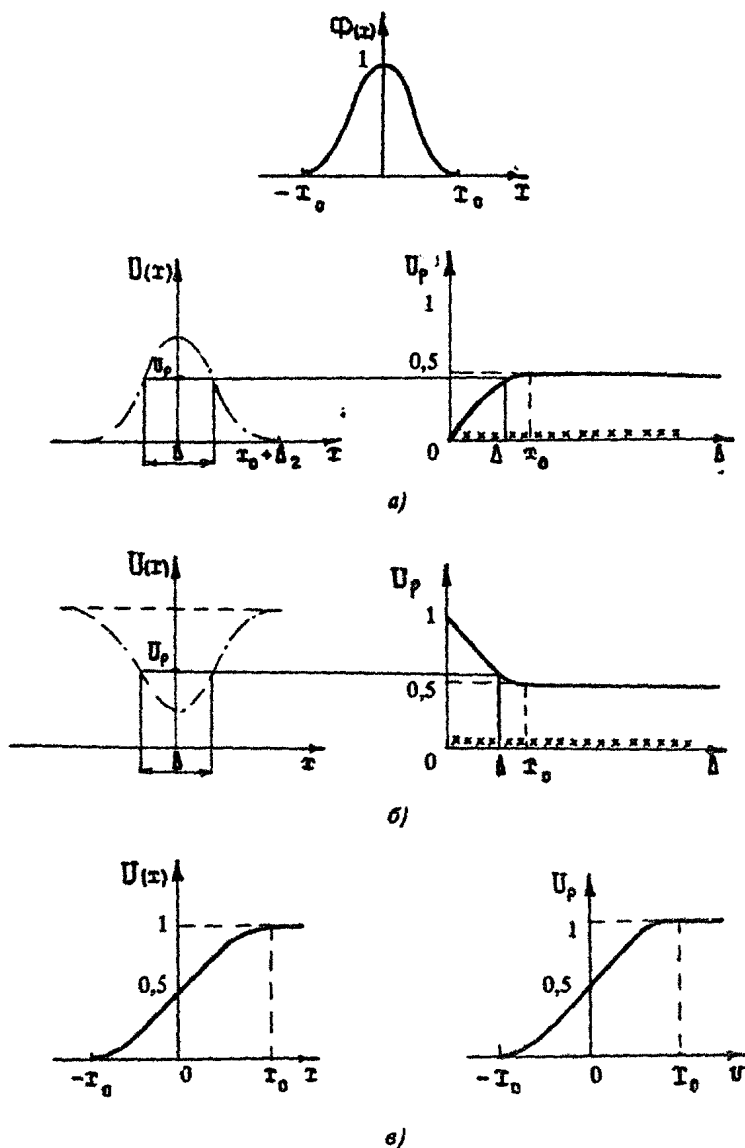


Рис. 1. Стационарные решения (сплошная линия – устойчивые, штрих-пунктир – неустойчивые) в среде с всюду положительной функцией пространственной связи a, b – неустойчивый импульс и зависимость его ширины Δ от величины порога U_p ; c – устойчивый распространяющийся фронт возбуждения и зависимость его скорости v от величины порога U_p x – области значений Δ , для которых решения неустойчивы, .. – области устойчивых решений

1. Для всюду положительной функции пространственной связи $\Phi(x)$ (рис. 1,а) из формулы (7) получаем однозначную зависимость ширины импульса Δ от порогового значения U_p . При этом, поскольку функция $\Phi(x)$ всюду положительная, импульсы неустойчивы к возмущениям их длины. Эти решения существуют только для $0 < U_p < 0,5$. В случае $U_p > 0,5$ существуют импульсы противоположной полярности (рис. 1,б), т.е. удовлетворяющие другим граничным условиям:

$$U(\pm \infty) = 1. \quad (8)$$

Для таких импульсов получаются формулы аналогичные (6) и (7):

$$U(x) = \int_{x - \frac{\Delta}{2} + c}^{x + \frac{\Delta}{2} + c} \Phi(\xi) d\xi, \quad (9)$$

$$U_p = 1 - \int_0^{\Delta} \Phi(x) dx \quad (10)$$

Кроме решений в виде уединенных неподвижных импульсов, уравнение (1) имеет также и периодические решения, аналогичные решениям в моделях с диффузионной пространственной связью (7). Заметим, что качественное совпадение (6), (7) с решениями моделей активных распределенных сред с диффузией [6 - 10]

$$\frac{\partial U}{\partial t} + U(x,t) = F(U) + \frac{1}{4} \frac{\partial^2 U}{\partial x^2}. \quad (11)$$

объясняется также тем, что для неподвижных стационарных решений уравнение (11) может быть сведено в точности к эквивалентному ему уравнению в виде (4), т.е. является его частным случаем. При этом функция связи имеет вид

$$\Phi(x) = \exp(-2|x|). \quad (12)$$

Нетрудно видеть, что функция связи (12) всюду положительна, что и объясняет сходство результатов.

2. Если $\Phi(x)$ имеет две смены знака (при $x = \pm x_0$; рис.2,б), то для значений $0 < U_p < 0,5$, как и в первом случае, решение с граничными условиями (5) одно и оно неустойчиво.

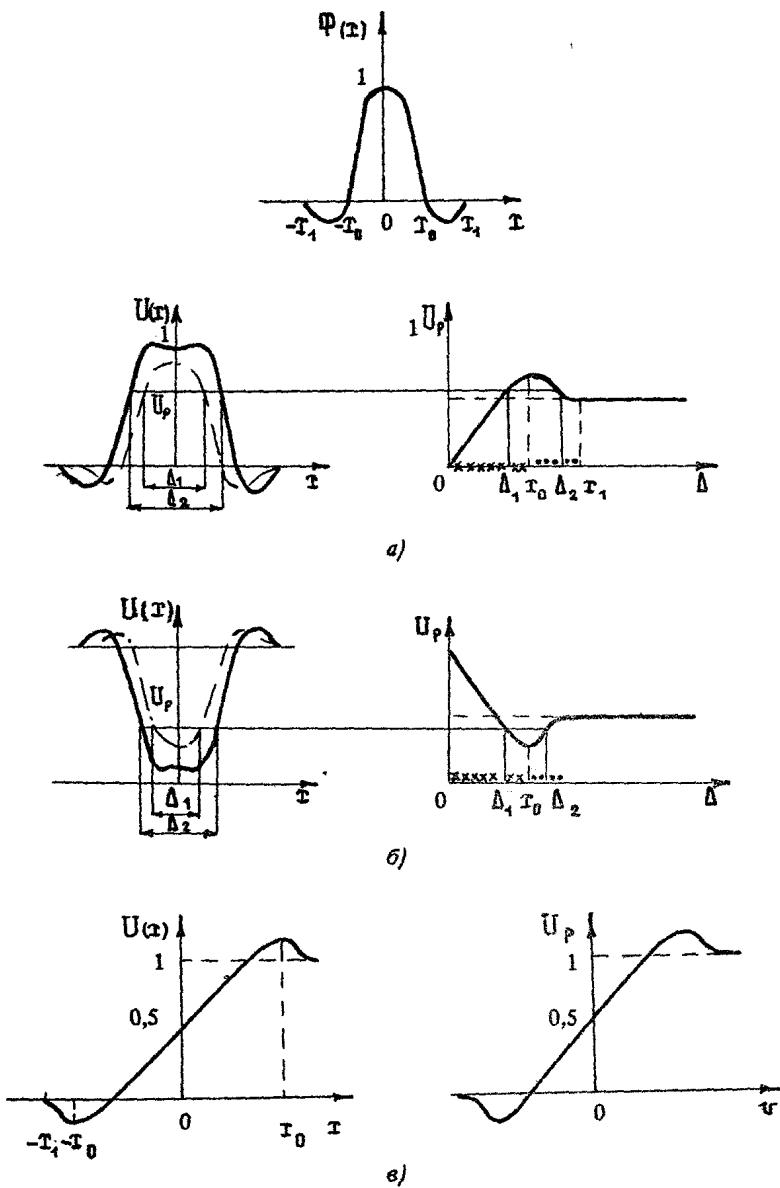


Рис. 2. Стационарные решения (сплошная линия – устойчивые, штрих-пунктир – неустойчивые) в среде с функцией пространственной связи типа "латеральное" торможение: а, б – возможные импульсы прямой и обратной полярности и зависимости, определяющие их ширину Δ_1 и Δ_2 от порога U_p ; в – форма фронта и зависимость его скорости от порога U_p . * * и * * – то же, что и на рис. 1

В области значений $0,5 < U_p < U_0$ см. рис. 2, б), где

$$U_0 = \int_0^{x_0} \Phi(\xi) d\xi, \quad (13)$$

каждому значению параметра среды U_p соответствуют два значения ширины импульса, т.е. одному значению порога соответствуют два решения.

Так как $\Delta_1 < x_p < \Delta_2$, то $\Phi(\Delta_1) > 0 > \Phi(\Delta_2)$ и, следовательно, решение с большей шириной устойчиво, а с меньшей — неустойчиво.

Для значений параметра $U_p > U_0$ решений, описываемых формулой (6), не существует (см. рис. 2, б). Области существования неустойчивых импульсов разной полярности пересекаются: для $1 - U_0 < U_p < U_0$ существуют решения в виде неустойчивых импульсов как с граничными условиями (5), так и (8) (см. рис. 2, а и 2, б). Подобные решения были получены ранее в работах [11, 12] при исследовании модели двухкомпонентной активной среды с диффузией в обоих компонентах.

3. Если $\Phi(x)$ имеет $2N$ ($N \geq 2$) смен знака (рис. 3, а), то для значений $0 < U_p < U_{\min}$ существует единственное решение в виде неподвижного неустойчивого импульса. Величина U_{\min} определяется выражением

$$U_{\min} = \min_{i=0, N} \left(\int_0^{x_i} \Phi(\xi) d\xi \right), \quad (14)$$

где N — число положительных (или отрицательных) корней уравнения $\Phi(x) = 0$, а x_i — положительные корни этого уравнения. В области значений порога $U_{\min} < U_p < U_{\max}$, где

$$U_{\max} = \max_{i=0, N} \left(\int_0^{x_i} \Phi(\xi) d\xi \right), \quad (15)$$

число решений определяется числом корней уравнения (7) (оно может быть любым, не превышающим N , в зависимости от того, какое значение принимает параметр U_p), при этом:

$$U_{\min} < U_p < 0,5 \quad \rightarrow \text{четное число корней,}$$

$$0,5 < U_p < U_{\max} \quad \rightarrow \text{нечетное число корней.}$$

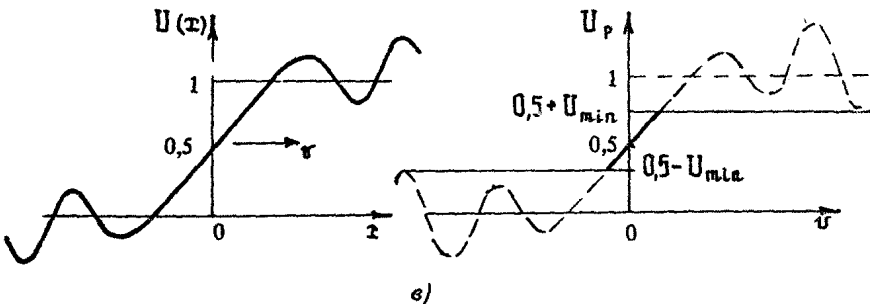
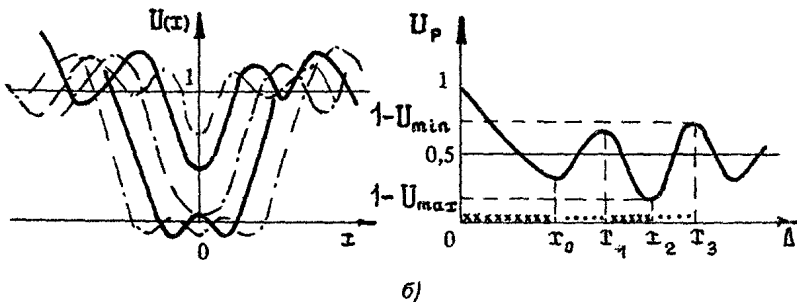
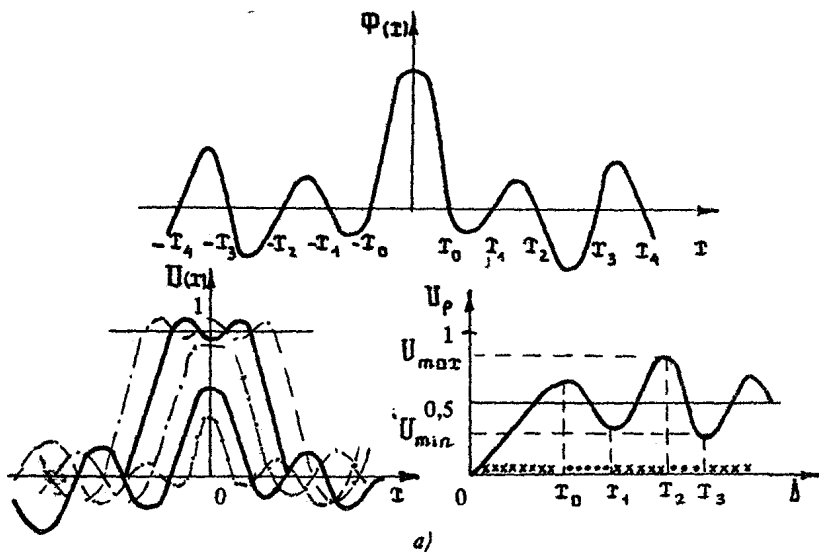


Рис. 3. Стационарные решения (сплошная линия – устойчивые, штрих-пунктир – неустойчивые) в среде с "осциллирующими" пространственными связями: а, б – устойчивые (сплошные линии) и неустойчивые (пунктир) импульсы, соответствующие одному и тому же значению порога U_p и зависимость ширины каждого импульса ($\Delta_1, \Delta_2, \Delta_3, \dots$) от величины U_p ; в – вид распространяющегося фронта и зависимость его скорости от v ; область его существования ограничена $0,5 - U_{min} < U_p < 0,5 + U_{min}$ и т.д. – то же, что и на рис. 1

Выше этой области ($U_p > U_{max}$) уравнение (7) решений не имеет, а значит, нет и решений в виде неподвижного уединенного стационарного импульса с граничными условиями (5).

На рис. (3,6) изображены аналогичные решения с обратной полярностью, удовлетворяющие граничным условиям (8). Эти решения описываются формулой (9), а их ширина определяется по формуле (10). Отметим также, что к уравнению (4) сводится модель активной среды с дисперсией диффузии, записанной для стационарных решений:

$$D_4^2 \frac{d^4 U}{dx^4} - 2 D_2 \frac{d^2 U}{dx^2} + U(x) = F(U) \quad (16)$$

Для этого функция связи должна иметь вид

$$\Phi(x) = \exp(-\lambda |x|) \left[\cos(\sqrt{\lambda^2 - 1} |x|) + \frac{\lambda}{\sqrt{\lambda^2 - 1}} \sin(\sqrt{\lambda^2 - 1} |x|) \right], \quad (17)$$

где

$$\lambda = \sqrt{\frac{D_4/D_2 + 1}{2}}$$

Функция (17) является функцией Грина линейного дифференциального оператора, стоящего в левой части уравнения (16), и удовлетворяющей условиям (3) при $\lambda = 1 + \sqrt{3/2}$. Другой класс решений уравнения (1) представляют собой распространяющиеся фронты переключения, описываемые уравнением

$$U(x-v) = \int_{-\infty}^{\infty} \Phi(x-\xi) F(U(\xi)) d\xi \quad (18)$$

При граничных условиях

$$\begin{aligned} U(-\infty) &= 0, \\ U(+\infty) &= 1 \end{aligned} \quad (19)$$

решение имеет вид

$$U(x) = \int_{-\infty}^{x+c} \Phi(\xi) d\xi, \quad (20)$$

где c — произвольная константа (фаза фронта), v — смещение за одну итерацию (скорость фронта).

Зависимость скорости фронта от величины порога имеет вид

$$U_p = \int_{-\infty}^{\tau} \varphi(\xi) d\xi \quad (21)$$

Для других граничных условий те же формулы выглядят так:

$$\begin{aligned} U(-\infty) &= 1, \\ U(+\infty) &= 0, \end{aligned} \quad (22)$$

$$U(x) = \int_{x+\tau}^{\infty} \varphi(\xi) d\xi, \quad (23)$$

$$U_p = \int_{\tau}^{\infty} \varphi(x) dx \quad (24)$$

Рассмотрим особенности этих решений.

1. Если $\varphi(x)$ всюду положительная функция (см. рис. 1, в), то зависимость $\tau = \tau(U_p)$ в формуле (21) однозначная, а функция (13) имеет монотонную зависимость.

Заметим, что $|\tau| < \tau_0$ (см. рис. 1, в), но величина может быть произвольной. Эти решения аналогичны известным решениям для фронтов в моделях активных распределенных сред с диффузией. Например, из уравнений (11) и (2) при граничных условиях (19) получается решение в виде бегущего фронта со скоростью τ

$$U(x) = \int_{-\infty}^x \frac{e\tau\rho(-2v\xi)}{\sqrt{v^2+1}} e\tau\rho(-2\sqrt{v^2+1}|\xi|) d\xi \quad (25)$$

2. Если $\varphi(x)$ имеет две смены знака (см. рис. 2, в), то скорость, как и в первом случае, $|\tau| < \tau_0$, но теперь величина τ_0 должна быть конечной. Зависимость $\tau = \tau(U_p)$ однозначная ($0 < U_p < 1$), но в отличие от первого случая решение (13) немонотонное (см. рис. 2, в).

3. Если $\varphi(x)$ имеет четыре и больше смен знака (см. рис. 3, в), то рассмотренное ранее решение в виде фронта существует только для области $0,5 - U_{min} < U_p < 0,5 + U_{min}$, где U_{min} определяется из формулы (10). Кроме того, как показали численные расчеты, в этой области существуют и другие типы фронтов переключения, свойства которых требуют дополнительного изучения. Условия существования и характер решений вне

отмеченной области также требуют специального рассмотрения.

Итак, полученные здесь аналитические решения показывают, что рассмотрение возможных структур на основе модели в виде интегродифференциальных уравнений оказывается более удобным и полным в сравнении с подходом, основанным на традиционных диффузионных моделях. Кроме того, в зависимости от вида нелокальных пространственных связей показана возможность появления новых неподвижных импульсных решений. Следует учитывать, что такие решения могут представлять собой не только уединенные импульсы, но и различные последовательности импульсов. В случае осциллирующей функции пространственной связи, импульсы в последовательности могут иметь различную ширину. Возможность одновременного существования устойчивых неподвижных импульсных решений и устойчивых распространяющихся фронтов предполагает весьма разнообразные режимы взаимодействия стационарных структур. Некоторые такие нестационарные процессы были рассмотрены в работах [12, 13], однако формирование различных устойчивых последовательностей импульсов и возможные процессы переключения между ними представляют еще область будущих исследований.

Л и т е р а т у р а

1. Фролов А. А., Муравьев И. П. Нейронные модели ассоциативной памяти. М Наука, 1987
2. Дубинин Ф. Д. Оптоэлектронные модели однородных сред. М Радио и связь, 1984
3. Левшин В. Л. Биокрибернетические оптико-электронные устройства автоматического распознавания изображений М. Машиностроение, 1987
4. Белинцев Б. Н., Лившиц М. А., Волькенштейн М. В. Пространственная самоорганизация как результат близкодействующей положительной кооперативности и дальнедействующей отрицательной кооперативности // ДАН СССР 1981. Т 257, № 2. С 487.
5. Позин Н. В. Моделирование нейронных структур М. Наука, 1970 264 с.
6. Васильев В. А., Романовский Ю. М., Яхно В. Г. Автоволновые процессы. М Наука, 1987.
7. Автоволновые процессы в системах с диффузией Сб науч тр. / ИФАН СССР, Горький, 1981.
8. Кернер Б. С., Осипов В. В. Явления в активных распределенных системах // Микроэлектроника. 1985. Т 14, № 5. С 389.
9. Марри Дж. Нелинейные дифференциальные уравнения в биологии Лекции о моделях М Мир, 1983.
10. Белинцев Б. Н. Диссипативные структуры и проблема биологического формообразования // УФН 1983. Т. 141, № 1. С 55.

11. Кернер Б. С., Кузнецова Е. М., Осипов В. В. О многообразии неоднородных состояний активных распределенных сред // Микроэлектроника. 1984. Т. 13, № 5. С. 407.

12. Кернер Б. С., Кузнецова Е. М., Осипов В. В. Аналитическое исследование модели среды с диффузией // Микроэлектроника. 1984. Т. 13, № 5. С. 456.

13. Мастеров А. В., Рабинович М. И., Толков В. Н., Яхно В. Г. Исследование режимов взаимодействия автоволн и автоструктур в нейроподобных средах // Настоящий сборник. С. 89.

УДК 612.82 537.87.12

Кузнецова Г Д., Цыкалов Е Н., Марков А Г., Подолец А
Новые свойства волны распространяющейся депрессии // Коллективная динамика возбуждений и структурообразование в биологических тканях / ИПФ АН СССР Горький, 1988. С. 11.

Рассматриваются свойства волны распространяющейся депрессии (РД) — автоволнового процесса массовой деполяризации нейронов коры больших полушарий головного мозга. На основе анализа электрических и температурных характеристик РД демонстрируется сложный компонентный состав негативной волны РД и возможность возникновения длительных локальных колебаний при встрече двух волн РД. Обсуждаются возможные механизмы нового типа взаимодействия автоволн

Ил 4, список лит 10 назв

УДК 612.82 536 2

Пасечник В. И., Кузнецова Г Д. Механизм формирования тепловой волны распространяющейся депрессии // Коллективная динамика возбуждений и структурообразование в биологических тканях / ИПФ АН СССР Горький, 1988. С. 18.

Проведен расчет теплопродукции, создаваемой волной распространяющейся депрессии (РД) в коре большого мозга крысы. На основании данных об изменении внеклеточной концентрации ионов K^+ рассчитаны минимальные ионные потоки, которые способны ее описать. Теплопродукция, необходимая для обеспечения работы ионных насосов, достаточных для закачивания этого количества ионов, существенно меньше величины, рассчитанной из теплопродукции при волне РД. Сделан вывод, что основной вклад в тепловую волну обусловлен тепловыделением при энергетическом обеспечении работы ионных насосов, обеспечивающих восстановление осмотического равновесия, нарушенного при распространяющейся депрессии

Ил 4, список лит 11 назв.

УДК 612 825+536 58

Цыкалов Е Н., Шевелев И А., Шараев Г А., Горбач А М., Будко К П. Волновые процессы в мозге // Коллективная динамика возбуждений и структурообразование в биологических тканях / ИПФ АН СССР Горький, 1988 С. 26

Методом термоэнцефалоскопии (ТЭС) исследована динамика тепловых полей мозга белой крысы при развитии в коре волновых процессов. Описываются характеристики быстрых термоволн (скорость, амплитуда, траектории движения), обнаруженных в фоновой и вызванной световой стимуляцией термоактивности коры. Показана их связь с функциональной активностью нервной ткани. Обсуждаются возможные механизмы термоволн.

Ил 5, список лит 7 назв.

УДК 612.015 2 536 53

Гуляев Ю В., Годик Э.Э., Марков А Г., Петров А.В., Тараторин А М. Метод исследования функционального состояния человека с помощью динамической ИК-термографии // Коллективная динамика возбуждений и структурообразование в биологических тканях / ИПФ АН СССР Горький, 1988 С. 35.

В работе показано использование ранее предложенного авторами метода динамической ИК-термографии для исследования функционального состояния человека. Функциональное состояние исследовалось по температурной динамике различных участков кожи человека в спокойном состоянии и в ответ на различные функциональные пробы.

Ил. 5, список лит. 3 назв.

УДК 577.359 352.311

Х о л м у х а м е д о в Э Л. Образование диссипативных структур в суспензии изолированных митохондрий // Коллективная динамика возмущений и структурообразование в биологических тканях / ИПФ АН СССР Горький, 1988 С. 39.

Исследуются пространственные эффекты в суспензии изолированных митохондрий. Впервые показано образование диссипативных структур в суспензии изолированных митохондрий. Наиболее интересной особенностью диссипативных структур является синхронное "мигание" соседних зон в том случае, когда слой сформирован из осциллирующих митохондрий. "Мигание", т.е. "потемнение" и "просветление" соседних участков слоя происходит в противофазе. При использовании ингибиторов дыхания и трансмембранного переноса ионов показано, что процесс образования структур зависит от функционального состояния митохондрий.

Ил. 6, список лит. 5 назв.

УДК 612.087 48 1

К р о т о в а З В, М а н с ф е л ь д Т В, М о д и н А. П. Пространственно-временная организация реакций сосудов в микроциркуляторной сети. Экспериментальные исследования // Коллективная динамика возмущений и структурообразование в биологических тканях / ИПФ АН СССР Горький, 1988, С. 46

Исследовались реакции микрососудов брыжейки крысы, возникающие в ответ на аппликацию адреналином. Эксперименты позволяют предположить, что ритмическая вазомоторная активность артерий коррелирует со степенью сужения артерии и, по-видимому, связана с сосудистым тонусом.

Ил. 5, список лит. 5 назв.

УДК 534 2 612.73

К а з а к о в В. В., К л о ч к о в Б. Н. Волны активности на мышце человека // Коллективная динамика возмущений и структурообразование в биологических тканях / ИПФ АН СССР Горький, 1988 С. 52

Зарегистрирована экспериментально наблюдаемая при ударе по мышце человека активная псевдоволна. Обсуждается теоретический подход к ее моделированию.

Ил. 2, список лит. 6 назв.

УДК 577.37

Т е л о в В. А. Роль механохимической системы в пространственно-временной организации клетки // Коллективная динамика возмущений и структурообразование в биологических тканях / ИПФ АН СССР Горький, 1988. С. 56

Приведены данные о влиянии механического напряжения на автоколебательный режим плазмодия микс омицета. Определены вязкоупругие параметры протоплазма-

тических тяжей, изменяющиеся в ходе автоколебаний. Обсуждается роль механохимической системы плазмодия в наблюдаемых автоволновых процессах.

Ил 5, список лит 9 назв

УДК 577.37

Т е р е щ е н к о В А, М а т в е е в а Н Б., Б е й л и н а С. И. Активные механические процессы в клеточной поверхности при амёбидном движении // Коллективная динамика возбуждений и структурообразование в биологических тканях / ИФФ АН СССР Горький, 1988 С 63

Определен вид зависимости натяжение — деформация для поверхности сферических фрагментов плазмодия, на основе теории тонких оболочек рассчитаны соответствующие параметры упругости. Исследован характер авторегуляции жесткости, показано наличие волновых процессов в двигательной активности плазмодияльных фрагментов.

Ил 4, список лит 9 назв

УДК 591.3

Т е р е щ е н к о В А, Б о ж к о в а В П., Ч а й л а х я н Л М. Периодические изменения механических свойств материала поверхности бластомеров ранних зародышей морских ежей // Коллективная динамика возбуждений и структурообразование в биологических тканях / ИФФ АН СССР Горький, 1988 С 71

Описаны вязкоупругие свойства материала клеточной поверхности у зародышей жесткость, ползучесть, вязкость. Показана зависимость исследуемых параметров от организации структурного комплекса плазматическая мембрана — внеклеточный матрикс (гялиновый слой) — кортикальный цитоскелет. Обсуждено значение периодических изменений механических свойств поверхности для генерации ритма делений дробления бластомеров

Ил 6, список лит 12 назв

УДК 576 311 578.088 23

Л и т и н с к а я Л Л., О г л о б л и н а Т А. Мозаичность клетки по величине рН // Коллективная динамика возбуждений и структурообразование в биологических тканях / ИФФ АН СССР. Горький, 1988 С 78

В монослойных перевиваемых культурах почки эмбриона свиньи СПЭВ, фибробластов китайского хомячка СНС и невриномы гассерова узла крысы НГУК-1 исследовали величину внутриклеточного и внутрилизосомного рН. Обнаружена вариабельность лизосом по величине рН от 4,50 до 7,00. Величина внутрилизосомного рН изменялась во времени тоже в околочасовом ритме и зависела от размеров лизосом. Зарегистрирована значительная пространственно-временная вариабельность величины рН в цитоплазме и лизосомах культивируемых клеток. Рассматривается вопрос о величине градиента рН между лизосомами и цитоплазмой и влияние его изменения на различные внутриклеточные процессы.

Ил. 9, список лит 16 назв.

УДК 629.7+519.7 57

Мастеров А. В., Рабинович М. И., Толков В. Н., Яхно В. Г. Исследование режимов взаимодействия автоволи и автоструктур в нейроподобных средах // Коллективная динамика возбуждений и структурообразование в биологических тканях / ИПФ АН СССР. Горький, 1988. С. 89.

Проведено изучение типичных пространственно-временных режимов распределенных нейроподобных сред. Рассмотрены некоторые базовые модели таких сред в виде нелинейных интегродифференциальных уравнений. Проанализированы стационарные решения в виде автоволн (распространяющихся фронтов, импульсов) и автоструктур (неподвижных локализованных возбуждений), а также возможные режимы взаимодействия этих структур.

Показана возможность использования некоторых режимов взаимодействия и формирования структур для объяснения особенностей столкновения волн распространяющейся депрессии в коре мозга, а также для выполнения ряда простых преобразований видеобразов на однородных матрицах процессорных элементов.

Ил. 10, список лит. 31 назв.

УДК 577.3 519.7

Агладзе К. И., Кунерт Л., Кринский В. И. Светочувствительные химические волны – новый инструмент для обработки изображений? // Коллективная динамика возбуждений и структурообразование в биологических тканях / ИПФ АН СССР. Горький, 1988. С. 105

Рассмотрен пример химической автоволновой среды, управляемой светом, способной проводить простейшие преобразования изображений: контрастирование, оконтуривание, сглаживание. Среда эквивалентна большому числу параллельно работающих процессоров.

Ил. 4, список лит. 4 назв.

УДК 577.37

Латушкин О. А., Нетребко Н. В., Романовский Ю. М., Теплов В. А. Двумерные автоволновые течения в живой клетке // Коллективная динамика возбуждений и структурообразование в биологических тканях / ИПФ АН СССР. Горький, 1988. С. 109

Построена математическая модель возникновения и поддержания сложных двумерных автоволновых процессов, происходящих в клетке плазмодия миксомицета, состоящая из трех уравнений для движения стенки клетки, активного давления и концентрации кальция – регулятора работы актомиозиновых комплексов. Исследованы в линейном приближении условия возникновения автоколебаний. Найдены решения в виде стоячих автоволн. Исследуется класс автомодельных решений в виде спиральных волн.

Ил. 6, список лит. 10 назв.

УДК 577.3.001.57

Белинцев Б. Н., Баранов М. В. Динамика рельефа клеточной поверхности // Коллективная динамика возбуждений и структурообразование в биологических тканях / ИПФ АН СССР. Горький, 1988. С. 120.

Предложена новая теоретическая модель, описывающая динамику взаимодействия плазматической мембраны с кортексом клетки и с цитоплазматической жидкостью. Исследование системы уравнений, описывающей это взаимодействие, показало, что помимо однородного решения (соответствующего плоской клеточной поверхности) существует устойчивое автоволновое решение (соответствующее стоячим или бегущим гармоническим волнам по поверхности клетки). Это последнее решение можно соотнести с экспериментально наблюдаемыми волнами, движущимися по клеточной поверхности.

Ил. 4, список лит. 10 назв

УДК 574.01+612.77.001.57

Решодько Л. В., Андреев Е. А., Удовиченко А. Д., Поташко А. С. Кластерный механизм формирования перистальтических автоволн желудочно-кишечного тракта. Автоматная модель // Коллективная динамика возбуждений и структурообразование в биологических тканях / ИПФ АН СССР Горький, 1988 С. 130

На автоматной модели гладкомышечной ткани методом машинного эксперимента исследовался автоволновый механизм формирования перистальтических волн сокращения в желудочно-кишечном тракте. Предложена гипотеза кластерного механизма формирования перистальтических волн. В основу гипотезы положено предположение о взаимной синхронизации клеток-автогенераторов, изменяющих при взаимодействии друг с другом частоту собственных автоосцилляций.

Ил. 2, список лит. 13 назв

УДК 577.3

Васильев В. А., Дрендель С. Д., Нотова О. Л. Автоволновые явления в тканях гладкомышечных органов желудочно-кишечного тракта // Коллективная динамика возбуждений и структурообразование в биологических тканях / ИПФ АН СССР. Горький, 1988 С. 137

В работе проводится обзор основных автоволновых явлений (АВ), наблюдаемых в гладкомышечных стенках органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Проводится сопоставление АВ-свойств медленных волн и распространяющихся потенциалов действия и анализируются возможные механизмы их распространения. Приводится феноменологическая математическая модель медленных волн; результаты ее исследования используются для расчетов течений в гидравлическом приближении. Расчеты качественно соответствуют известным экспериментальным данным. Обсуждается гипотеза о параметрическом управлении в организме распределенными перистальтическими насосами органов ЖКТ как АВ-системами.

Ил. 3, список лит. 15 назв

УДК 612.119

Моничев А. Я., Колчин В. А., Кутенкова Е. М. Имитационное моделирование двумерных структур при исследовании костномозгового кроветворения // Коллективная динамика возбуждений и структурообразование в биологических тканях / ИПФ АН СССР Горький, 1988 С. 146.

Предложена компьютерная модель, имитирующая процессы размножения и дрейфа кроветворных клеток в костном мозге. Анализируются особенности

возникновения и развития клоновых структур в условиях нормальной ткани, а также после ее опустошения и при лейкозе Рассмотрены возможности машинной кластеризации для выделения клоновых структур при их слиянии друг с другом вследствие миграции.

Ил. 8, список лит. 5 назв.

УДК 612 181 531.1

К л о ч к о в Б. Н. О моделях течения жидкости в микрососудах // Коллективная динамика возбуждений и структурообразование в биологических тканях / ИПФ АН СССР. Горький, 1988 С. 156.

Проанализированы различные классы моделей активных сосудов Выведено уравнение поведения мышечной стенки цилиндрического сосуда с учетом изгиба. Найдено решение в виде бегущего перепада радиуса

Ил. 2, список лит. 25 назв.

УДК 612 135 532.54 531.19

А н т о н е ц В. А., А н т о н е ц М. А., Ш е р е ш е в с к и й И. А. Микроскопическая динамика структурообразования в активных средах // Коллективная динамика возбуждений и структурообразование в биологических тканях / ИПФ АН СССР Горький, 1988. С. 165.

Предложен способ описания динамики активных систем, подобных среде клеточных автоматов, спиновых систем и др., основанный на описании состояния и взаимодействия таких активных частиц с помощью логических переменных и логических операций Построены уравнения микродинамики такой активной среды, являющиеся дискретным аналогом уравнений Ланжевена. Полученные уравнения использованы для анализа возможного регулирования кровотока в сети мелких кровеносных сосудов за счет эффектов самоорганизации. В частности, получена связь между характеристиками пространственной структуры кровозаполнения и параметрами микрокопической динамики

Ил. 3, список лит. 16 назв.

УДК 577.3

П а н ф и л о в А. В., Ц ы г а н о в М. А. Зависимость скорости фронта от его кривизны в системе "реакция - диффузия" с диффузией по обоим компонентам // Коллективная динамика возбуждений и структурообразование в биологических тканях / ИПФ АН СССР Горький, 1988. С. 178

Аналитическими методами изучена зависимость скорости от кривизны фронта в системе с двумя коэффициентами диффузии. Показано, что при малых значениях коэффициента диффузии ингибитора (D) зависимость $V(\kappa)$ монотонно уменьшается, а при увеличении D происходит нарушение монотонности и зависимость $V(\kappa)$ имеет колоколообразный вид. Это может приводить к неустойчивости фронта. Полученные аналитические зависимости хорошо согласуются с численными экспериментами.

Ил. 4, список лит. 18 назв.

УДК 577.3

Панфилов А. В., Цыганов М. А., Гайнуллина Л. Р. Эффект Доплера в активных средах // Коллективная динамика возбудителей и структурообразование в биологических тканях / ИПФ АН СССР Горький, 1988. С. 178

Численно исследовалась зависимость воспринимаемого периода от скорости источника в одномерной активной среде. Показано, что, когда скорость источника (V) меньше скорости распространения импульса (C), наблюдается классический эффект Доплера. Однако с приближением V к скорости распространения импульса возникают колебания воспринимаемого периода. Предложено теоретическое объяснение возникновения таких колебаний.

Ил. 3, список лит. 3 назв.

УДК 573.3

Некоркин В. И., Шалфеев В. Д. Коллективная динамика систем частотной автоподстройки как модель возбуждения нейрноподобной среды // Коллективная динамика возбудителей и структурообразование в биологических тканях / ИПФ АН СССР Горький, 1988. С. 190.

Проведено исследование динамики цепочки взаимосвязанных систем частотной автоподстройки генераторов. Показано, что такую цепочку можно использовать для моделирования одномерной возбудимой среды.

Ил. 4, список лит. 6 назв.

УДК 539.2+539.8

Мастеров А. В., Яхно В. Г. Анализ стационарных волн в однокомпонентной возбудимой среде с нелокальными связями // Коллективная динамика возбудителей и структурообразование в биологических тканях / ИПФ АН СССР Горький, 1988. С. 198.

Рассмотрены возможные стационарные решения в виде распространяющихся фронтов и неподвижных импульсов в возбудимой среде, описываемой нелинейным интегродифференциальным уравнением. Получены аналитические выражения для простейших решений. Показано, что введение нелокальных пространственных связей приводит к возникновению новых стационарных решений.

Ил. 3, список лит. 13 назв.

COLLECTIVE DYNAMICS OF
EXCITATIONS AND STRUCTURE
FORMATION IN BIOLOGICAL TISSUES

(Ed. V. G. Yakhno)

A B S T R A C T S

K u z n e t s o v a G. D., T s y k a l o v E. N.,
M a r k o v A. G., P o d o l e t s A. New
properties of a traveling depression wave.

The properties of a traveling depression (TD) wave as an autowave process of mass neuron depolarization of the major cerebral hemisphere cortex are considered. The complex component composition of a negative TD wave and the occurrence of long-duration local oscillations when two TD waves meet are demonstrated by analyzing the electrical and temperature characteristics of TD waves. Possible mechanisms of a new type of autowave interaction are discussed.

P a s e c h n i k V. I., K u z n e t s o v G. D.
The mechanism of formation of a thermal traveling depression wave.

Heat produced by a traveling depression (TD) wave in the rat's cerebral cortex is calculated. Using the data on extracellular K⁺ ion density variation the minimum ion flows required for the ion density determination are calculated. Heat produced for ion pump operation to pump these ions is considerably less than that calculated from the thermal products for a TD wave. It is concluded that the main contribution to the thermal wave is made by the heat release due to the ion pump operation needed for the recovery of osmotic equilibrium upset by the TD.

T s y k a l o v E. N., S h e v e l e v I. A.,
S h a r a e v G. A., G o r b a c h A. M.,
B u d k o K. P. Wave processes in brain.

Dynamics of the thermal fields of the white rat's brain with the evolution of wave processes in cortex is investigated using the thermoencephaloscropy method. The characteristics of fast thermal waves (velocity, amplitude, trajectory) observed in the background and light-induced thermal activity of the cortex are described. They are shown to depend on the functional activity of neural tissue. Possible mechanisms of thermal waves are discussed.

G u l y a e v Yu. V., G o d i k E. E., M a r -
k o v A. G., P e t r o v A. V., T a r a t o -
r k i n A. M. Investigation of a human function-
al state by dynamical IR thermography.

The use of the dynamical IR thermography method (proposed earlier by the authors) for investigation of a human functional state is demonstrated. The functional state is studied depending on the temperature dynamics of different man's skin sites in a quiet state and in response to functional probes.

K h o l m u k h a m e d o v A. L. The formation of dissipative structures in suspension of isolated mitochondria.

Spatial effects in the suspension of isolated mitochondria are studied. The formation of dissipative structures in the suspension of isolated mitochondria is shown for the first time. The most interesting peculiarity of the dissipative structures is the synchronous "flickering" of neighbouring regions when the layer is formed by oscillating mitochondria. "Flickering", i.e., "darkening" and "brightening" of the neighbouring regions of the layer is in counterphase. Using respiration inhibitors and transmembrane ion transfer, it is shown that the

structure formation depends on the functional state of mitochondria.

K r o t o v a Z. V., M a n s f e l ' d T. V., M o - d i n A. P. Spatio-temporal organization of vessel response in microcirculatory network. An experimental investigation.

The response of rat's mesentery microvessels to adrenalin application is investigated. Experiments suggest that the rhythmic vasomotor artery activity correlates with the degree of artery contraction and, possibly with the vessel tone.

K a z a k o v V. V., K l o c h k o v B. N. Activity waves on the human muscle.

An active pseudowave produced by striking a human muscle is observed experimentally. A theoretical approach to its modeling is discussed.

T e p l o v V. A. The role of a biomechanical system in the spatio-temporal organization of a cell.

Data on the mechanical stress influence on the autooscillatory regime of a myxomycete plasmodium are given. Viscoelastic parameters of a protoplasmatic streak, which are varied in the course of autooscillations, are specified. The role of a biomechanical plasmoidal system in autowave processes is discussed.

T e r e s h c h e n k o V. A., M a t v e e v N. B., B e y l i n S. I. Active mechanical processes in the cell surface for ameboid motion.

The tension-deformation dependence for the surface of spherical plasmoidal fragments is specified. Elasticity parameters are calculated on the basis of the thin shell theory. Rigidity automatic control

is investigated and wave processes in the locomotive activity of plasmoidal fragments are revealed.

Tereshchenko V. A., Bozhkova V. P., Chailakhyan L. M. Periodic changes in the mechanical properties of blastomer's surface materials of sea urchin embryo.

Viscous and elastic properties (rigidity, creepage and viscosity) of cellular surface materials in embryo are described. These parameters are shown to depend on the organization of a structural complex "plasmatic membrane-extracellular matrix (hyaline layer)- cortex cytoskeleton". The role of periodic changes of the surface mechanical properties in blastomer division rhythm generation is discussed.

Litinskaya L. L., Ogloblina T. A. The pH-mosaicity of a cell.

Intracellular and intralysosomal pH in the monolayer intertwined cultures of the pig's embryo kidney, the chinese hamster fibroblasts and the rat's Gasserian ganglion neurinoma are investigated. The pH of lysosomas is found to vary from 4.5 to 7.00. A near-hour rhythmic variation of intralysosomal pH and its dependence on lysosoma dimension are revealed. A considerable spatio-temporal variability of pH in the cytoplasm and the lysosomas of cultivated cells is detected. The pH gradient between lysosomas and cytoplasm and influence of its variation on intracellular processes are investigated.

Masterov A. V., Rabinovich M. I., Tolkov V. N., Yakhno V. G. Investigation of the autowave-autostructure interaction regimes in neural media.

Typical spatio-temporal regimes of distributed neural media are investigated. Some base models

of such media in the form of nonlinear integro-differential equations are considered. Stationary solutions in the form of autowaves (traveling fronts, pulses) and autostructures (immobile localized excitations), as well as their possible interaction regimes are analyzed.

It is demonstrated that some of the structure formation and interaction regimes can be used to explain the collisions of traveling depression waves in the cerebral cortex and to perform simple transformations of video images on the homogeneous matrices of the processor elements.

A g l a d z e K. I., K u n e r t L., K r i n s k y V. I. Light-sensitive chemical waves: a new method for image processing.

An example of chemical autowave medium governed by light, capable of conducting the simplest image transformations such as contrasting, mapping, smoothing, etc. is considered. This medium is an equivalent to a great number of parallel processors.

L a t u s h k i n O. A., N e t r e b k o N. V., R o m a n o v s k y Yu. M., T e p l o v V. A. Two-dimensional autowave flows in a live cell.

A mathematical model of appearance and maintenance of complicated two-dimensional autowave processes in a cell of myxomycete plasmodium is constructed. The model consists of three equations: for cell wall motion, for active pressure, and for calcium concentration, a regulator of the actomyosin complex operation. Conditions for the appearance of autooscillations are studied in the linear approximation. Solutions in the form of standing autowaves are found. A class of self-similar solutions in the form of spiral waves is investigated.

Belintsev B. N., Baranov M. V.
Dynamics of the cell surface relief.

A new theoretical model describing the dynamics of the plasmatic membrane interaction with the cell cortex and the cytoplasmatic fluid is proposed. Study of the set of equations for such an interaction shows that besides the homogeneous solution (which corresponds to a plane cell surface), there is also a stable autowave solution (which corresponds to standing or traveling harmonic waves on the cell surface). The last solution can be related to the experimentally observed waves moving on the cell surface.

Reshod'ko L. V., Andreev E. A., Udovichenko A. D., Potashko A. S. The cluster mechanism of peristaltic autowave formation in the gastroenteric tract: An automatic model.

The autowave mechanism of peristaltic contraction wave formation in the gastroenteric tract is investigated by the computer experiment method using an automatic model of smooth-muscular tissue. A hypothesis on the cluster mechanism of peristaltic wave formation is proposed. This hypothesis is based on the assumption of mutual synchronization of cells-autogenerators which change the natural autooscillation frequency by interacting with each other.

Vasiljev V. A., Drendel' S. D., Nottova O. L. Autowave phenomena in the smooth-muscular tissues of the gastroenteric tract organs.

Basic autowave (AW) phenomena in the smooth-muscular walls of the gastroenteric tract organs are reviewed. The AW properties of slow waves and propagating action potentials are compared and possible mechanisms of their propagation are analysed. A phenomenological mathematical model of slow waves is presented; the results are used

for currents calculation in the hydraulic approximation. The calculations are in qualitative agreement with the known experimental data. A hypothesis on parametric control of the gastroenteric tract organs by distributed peristaltic pumps as AW systems is discussed.

Monichev A. Ya., Kolchik V. A., Kutenkova E. M. Imitation simulation of two-dimensional structures for investigation of medullary hemopoiesis.

A computer model is proposed which imitates the reproduction and drift of hemopoietic cells in a bone marrow.

The origin and development of clonic structures in a normal tissue, in a devastated one and at leukosis are analyzed. The use of machine clusterization for identification of clonic structures as these merge due to migration is considered.

Klochkov B. N. On models of fluid flow in microvessels.

Various types of active vessel models are analysed. The equation of the muscular wall behavior for a cylindrical vessel is derived with bending taken into account. A solution in the form of a traveling radius drop is found.

Antonets V. A., Antonets M. A., Shereshevskiy I. A. Microscopic dynamics of structure formation in active media.

A method for describing the dynamics of active systems similar to a medium of cellular automatic machines, spin systems, etc. is proposed. This method is based on the description of the state and interaction of such active particles using logical variables and logical operations. Microdynamics equations of such an active medium, which are a discrete analog of Langevin equation are

derived. The equations obtained are used for the analysis of blood flow regulation in the network of small blood vessels due to self-organization effects. In particular, the relation between the blood filling spatial structure characteristics and the microscopic dynamics parameters is established.

Panfilov A. V., Tsyganov M. A.
Dependence of front velocity on curvature in a "reaction-diffusion" system with diffusion for both components.

Dependence of front velocity on curvature in a system with two diffusion coefficients is studied analytically. It is shown that at small diffusion coefficients of the D inhibitor the dependence $V(K)$ decreases monotonically but with increasing D the monotony is violated and the dependence $V(K)$ becomes bell-shaped. This may lead to an instability of the front. The analytical dependences are in good agreement with numerical experiments

Panfilov A. V., Tsyganov M. A., Gainullina L. P.
Doppler effect in active media.

Dependence of the perceptible period on the source velocity in a one-dimensional active medium is studied numerically. It is shown that when the source velocity (v) is less than the pulse velocity (c), a classical Doppler effect is observed. However, oscillations of the perceptible period arise as v approaches c . A theoretical explanation of such oscillations is proposed.

Nekorkin V. I., Shalfeev V. D.
Collective dynamics of automatic frequency control systems as a model of neural medium excitation.

Dynamics of a chain of coupled systems for automatic frequency control of generators is in-

vestigated. It is shown that such a chain is useful for modeling a one-dimensional excitable medium.

M a s t e r o v A. V., Y a k h n o V. G.

An analysis of stationary waves in a one-component excitable medium with nonlocal coupling.

Stationary solutions in the form of traveling fronts and stationary pulses in an excitable medium, described by nonlinear integrodifferential equations are considered. Analytical expressions for the simplest solutions are obtained. It is shown that an introduction of nonlocal spatial coupling produces new stationary solutions.

**КОЛЛЕКТИВНАЯ ДИНАМИКА ВОЗБУЖДЕНИЙ
И СТРУКТУРООБРАЗОВАНИЕ
В БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЯХ**

Сборник научных трудов

Редактор *Н. Н. Кралина*
Техн. редактор *О. А. Сударик*
Корректор *О. В. Расейна*

МЦ 00617 Подписано к печати 25 12.88г Формат 60 x 90 1/
Бумага писчая № 1. Усл печ. л. 14,125 + 2,125 вкл.
Усл. кр.-отт 16,25. Уч.-изд. л. 10,98 + 1,54 вкл Тираж 500 экз.
Темплан 1988 г. Поз. 1. Цена 1р. 90к Заказ № 15

Отпечатано на ротапринтере
в Институте прикладной физики АН СССР,
603600, г. Горький, ул. Ульянова, 46