



Издательство  
Знание

# МАТЕМАТИКА КИБЕРНЕТИКА

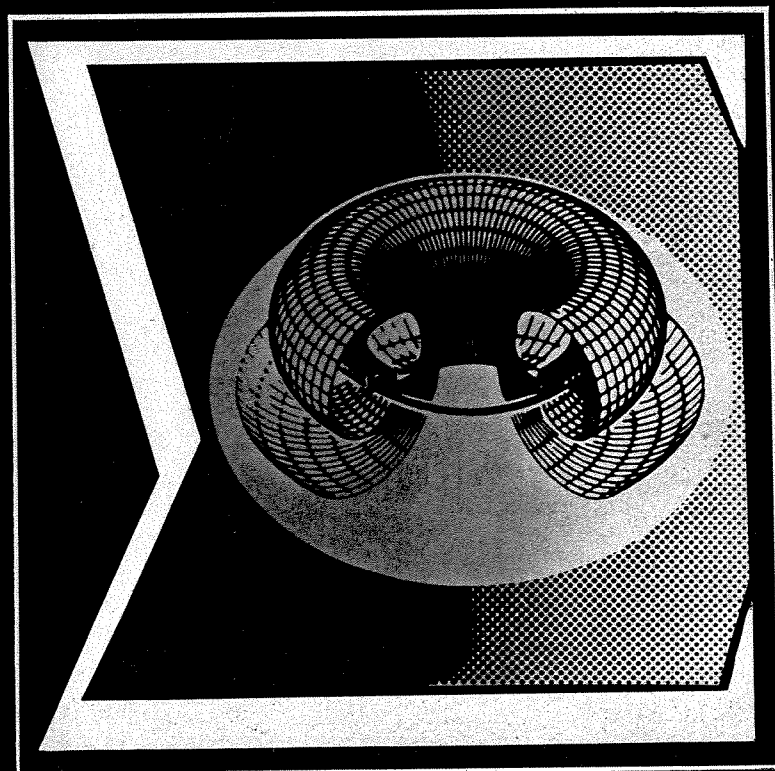
Новое  
в жизни,  
науке,  
технике

Подписная  
научно-  
популярная  
серия

Издается  
ежемесячно  
с 1967 г.

В. И. Кринский  
А. Б. Медвинский  
А. В. Панфилов

Эволюция  
автоволовых  
вихрей



1986/8

Новое  
в жизни,  
науке,  
технике

Подписная  
научно-  
популярная  
серия

8/1986

Издается  
ежемесячно  
с 1967 г.

# МАТЕМАТИКА

---

# КИБЕРНЕТИКА

В. И. Кринский  
А. Б. Медвинский  
А. В. Панфилов

## ЭВОЛЮЦИЯ АВТОВОЛНОВЫХ ВИХРЕЙ

(волны в сердце)

---

### СОДЕРЖАНИЕ

Глава I. Введение	3
Глава II. Вихри в простейших математических моделях активных сред	5
Глава III. Ревербераторы, свитки, кольца, твисты	9
§ 1. Математические модели генерации и распространения возбуждения	9
§ 2. Спиральные волны	15
§ 3. Трехмерные источники автоволн	20
Глава IV. Эволюция автоволновых вихрей в миокарде	25
§ 1. Строение и работа сердца	26
§ 2. Экспериментальные исследования вихревых структур в миокарде	30
§ 3. Техника компьютерной реконструкции волновых картин в сердце	38
Глава V. Управление эволюцией автоволновых вихрей	42
Глава VI. Заключение	46
Литература	48



Издательство  
«Знание»  
Москва  
1986

ББК 22.311  
К 82

Авторы — сотрудники Института биологической физики АН СССР.

**КРИНСКИЙ** Валентин Израилевич — доктор физико-математических наук, профессор, лауреат Ленинской премии, зав. лабораторией автоволновых процессов.

**МЕДВИНСКИЙ** Александр Берельевич — кандидат физико-математических наук, научный сотрудник, специалист в области электрофизиологии и волн возбуждения в миокарде.

**ПАНФИЛОВ** Александр Викторович — кандидат физико-математических наук, научный сотрудник, специалист в области математического моделирования автоволновых процессов.

Рецензент: Курдюмов С. П. — член-корреспондент АН СССР.

**Кринский В. И. и др.**  
К 82 Эволюция автоволновых вихрей / В. И. Кринский, А. Б. Медвинский, А. В. Панфилов. — М.: Знание, 1986. — 48 с. — (Новое в жизни, науке, технике. Сер. «Математика, кибернетика»; № 8).

11 к.

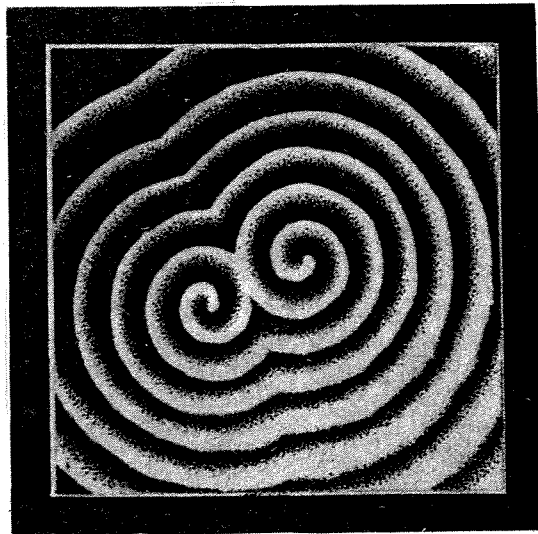
Брошюра посвящена теории спиральных волн — теории, значение которой сегодня очень велико. С ее помощью описываются волны в сердечной мышце, сетчатке глаза, в коре головного мозга. Анализ этих явлений помогает в диагностике заболеваний, намечает новые пути в построении ЭВМ и т. д. Решение подобных задач стало возможным благодаря применению в электрофизиологических исследованиях ЭВМ и методов математического моделирования.

Выпуск рассчитан на лекторов, слушателей и преподавателей народных университетов.

1704020000

ББК 22.311

© Издательство «Знание», 1986 г.



## ГЛАВА I. ВВЕДЕНИЕ

Автоволнами в настоящее время принято называть самоподдерживающиеся волны в активных средах. При распространении они сохраняют свои основные характеристики постоянными (амплитуду, форму, период и длину волны) за счет источника энергии, распределенного в среде.

Один из классических примеров автоволн — волны горения, интенсивно изучавшиеся Я. Б. Зельдовичем и Д. А. Франк-Каменецким еще в конце 30-х — начале 40-х годов. Сюда же можно отнести волны активности на поверхности катализатора, волны переходов между пузырьковым и пленочным режимами кипения на поверхности тепловыделяющих элементов, недавно исследованные в Институте химической физики АН СССР, волны распространения фазовых переходов кристаллов, переходов сверхпроводник — проводник при прохождении токов, превышающих критические значения и т. д.

Приведенные примеры — это простейшие типы автоволн, где распространяющийся волновой перепад полностью переводит среду из одного устойчивого состояния в другое, так что повторное распространение автоволны здесь невозможно. Гораздо более богатое поведение демонстрируют активные среды, способные восстанавливать свои свойства после распространения автоволны. Такие активные среды устроены значи-

тельно сложнее, они снабжены источниками накачки энергии, восстанавливающими ее запасы в среде после того, как она была израсходована прошедшей автоволной.

Подобный тип активных сред пришел в современную науку из биофизики, подсказанный такими примерами, как распространение нервного импульса, волн возбуждения в сердечной мышце, волн повторяющихся эпидемий и экологических нашествий и т. д. Другие важные примеры таких активных сред — твердотельные схемы современной микроэлектроники, активные тела лазеров, автоколебательные химические реакции.

Активные среды способны генерировать автоволны, свойства которых, даже самые фундаментальные, существенно отличаются от свойств обычных волн в консервативных средах. Это хорошо видно из табл. 1, где приведено сравнение свойств волн и автоволн (знак «+» означает наличие данного свойства, «—» — отсутствие).

Таблица 1

Свойство	Волны	Автоволны
Сохранение энергии	+	—
Сохранение амплитуды и формы	—	+
Интерференция	+	—
Аннигиляция	—	+
Отражение	+	—
Дифракция	+	+

Но основное, что привлекает внимание к активным средам, — это возможность возникновения в них источников автоволн. Здесь открывается мир совершенно необычных явлений, исследование которых может привести ко многим неожиданным открытиям. Автоволновые источники (вихри) стали интенсивно изучаться всего лишь с середины 60-х годов, когда было показано, что они играют большую роль в возникновении наиболее опасных сердечных аритмий, приводящих к внезапной сердечной смерти. В дальнейшем было выяснено, что автоволновые вихри важны и для многих других явлений.

На рис. 1.1 показан двухмерный вихрь — ревербератор (подробнее о нем рассказано в главах II и III) в математической модели (рис. 1.1,а), а также полученный в экспериментах в различных



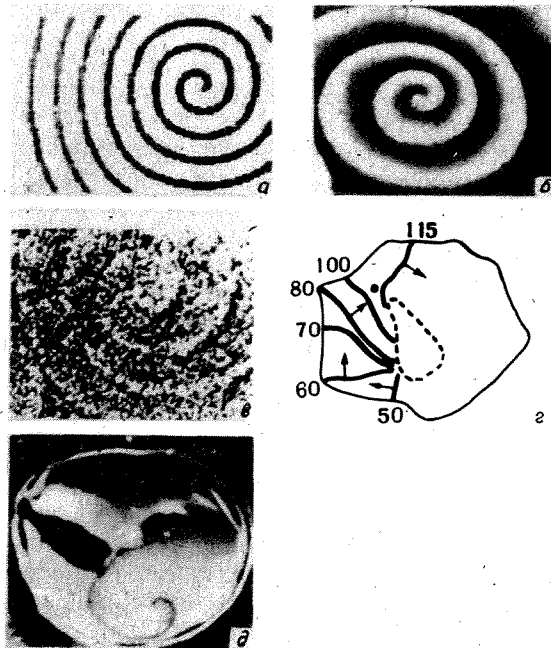


Рис. 1.1. Вращающиеся спиральные волны (ревербераторы) в различных активных средах: а — расчет на ЭВМ; б — в химической активной среде; в — в культуре социальных амёб *Dictyostelium discoideum*; г — в сердце кролика; д — в сетчатке глаза

активных средах: химической активной среде (рис. 1.1,б), в процессах морфогенеза социальных амёб *Dictyostelium discoideum* (рис. 1.1,в), в сердечной ткани (рис. 1.1,г), в сетчатке глаза (рис. 1.1,д). В этих системах с возникновением ревербераторов связано появление совершенно неожиданных и чрезвычайно важных процессов. Так, для социальных амёб — это процесс образования из одноклеточных нового многоклеточного организма, а в сердце — подавление нормального водителя ритма и переход к ритму, навязанному ревербератором, т. е. к тахикардии.

В трехмерных средах разнообразие вихрей оказывается значительно большим — здесь возможны вихревые кольца, свитки, твисты и другие гораздо более сложные объекты.

Для описания автоволновых вихрей могут применяться понятия (нить, топологический заряд и т. д.), используемые для вихрей в консервативных системах, таких, как вихри в гидродинамике, вихри Абрикосова в сверхпроводниках, вихри

в квантовой теории поля и т. д. Однако важно отметить, что автоволновые вихри существенно отличаются от вихрей в консервативных средах, так как для них не выполняется закон сохранения энергии, и, более того, автоволновые вихри могут существовать только до тех пор, пока к ним поступает энергия активной среды.

Оказывается, что в неоднородных средах автоволновые вихри могут самопроизвольно возникать и размножаться, приводя к развитию пространственных хаотических режимов, механизмы которых существенно отличаются от изученных механизмов хаоса, связанных с появлением странного аттрактора. Это так называемый автоволновый хаос.

Рассматривая в этой книге автоволновые вихри, мы будем использовать два типа математического описания. Одно из них максимально простое, но позволяющее легко проследить за «грубыми» свойствами автоволновых вихрей, волновыми картинками, эволюцией вихрей и т. д. Это описание основано на аксиоматических моделях активных сред, впервые предложенных Н. Винером. Другое, более детальное описание основано на динамических моделях активных сред в виде дифференциальных уравнений в частных производных параболического типа.

Оба эти описания проводятся в общих терминах и не налагают никаких специальных ограничений на физические механизмы активной среды, в которой возникают автоволновые вихри. Поэтому обнаруженные при таком описании эффекты являются достаточно общими, и ожидается, что они должны иметь значение для любых активных сред физической, химической и даже биологической природы, способных восстанавливать свое состояние после прохождения автоволны.

Из физических сред такого типа наиболее интересны автоволновые твердотельные системы, которые, как ожидается, могут быть использованы при создании новых способов обработки больших массивов информации, подобных тем, которые использует мозг (проблема биокомпьютера).

Из явлений в биологических активных средах наиболее интересными представляются процессы возникновения ав-

товолновых вихрей в ткани сердца. Так, возникновение автоволнового хаоса приводит к фибрилляции сердца, которая является основной причиной смертности при инфаркте миокарда.

Любопытно, что, по-видимому, такие автоволновые вихри могут возникать и в мозге, в частности, имеются прямые экспериментальные данные о существовании таких вихрей в сетчатке глаза, который является «кусочком мозга, вынесенным на периферию». Существуют косвенные, но вполне надежные данные об автоволновых вихрях в зрительной коре мозга. Предполагается, что очень важна роль автоволновых вихрей в функционировании больших распределенных экологических систем.

Цель авторов — рассказать в основном об изучении на математических моделях автоволновых вихрей и их эволюции. При этом мы будем стараться полученные результаты сопоставлять со свойствами автоволновых вихрей в реальных активных средах. Брошюра построена следующим образом. В главах II и III мы расскажем о результатах математического моделирования автоволновых вихрей. В главе IV результаты теоретического анализа сопоставляются с экспериментальными, а в главе V описаны основные подходы к управлению автоволновыми вихрями. Ряд нерешенных проблем в этой области изложен в заключении книги.

## **ГЛАВА II. ВИХРИ В ПРОСТЕЙШИХ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЯХ АКТИВНЫХ СРЕД**

Адекватным математическим языком для описания распространения автоволн является язык дифференциальных уравнений. При этом процесс генерации импульса в каждой точке активной среды должен описываться системой обыкновенных дифференциальных уравнений. Решение этой системы — импульс с постоянной амплитудой и формой, слабо зависящей от начальных условий. Большинство реальных активных сред сильно релаксационно. Автоволновые импульсы в таких средах характеризуются большой по сравнению с передним фронтом дли-

тельностью. Так, для ткани сердца отношение длительности переднего фронта к длине всего импульса составляет  $\sim 3 \cdot 10^{-3}$  (см. главу IV). Пространственное распространение автоволн должно, следовательно, описываться сильно релаксационными нелинейными уравнениями в частных производных. Для таких уравнений отсутствуют достаточно разработанные общие методы анализа, и эти уравнения мы будем подробнее рассматривать в гл. III в основном с точки зрения численного эксперимента.

Сейчас же отметим, что достаточно много информации о распространении автоволн, об автоволновых вихрях удается получить из гораздо более простых моделей, так называемых аксиоматических. Впервые такая модель была предложена в 1946 году американским математиком Н. Винером и мексиканским кардиологом А. Розенблютом. В этой модели учитываются только самые основные свойства активной среды — возбудимость, т. е. способность генерировать и проводить автоволны возбуждения, и рефрактерность, т. е. время восстановления свойств среды после прохождения автоволны возбуждения.

В модели Винера и Розенблюта предполагается, что каждый элемент может быть в одном из трех состояний: покоя, возбуждения и рефрактерности, т. е. восстановления. Элементы из состояния покоя переходят в состояние возбуждения, если возбуждены соседние (связанные с ними) элементы. Элемент не может быть возбужден, если он находится в состоянии рефрактерности. Возбуждение передается от одних элементов к другим соседним. При этом для простоты скорость распространения возбуждения считается постоянной.

В рамках модели Винера — Розенблюта можно легко описать автоволновые вихри. Начнем с максимально простого примера — волны, вращающейся вокруг препятствия. Пусть заданы такие начальные условия, что волна возбуждения распространяется вдоль границы препятствия в одну сторону; тогда если длина границы равна  $l$ , то через время  $T=l/v$  (где  $v$  — скорость распространения волны возбуждения) волна вновь вернется в начальную точку. Если время восстановления (рефрактерность)  $R$

меньше периода вращения волны  $T$ , то активная среда успеет полностью восстановить свои свойства к моменту возврата волны в исходное положение. В результате волна может вращаться вокруг этого препятствия сколь угодно долго — возник незатухающий автоволновый вихрь.

Оказывается, что вихри, вращающиеся вокруг препятствия, возникают во многих реальных активных средах, в том числе и в сердечной ткани, где роль препятствия может играть или инфарктный очаг, или впадающие в сердце вены. При появлении такого вихря возникают высокочастотные сердечные аритмии, подробнее о которых будет рассказано в главе IV.

Из аксиоматической модели активной среды уже можно сделать два содержательных утверждения.

1. Импульс, бегущий по одномерному волокну в такой модели, имеет длину  $l=R \cdot v$ , где  $R$  — рефрактерность, а  $v$  — скорость. Эта длина

$$\lambda = Rv \quad (2.1)$$

называется винеровской длиной волны.

2. Если волокно с длиной  $l > \lambda$ , по которому бежит импульс возбуждения, замкнуть в кольцо, то импульс будет циркулировать по нему с периодом

$$T = l/v \quad (2.2)$$

как угодно долго. Очевидно, что такая же циркуляция волны возможна и в двухмерном случае. Аксиоматическая модель позволяет сформулировать ряд точных утверждений для случая вращения волны вокруг отверстия (препятствия). Наиболее интересное из них — вращающаяся волна — имеет спиральную форму. Эта спираль является эвольвентой препятствия, вокруг которого вращается волна, и на больших расстояниях от него близка к архимедовой спирали с постоянным шагом.

Легко проследить, как происходит образование такой спирали. На рис. 2.1, а показано начальное положение волны возле квадратного препятствия. Последующее положение волны через время  $\Delta t$  (рис. 2.1, б) строится с помощью принципа Гюйгенса: из каждой точки фронта волны проводится окружность радиуса  $r = v \cdot \Delta t$ , и огибающая этих окружностей дает новое положение фронта. Видно (рис. 2.1, в), что на участке  $AB$

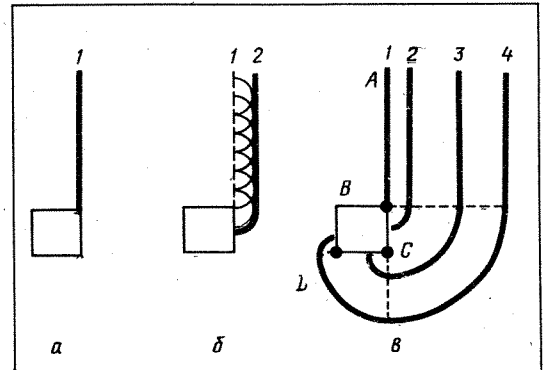


Рис. 2.1. Образование спирали при вращении волны возбуждения вокруг квадратного препятствия: а — начальные условия; б — огибание края препятствия; в — дальнейшее положение волны. Волна 4 состоит из трех дуг окружностей (с центром в точках  $B$ ,  $C$ ,  $D$  и отрезка прямой)

фронт остается прямым, а на участке  $BC$  он закругляется и начинает образовывать спираль.

В этой модели возможен и еще один тип вращающихся спиральных волн — ревербератор. Это — волна, вращающаяся в односвязной среде, без препятствий.

Ревербератор проще всего представить как предельный случай волны, вращающейся вокруг препятствия. На рис. 2.2 показана волна, вращающаяся вокруг тонкого разреза  $AB$ . Для удобства перейдем с языка фронтов волн на язык траекторий. При этом волна изображается в виде стрелки длиной  $\lambda$ . Посмотрим, что произойдет, если мгновенно сшить оба края этого разреза. Сначала это никак не скажется на вращении волны (рис. 2.2, а), и ее последующее положение (рис. 2.2, б) будет точно таким же, как если бы разрез не был сшит: фронт волны не может пересечь линию  $AB$ , поскольку движется вдоль рефрактерного участка. И только когда передний фронт поровняется с задним, волна сможет пересечь отрезок  $AB$  в точке  $C$ . В результате возникнет циркуляция волны вокруг отрезка  $AC$ . Заметим, что теперь зазор между передним и задним фронтом стал равен нулю (рис. 2.2, в). Это означает, что каждая точка среды возбуждается сразу же, как только выходит из состояния рефрактерности, т. е. период ревербератора

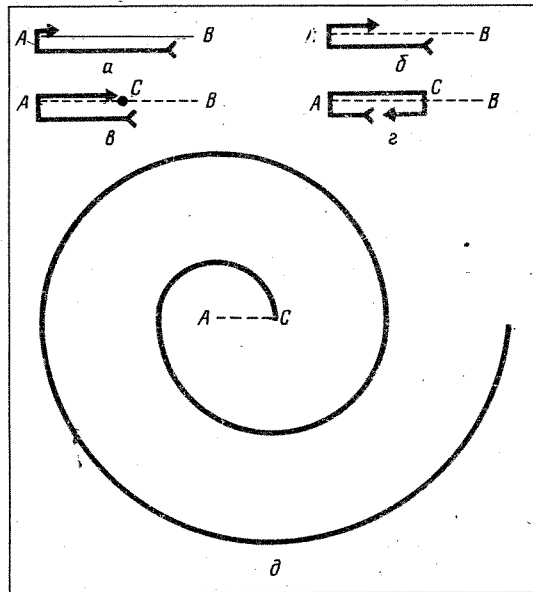


Рис. 2.2. Возникновение ревербератора в двумерной возбудимой среде: *a* — волна вращается вокруг тонкого разреза *AB*; *b* — края разреза сшиты; *в, г* — возникновение ревербератора; *д* — форма фронта ревербератора

равен рефрактерности среды  $R$ . Форма фронта волны при такой циркуляции показана на рис. 2.2, *д*.

Впервые существование ревербератора было предсказано с помощью аксиоматической модели учеником Н. Винера О. Селфриджем в 1948 году. Однако он опубликовал свою работу в малоизвестном мексиканском журнале, и она прошла незамеченной. Позднее, в 1965 году, существование ревербератора было открыто советским ученым, участником семинаров И. М. Гельфанда и И. С. Балаховским. Работы этого семинара дали толчок к исследованию автоволновых источников в возбудимых средах. В 1965 году В. И. Кринским была обнаружена возможность размножения ревербераторов в неоднородных средах, что послужило отправным пунктом для создания математической модели фибрилляции сердца. Ее основой является механизм естественного возникновения ревербератора в неоднородной среде.

Начнем с одномерного варианта этой задачи — возникновения циркуляции импульса в кольце. Попробуем вызвать ее возбуждением одной из точек кольца (рис. 2.3, *a*). При этом возникают две

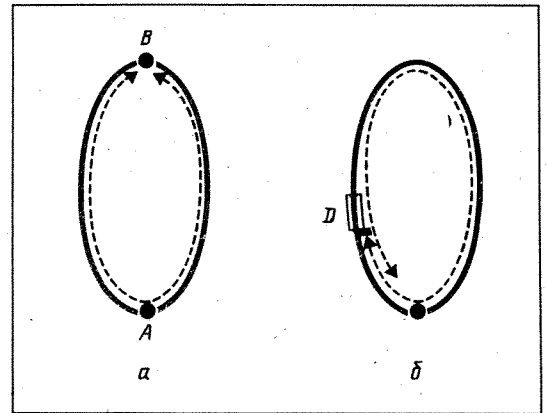


Рис. 2.3. Возникновение вращающихся волн в кольце:

*A* — место стимуляции. Пунктир — распространение волны возбуждения; *a* — две волны сталкиваются в точке *B* и аннигилируют; *б* — возникновение вращающихся волн в кольце, неоднородном по рефрактерности. В области *D* рефрактерность ( $R_B$ ) больше, чем в остальном кольце ( $R_M$ )

волны, одна из которых распространяется вправо от возбужденной точки, а другая — влево. Эти две волны столкнутся в точке *B* (рис. 2.3) и погаснут благодаря аннигиляции. В результате циркуляции волны не будет.

Из рассмотренного примера видно, что для возникновения кругового движения по кольцу необходимо как-то погасить, заблокировать одну из волн. В сердечной ткани это может реализоваться различными способами. Например, многими исследователями постулировалось существование анизотропных участков, наподобие синапсов, проводящих волну лишь в одном направлении. Волна может быть заблокирована и в результате временных тормозных воздействий на ткань со стороны нервной системы (Л. В. Розенштраух).

Один из наиболее вероятных физических механизмов связан с тем, что реальная возбудимая ткань никогда не может быть идеально однородной. Тогда неоднородность, например, по рефрактерности (времени восстановления) означает, что если из некоторой точки *A* распространяется несколько волн, то обязательно найдутся такие временные интервалы между ними, что одна из волн погаснет и возникнет циркуляция волны. Детальнее этот процесс иллюстрируется

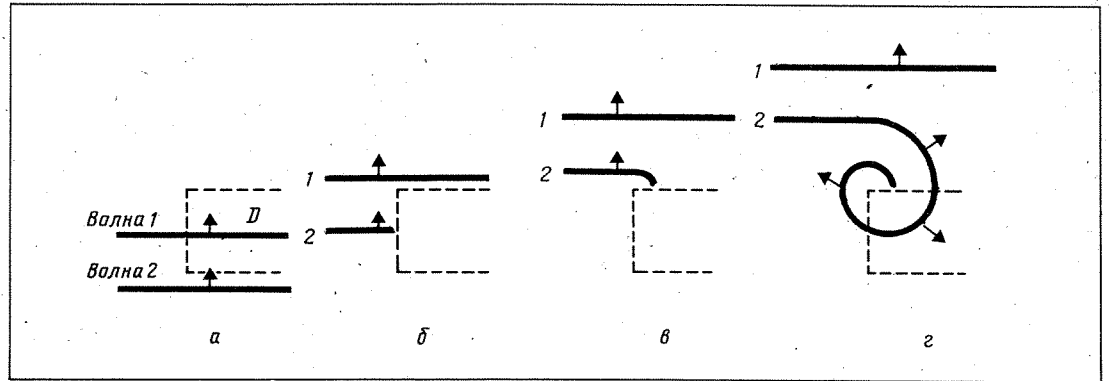


Рис. 2. 4. Возникновение спиральной волны. Пунктирной линией отмечена область с повышенной рефрактерностью. Сплошная линия изображает фронт волны

на рис. 2.3, б. Пусть в кольце есть участок  $D$ , рефрактерность которого  $R_B$  больше, чем рефрактерность остальной части кольца —  $R_M$ . Если точку  $A$  возбудить два раза с интервалом  $T$ , таким, что  $R_M < T < R_B$ , то вторая волна не сможет преодолеть участок  $D$  и будет распространяться лишь вправо от точки  $A$  — появится циркуляция импульса, по кольцу.

Аналогично возникает и ревербератор — на неоднородности в двухмерной среде. Пусть в возбудимой среде имеется область  $D$  с повышенной рефрактерностью  $R_B$ . Если тогда, как и в одномерном случае, создать две волны с интервалом  $T$ , таким, что

$$R_M < T < R_B, \quad (2.3)$$

то к моменту прихода второй волны область  $D$  еще не восстановит своих свойств, и возбуждение не сможет проникнуть в нее (рис. 2.4, а). В результате образуется разрыв фронта второй волны (рис. 2.4, б). Далее эволюционируя согласно принципу Гюйгенса, разрыв волны огибает область  $D$  (рис. 2.4, в). После того как элементы внутри области  $D$  перейдут от рефрактерного состояния к состоянию покоя, волна возбуждения начнет проникать в область  $D$ , закручиваясь в спираль (рис. 2.4, г). Этот механизм возникновения ревербератора примерно через 10 лет после его предсказания наблюдался в экспериментах на сердце (глава IV).

Ревербератор, возникший на неодно-

родности в аксиоматической модели, имеет конечное время жизни. В самом деле, видно, что волны, посылаемые ревербератором в область с меньшей рефрактерностью, имеют период  $T = R_M$ . Это следует из того, что для ревербератора (аналогичного изображенному на рис. 2.2) зазор между передним и задним фронтами равен нулю. Перейдем теперь на язык траекторий и рассмотрим повторное распространение волны в область  $D$  в точке  $A$  (рис. 2.5). Видно, что возбуждение поступает в точку  $A$  слева с периодом  $T = R_M$ , а рефрактерность справа от точки  $A$  больше, периода  $T$  (равна  $R_B$ ). При этом второй импульс не сможет войти в область  $D$ , и возбуждение погаснет. Можно видеть, что нигде выше точки  $A$  такой переход также не оказывается возможным, так как в аксиоматической модели волны распространяются с постоянной скоростью. Заметим, что введение в аксиоматическую модель ненулевого времени ( $\tau$ ) длительности возбужденного состояния приводит к тому, что ревербератор до своей гибели успевает послать не одну, а несколько волн; их число может быть оценено

$$n_* = \left[ \frac{\tau}{\Delta R} \right] + 1, \quad (2.4)$$

где  $\Delta R = R_B - R_M$ ,  $[]$  означает целую часть, а время жизни ревербератора  $T_* = n_* R_B$ .

Понимание механизма возникновения ревербератора на неоднородности подводит нас вплотную к математической модели фибрилляции. Действительно, если в возбудимой среде не одна, а несколько неоднородностей, то на каждой из них

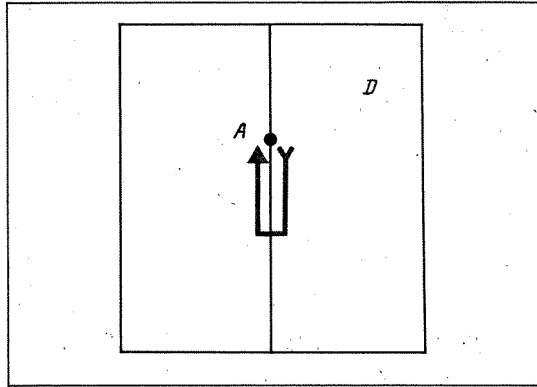


Рис. 2. 5. Траектория распространения волны при вращении ревербератора в неоднородной возбудимой среде

может возникнуть ревербератор. Более того, если для возникновения первого ревербератора необходимо как минимум 2 раза возбудить среду, то в последующем возникший ревербератор сам аналогично может порождать другие ревербераторы на других неоднородностях. Возникает процесс размножения ревербераторов, при благоприятных условиях приводящий к фибрилляции.

Наряду с процессом размножения ревербераторов происходит и их исчезновение, связанное с конечным временем жизни. Если скорость размножения ревербераторов превышает скорость их гибели, то число их в среде будет расти и приводить к хаотическому режиму — фибрилляции. Если же скорость размножения ревербераторов меньше скорости их гибели, то размножение невозможно, и система оказывается устойчивой. Здесь видна математическая аналогия с цепными реакциями — имеет место конкуренция процессов размножения и гибели, возникают понятия, аналогичные критической массе, и т. д.

### ГЛАВА III. РЕВЕРБЕРАТОРЫ, СВИТКИ, КОЛЬЦА, ТВИСТЫ

Как мы видели, уже при анализе аксиоматических моделей удается получить достаточно содержательные утверждения о свойствах автоволновых вихрей. Однако несомненно, что динамические

(в виде дифференциальных уравнений) модели активных сред гораздо богаче. С момента создания первой динамической модели генерации импульса возбуждения (Ходжкин, Хаксли, 1952 г.) до начала детальных исследований этой модели на ЭВМ (середина 60-х годов) прошло более 10 лет. С развитием ЭВМ задачи математического моделирования все усложнялись, и с середины 70-х годов на ЭВМ стали исследоваться уже и двухмерные задачи, позволившие изучать простейшие типы автоволновых вихрей, в частности простые ревербераторы, ревербераторы с топологическим зарядом, большим единицы, и процессы управления ревербераторами. С 80-х годов благодаря усовершенствованию техники расчета удалось перейти к исследованию на ЭВМ трехмерных автоволновых источников, свитков, вихревых колец и скрученных свитков — твистов.

Рассказ о динамических моделях мы начнем с первой модели активной среды с восстановлением — модели Ходжкина — Хаксли, описывающей процесс распространения нервного импульса по волокну.

#### §1. Математические модели генерации и распространения возбуждения

Рассмотрим эквивалентную электрическую схему мембраны нервного волокна (рис. 3.1). Мембрана нервного волокна имеет распределенные емкость  $c_m$  и сопротивление  $r_m$ , а также активные источники ионных токов, обеспечивающие возникновение возбуждения. Эта электрическая схема описывается уравнением

$$c_m \frac{dE}{dt} = I = I_K + I_{Na} + I_{пасс.}, \quad (3.1)$$

где  $E$  — трансмембранный потенциал, а  $I$  — ток, текущий через мембрану. В случае нервного волокна он является суммой натриевого ( $I_{Na}$ ), калиевого ( $I_K$ ) и пассивного ( $I_{пасс.}$ ) токов. Для описания этих токов А. Ходжкин и А. Хаксли предложили использовать три дифференциальных уравнения. Так, калиевый ток  $I_K = g_K(E - E_K)$ , где  $g_K = \bar{g}_K n^4$ , был описан одним уравнением для переменной  $n$ :

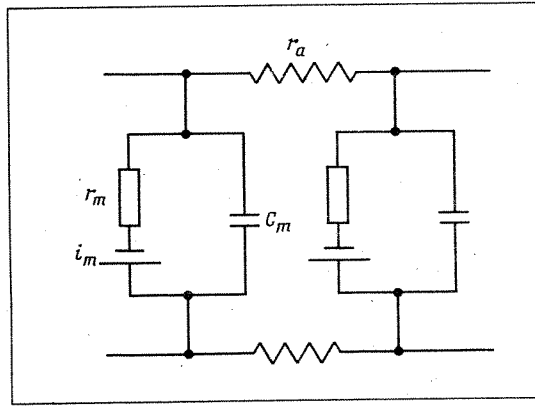


Рис. 3.1. Эквивалентная электрическая схема мембраны нервного волокна

$$\frac{dn}{dt} = \frac{\bar{n}(E) - n}{\tau_n(E)} \quad (3.2)$$

Здесь  $(E - E_K)$  — разность потенциалов для иона калия,  $g_K$  — проводимость для иона калия,  $\bar{g}_K$  — максимальное значение этой проводимости, а  $n$  — параметр, описывающий изменение проводимости во времени. Это изменение, как видно из (3.2), есть просто экспоненциальное стремление с характерным временем  $\tau_n(E)$  к стационарному значению  $\bar{n}(E)$ , зависящему от потенциала  $E$ . Функция  $\bar{n}(E)$  монотонно возрастает с увеличением  $E$ . Четвертая степень  $n$  в уравнении (3.2) выбрана для лучшей аппроксимации экспериментальных данных.

Изменение  $g_{Na}$  во время возбуждения мембраны имеет два характерных участка — участок возрастания и участок уменьшения. Каждый из этих участков был описан одним уравнением типа (3.2), и для  $I_{Na} = g_{Na}(E - E_{Na})$ , где  $g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h$ , в итоге было получено два уравнения:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{\bar{m}(E) - m}{\tau_m(E)}, \quad (3.3)$$

$$\frac{dh}{dt} = \frac{\bar{h}(E) - h}{\tau_h(E)} \quad (3.4)$$

(обозначения аналогичны (3.2)). Здесь уравнение (3.3) описывает участок возрастания (активации) проводимости  $g_{Na}$  (функция  $\bar{m}(E)$  аналогична функции  $\bar{n}(E)$ ), а уравнение (3.4) — участок уменьшения (инактивации)  $g_{Na}$  (функция  $\bar{h}(E)$  монотонно убывает с ростом  $E$ ). Пассивный ток не зависит от времени

$I_{пасс.} = g(E - E_{пасс.})$ . Он создается в основном ионами  $Cl^-$ .

Система (3.1—3.4) является замкнутой для описания процесса генерации нервного импульса в каждой точке нервной ткани.

Для описания процесса распространения волны возбуждения в уравнение (3.1) надо добавить ток, текущий между рассматриваемым участком и другими участками мембраны. Этот ток есть часть продольного тока, текущего вдоль мембраны, который по закону Ома пропорционален  $\partial E / \partial x$ , где  $x$  — координата. Поэтому часть тока, затекающая в мембрану ( $I_c$ ), — это дивергенция продольного тока  $I_c = D \frac{\partial^2 E}{\partial x^2}$ , где  $D$  — коэффициент пропорциональности. С учетом этого для описания нервного импульса в волокне уравнение (3.1) должно быть заменено на (3.5):

$$C_m \frac{\partial E}{\partial t} = D \frac{\partial^2 E}{\partial x^2} + I_K + I_{Na} + I_{пасс.} \quad (3.5)$$

Модель сердечной ткани была предложена в 1962 году английским исследователем Д. Ноблом по аналогии с системой Ходжкина — Хаксли. Длительность нервного импульса  $\sim 2$  мс, а сердечного — порядка 200 мс, и поэтому в системе Нобла постоянная времени для калиевого тока  $\tau_n$  примерно в 100 раз больше, чем в системе Ходжкина — Хаксли. С математической точки зрения система Нобла представляет собой систему сильно нелинейных уравнений в частных производных. Общих подходов к аналитическому исследованию таких систем в настоящее время нет, и здесь весьма полезным оказывается численное моделирование на ЭВМ.

Сердечный импульс сильно релаксационный (отношение характерных времен фронта и плато составляет примерно 1:300). Это сильно затрудняет его расчет на ЭВМ — приходится использовать малые временные и пространственные шаги. Величина временного шага не может быть меньше длительности фронта; точно так же для удовлетворительной аппроксимации импульса в пространстве необходимо, чтобы на его фронте располагалось несколько пространственных точек. Иными словами, малость временного и пространственного шагов — следствие специфики решаемой задачи.

мой задачи (релаксационности) и никак не связано с используемой для интегрирования уравнений схемой расчета. Здесь использование неявных схем, как правило, оказывается нецелесообразным, более сложная схема счета не позволяет значительно увеличить временной шаг.

Малые пространственные и временные шаги приводят к большим затратам машинного времени. Действительно, если для аппроксимации фронта импульса будет использовано пять пространственных точек, то на весь импульс понадобится уже 1500 точек в случае одномерной и около  $3 \cdot 10^9$  точек в случае трехмерной задачи.

Для ускорения расчета можно применить ряд усовершенствований, в частности переменный пространственный шаг: малый на фронте импульса и большой на плато. Однако в двухмерном, а тем более в трехмерном случаях это уже достаточно сложная задача, так как положение фронта импульса заранее не известно, и форма фронта представляет сложную линию (или поверхность в трехмерном случае). Поэтому, хотя метод переменных сеток и другие вычислительные приемы в принципе применимы и позволяют улучшить процедуру расчета, они громоздки и представляют, скорее, резерв на будущее. Важным направлением исследования уравнения Нобла оказалось применение к ним классических методов математической физики и качественных методов анализа систем обыкновенных дифференциальных уравнений. Благодаря этому удалось создать метод редукции уравнений Нобла с учетом особенностей сердечной ткани, а из анализа редуцированных уравнений, используя методы теории колебаний, удалось предложить эффективные способы исследования возбудимых сред на ЭВМ.

Метод редукции, разработанный одним из авторов этой книги В. И. Крипским и Ю. М. Кокозом, основан на разделении быстрых и медленных переменных и позволяет свести модель Нобла, состоящую из четырех уравнений (модель  $N_4$ ), к системе из двух уравнений (модель  $N_2$ ).

Дело в том, что переменные в системе Нобла имеют различные характерные времена изменения. Так, характерное время  $\tau_m$  изменения переменной  $m$ -ак-

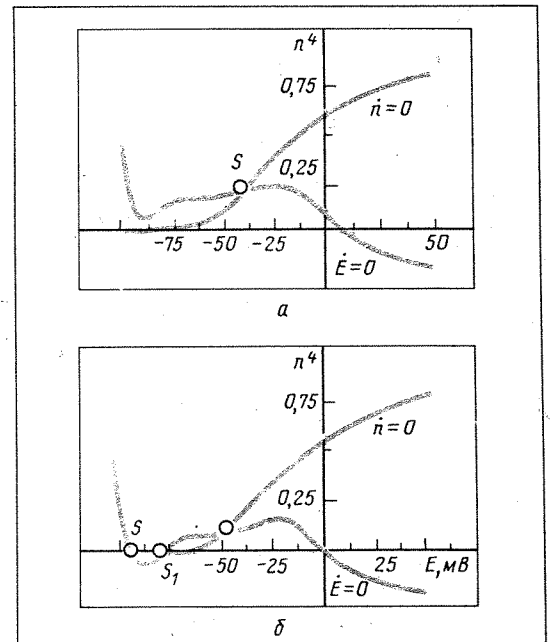


Рис. 3. 2. Нуль-изоклины редуцированной системы Нобла ( $N_2$ ): а — со спонтанной активностью; б — без спонтанной активности (В. И. Крипский, Ю. М. Кокоз, 1973)

тивации  $N_a$  тока (см. 3.3) в несколько раз меньше, чем время инактивации  $N_a$  тока  $\tau_h$ , и на два порядка меньше характерного времени изменения К-тока —  $\tau_n$ . Это позволяет с помощью теоремы Тихонова упростить исходную систему уравнений и с очень хорошей точностью свести ее к системе всего из двух уравнений:

$$\begin{aligned} c \frac{\partial E}{\partial t} &= I_p(E) - I_s(E, n) + D \frac{\partial^2 E}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial n}{\partial t} &= \frac{1}{\tau(E)} (\bar{n}(E) - n). \end{aligned} \quad (3.6)$$

Здесь  $I_p$  — аналог быстрого входящего натриевого тока, а  $I_s$  — К-тока,  $\tau$  — характерное время изменения калиевого тока. Постоянная времени  $\tau$  во втором уравнении примерно на два порядка больше, чем характерные времена в первом уравнении. Вид функций  $I_p$  и  $I_s$  показан на рис. 3.2, где приведены нуль-изоклины системы (3.6) — линии, на которых обращаются в нуль производные  $\frac{\partial E}{\partial t}$  и  $\frac{\partial n}{\partial t}$ . Видно, что линия  $\frac{\partial E}{\partial t} = 0$  имеет



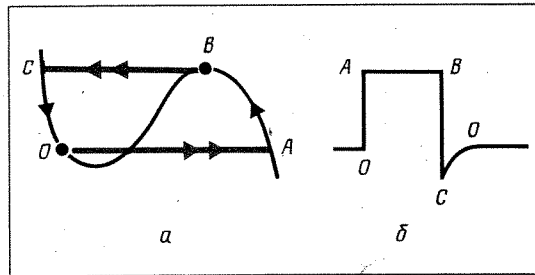


Рис. 3.3. Фазовая плоскость (а) и форма генерирующего импульса (б) в модели типа Ван-дер-Поля (3.7).  $OA$  и  $BC$  — быстрые движения на фазовой плоскости (двойные стрелки), им соответствуют передний и задний фронты импульса.  $AB$  и  $CO$  — медленные движения (одинарные стрелки)

$N$ -образный вид, а линия  $\frac{\partial n}{\partial t} = 0$  монотонна. Полученная модель относится к классу моделей типа уравнения Ван-дер-Поля, описывающего генерацию импульсов в радиотехнических устройствах.

Оказывается, что по нуль-изоклинам можно сразу сделать вывод о характере решений системы.

Так, в случае, показанном на рис. 3.2, а, положение равновесия неустойчиво и решения автоколебательные, а в другом случае (рис. 3.2, б) система имеет устойчивое положение равновесия. Более того, по нуль-изоклинам можно даже построить форму импульсов возбуждения в данной системе (рис. 3.3). Читатели, специально интересующиеся этими вопросами, могут познакомиться с ними подробнее в популярной книге В. И. Кринского и А. С. Михайлова (см. список литературы).

Точность описания основных электрофизиологических характеристик сердечной ткани с помощью модели  $N_2$  оказывается очень высокой: отличия систем  $N_2$  и  $N_4$  лежат в пределах 1—3%, в то время как точность большинства электрофизиологических экспериментов порядка 10÷20%. Столь высокая точность описания процессов системой  $N_2$  наблюдается для очень широкого набора физиологически важных характеристик — потенциала покоя, порогового тока, порогового потенциала, следового потенциала, тока возникновения повторных ответов, потенциала и тока устойчивой деполаризации, стационарных вольтам-

перных характеристик типа аккомодационной кривой, ответа на выключение гиперполяризующего тока, а также границ изменения параметров, при которых наблюдаются автоколебания — сдвиги характеристик активации натриевого тока, инактивации натриевого тока, калиевого равновесного потенциала, максимальной калиевой проводимости и др.

Любопытный подход к построению уравнений, описывающих нервный и сердечный импульсы, использовал известный математик Зиман. Он отмечал, что поскольку и классические уравнения Ходжкина — Хаксли, и уравнения Нобла являются всего лишь феноменологическими уравнениями, то можно строить и другие феноменологические модели, не менее адекватные, но более доступные для математического анализа, в частности системы из меньшего числа уравнений. В качестве исходной базы для построения описания он предлагал взять набор характерных свойств, которые должны быть отражены в математической модели, и по ним строить минимальную модель.

На этом пути он пришел к выводу, что для нервного импульса может быть построена модель всего лишь из двух уравнений первого порядка (вместо четырех уравнений Ходжкина — Хаксли), а для сердечного импульса, чтобы описать разную крутизну переднего и заднего фронтов импульсов, понадобятся минимум три уравнения.

Каким же образом оказалось, что сердечный импульс, да еще с очень хорошей точностью, описывается моделью (3.6) из двух уравнений? Дело в том, что Зиман искал описание в виде (классическом для математики) системы с фиксированными малыми параметрами. А в системе  $N_2$  малый параметр, представляющий собой отношение характерных постоянных времени первого и второго уравнений, оказался, как видно из (3.6), не постоянным, а зависящим от значений переменных (во втором уравнении (3.6) постоянная времени есть  $\tau(E)$ ), и это позволило сократить число уравнений до двух. На этом примере еще раз убеждаешься, сколь ненадежным ориентиром в естественнонаучных вопросах могут быть порой даже точно доказанные математические теоремы.

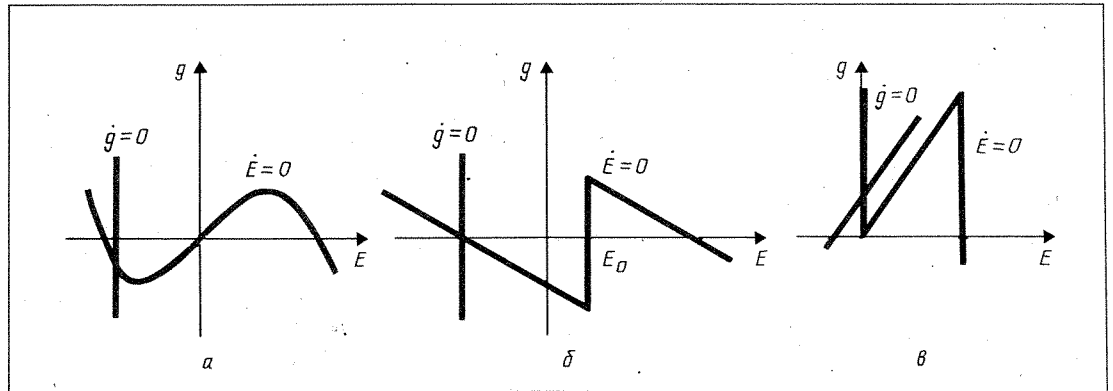


Рис. 3. 4. Различные базовые модели возбудимых сред. Вид нуль-изоклин  $g=0$  и  $\dot{E}=0$ : а — в модели Фитц-Хью; б — в модели Ринцеля — Келлера; в — в модели Перцова — Кринского

Оказалось, что благодаря использованию методов редукции системой из двух уравнений можно описать не только ткань сердца, но и многие другие активные среды, распределенные экологические и микробиологические системы, химические автоколебательные реакции и т. д. Причем для качественного анализа этих активных сред зачастую оказывается достаточным воспользоваться какой-либо простой моделью, относящейся к классу уравнений типа Ван-дер-Поля.

Одной из наиболее часто используемых в литературе моделей возбудимой среды является модель, предложенная в 1960 г. американским биофизиком Фитц-Хью под названием модели Бонгоффера — Ван-дер-Поля (рис. 3.4, а):

$$\begin{aligned} \varepsilon \dot{E} &= E - E^3 - g, \\ \dot{g} &= E - a. \end{aligned} \quad (3.7)$$

Вариант этой системы для распределенной среды

$$\varepsilon \frac{\partial E}{\partial t} = E - E^3 - g + D \frac{\partial^2 E}{\partial x^2}, \quad (3.8)$$

$$\frac{\partial g}{\partial t} = E - a$$

был впервые исследован японским физиком Нагумо. Эта модель теперь обычно называется моделью Фитц-Хью — Нагумо (ФХН); по существу, это просто уравнение типа Ван-дер-Поля с добавленной диффузией по быстрой переменной.

Мы будем рассматривать такие системы в несколько более общем виде:

$$\varepsilon \frac{\partial E}{\partial t} = f(E) - g + D \Delta E, \quad (3.9)$$

$$\frac{\partial g}{\partial t} = \varphi(E, g).$$

Подбором вида нелинейной функции  $f(E)$  часто удается сделать модель более приспособленной для аналитических или численных исследований на ЭВМ. Так, наиболее удобными для аналитического изучения являются особые случаи модели с кусочно-линейными функциями  $f(E)$  (Мак-Кинли). Это модель Ринцеля — Келлера (рис. 3.4, б):

$$f(E) = \begin{cases} -E & \text{для } E < E_0, \\ -E + b & \text{для } E \geq E_0, \end{cases} \quad (3.10)$$

и модель Перцова — Кринского (рис. 3.4, в):

$$f(E) = \lim_{k \rightarrow \infty} \begin{cases} -kE & \text{для } E < 0, \\ bE & \text{для } 0 \leq E \leq 1, \\ -kE + b & \text{для } E > 1. \end{cases} \quad (3.11)$$

Достоинством этих моделей является то, что на каждом из интервалов изменения уравнение (3.9) оказывается линейным и допускает простое аналитическое решение, а нелинейность задачи учитывается только при сшивках этих решений. Модель Ринцеля — Келлера имеет единственную точку сшивки двух решений ( $E = E_0$ ), а модель Перцова — Кринского вообще требует построения только одного решения (в интервале  $0 \leq E \leq 1$ ).

Наиболее приспособлен для аналитиче-

ского исследования сильно релаксационный случай ( $\varepsilon \ll 1$ ), т. е. как раз тот, который реализуется в сердце. Наличие малого параметра  $\varepsilon$  позволяет, как было показано в работах Л. А. Островского и В. Г. Яхно, провести разделение на быстрые и медленные движения в уравнениях (3.9). При этом для быстрых движений реализуется приближение  $g = \text{const}$ , а для медленных —  $\varepsilon = 0$ . Это позволяет во многих случаях аналитически получать основные характеристики импульса (его скорость, форму, длительность) и их зависимость от параметров возбудимой среды.

Однако этот удобный для теории сильно релаксационный случай оказывается весьма тяжелым для расчетов на ЭВМ. При этом возникают большие затраты процессорного времени из-за того, что для аппроксимации импульса требуется большое число пространственных точек. Для получения решений в сложных пространственных задачах о распространении автоволн оказалась полезной следующая тактика исследований: 1) сначала проводится исследование с использованием аксиоматических моделей (аналог очень сильно релаксационного случая); 2) затем приближенный качественный анализ процесса для релаксационного случая методами разделения быстрых и медленных переменных; 3) и только потом расчет на ЭВМ полной задачи. При этом часто оказывается, что из предварительного анализа видны способы уменьшения релаксационности, причем такие, которые позволяют получить решение исходной задачи (с помощью методов подобия). Такое уменьшение релаксационности позволяет сильно экономить процессорное время для сохранения всех грубых (структурно-устойчивых) эффектов.

Для рассмотрения возможных способов понижения релаксационности удобно переписать систему (3.9), изменив масштаб времени так, чтобы характерная длительность  $\tau$  импульса явно входила в уравнение:

$$\begin{aligned} \frac{\partial E}{\partial t} &= f(E) - g + D\Delta E, \\ \frac{\partial g}{\partial t} &= \tau^{-1} \varphi(E, g). \end{aligned} \quad (3.12)$$

Простейший способ понижения ре-

лаксационности задачи — уменьшение длительности  $\tau$  импульса. При этом скорость счета на ЭВМ вырастает во столько раз, во сколько раз нам удастся уменьшить  $\tau$  (рис. 3.5, а). Но на этом пути можно добиться успеха лишь в области  $\tau \gg 1$ ; в области  $\tau > 1$ , когда скорости изменения медленной ( $g$ ) и быстрой ( $E$ ) переменных становятся сравнимыми, начинает искажаться форма быстрых движений на фазовой плоскости (рис. 3.5, б).

Скорость счета может быть увеличена и еще, но в этой области продвижение оказывается не столь прямолинейным и требует уже аккуратного учета характера быстрых и медленных движений. Для этого приходится считать параметр  $\tau$  не постоянным, а зависящим от значения переменной  $E$ . При этом удается понижать степень релаксационности и повышать скорость счета, не вызывая искажения движений (рис. 3.5, в).

Например, при такой зависимости  $\tau$  от  $E$ , что  $\tau \gg 1$  на фронте импульса и  $\tau \sim 1$  на его плато, оказывается возможным сильное снижение релаксационности (не искажающее вида фазовых траекторий (рис. 3.5, в)). В самом деле, на участке быстрых движений ( $OA$ ) сохраняется соотношение  $\tau \gg 1$ , а на участке медленных движений ( $AB$ ) изменение малого параметра  $\tau$  не влияет на вид фазовых траекторий (фазовая траектория идет вдоль нуль-изоклины  $E=0$ ). Уменьшение  $\tau$  на участке  $AB$  лишь сильно укорачивает длительность плато импульса, не влияя на его передний фронт. Суммарное укорочение импульса за счет этих приемов позволяет в итоге увеличить скорость счета одномерных задач примерно в  $10^2$  раз (для  $\tau=300$ ), что для двухмерного и трехмерного случая дает соответственно  $10^4$  и  $10^6$ . Теперь для расчета двухмерных задач с использованием этой модели требуются всего десятки минут процессорного времени на машинах класса ЕС-1040. При этом даже трехмерные режимы распространения волны возбуждения становятся доступными для исследования.

Дальнейшая часть этой главы посвящена результатам, которые были получены на ЭВМ с использованием моделей типа Ван-дер-Поля. Расчеты проводились на кусочно-линейной модели, показанной на рис. 3.6.

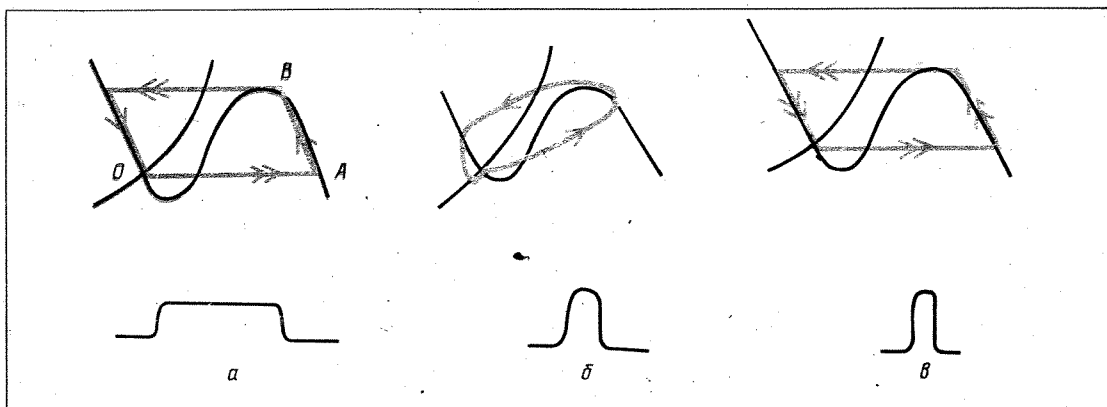


Рис. 3.5. Схема фазовых траекторий и соответствующих им импульсов возбуждения в системе типа Ван-дер-Поля:  
 $a - \tau \gg 1$ ;  $б - \tau \sim 1$ ;  $в - \tau \gg 1$  при  $0 < E < 1$ ,  $\tau \sim 1$  при  $E < 0$  и  $E > 1$ .

## §2. Спиральные волны

Таблица 2

Основные источники автоволн, о которых говорилось в главе II, — это спиральная волна, циркулирующая вокруг препятствия, и ревербератор — спиральная волна, движущаяся в среде без препятствий.

Выводы аксиоматической теории относительно волны, циркулирующей вокруг препятствия, почти полностью подтвердились и в динамических моделях (в виде дифференциальных уравнений в частных производных параболического типа), и в эксперименте (глава IV). Что касается ревербератора, то подтвердились лишь основные предсказания аксиоматической теории — возможность существования таких источников волн в континуальных моделях, механизмы их возникновения, спиральная, близкая к архимедовой форма волны (рис. 3.7), высокая частота вращения волн, а в более тонких свойствах, естественно, нашлись отличия (табл. 2).

Самое большое отличие наблюдается в форме ядра ревербератора. Если в аксиоматической модели волна вращается вокруг отрезка, то в динамических моделях ядро имеет форму окружности или близкую к ней. Круглая форма ядра обнаруживалась практически во всех динамических моделях возбудимых сред. Это бросающееся в глаза отличие до

### Свойства ревербератора

Модель Винера — Ро- зенблюта	Модель типа Ван-дер- Поля
Возникает на неоднородностях среды из разрыва волны	
Вращается вдоль отрезка	Вращается вдоль окружности
Период равен рефрактерности	Период в 1,5—2 раза больше рефрактерности
Нельзя синхронизировать	Можно синхронизировать

последнего времени считалось принципиальным дефектом описания вихрей в винеровских аксиоматических моделях. Однако недавно было обнаружено, что при значительном увеличении степени жесткости дифференциальных уравнений ядро все более вытягивается и приближается к линейному виду, а вращение волны становится нестационарным (подробнее в конце параграфа).

Расскажем сейчас, как выглядит ревербератор в не слишком жестких динамических моделях.

Из-за диффузионного члена в уравнениях область, разделяющая участки с противоположными направлениями дви-

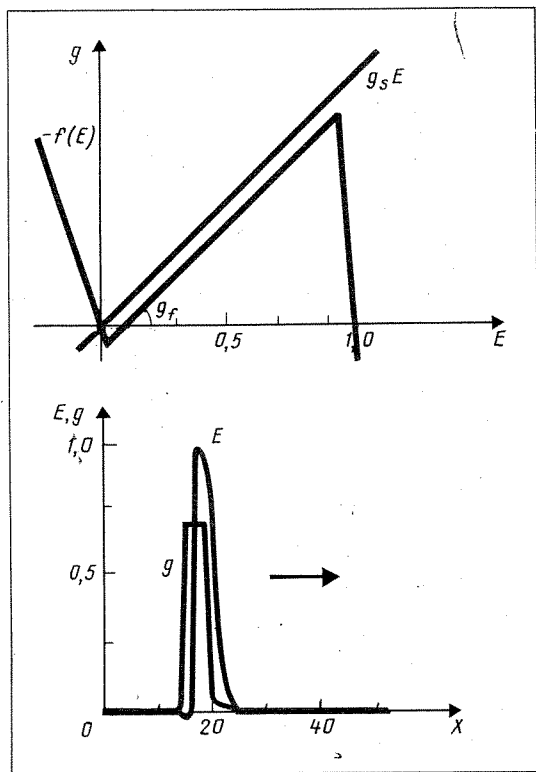


Рис. 3. 6. Фазовый портрет и импульс в кусочно-линейной модели, использовавшейся при расчетах на ЭВМ. Стрелка показывает направление распространения импульса

жения волны, не может быть меньше, чем диффузионная длина  $l_d = \sqrt{Dt}$ , где  $t$  — длительность переднего фронта импульса, а  $D$  — коэффициент диффузии. Для систем с не слишком малой релаксационностью (жесткостью) размер ядра ревербератора оказывается порядка диффузионной длины:

$$r_{\text{ядра}} \sim l_d = \sqrt{Dt}. \quad (3.13)$$

Такой режим вращения ревербератора называют нормальным (рис. 3.8, а). Однако при малой релаксационности размер ядра ревербератора может значительно превышать диффузионную длину. Такое ядро называют аномальным (рис. 3.8, б).

В обоих случаях по мере приближения к центру ядра амплитуда волны падает (рис. 3.8, в, г) и в центре находится сингулярная точка (как минимум одна), в которой вообще не происходит колеба-

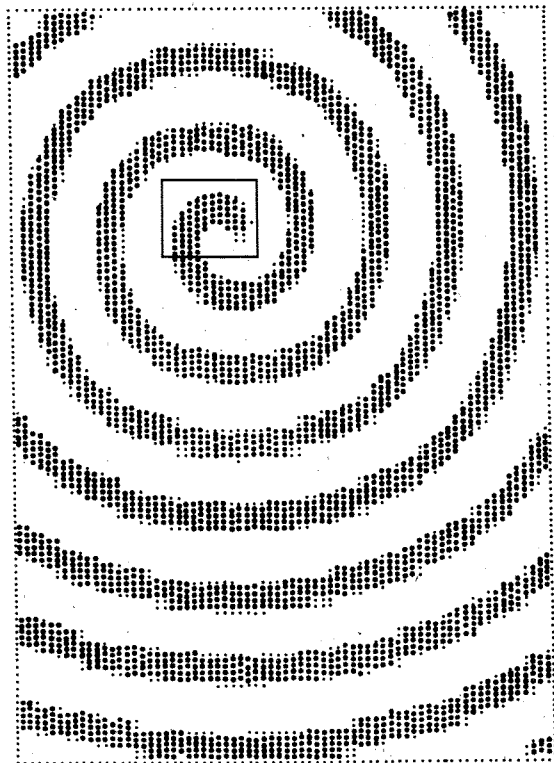


Рис. 3. 7. Общий вид ревербератора в модели типа Ван-дер-Поля при большом и малом (в рамке) размере среды

ний. Это легко следует из простых топологических рассуждений. Решение уравнений (3.9), описывающее стационарно вращающийся ревербератор, можно записать в виде

$$E(r, \varphi - \omega t), \quad (3.14)$$

где  $\omega$  — частота вращения ревербератора. Каждой точке возбудимой среды можно приписать фазу  $\varphi$ . Если зафиксировать время и обойти вокруг ядра спиральной волны по замкнутому контуру, то суммарное изменение фазы будет равно  $2\pi$ . Причем этот результат не зависит от радиуса контура обхода.

Из топологии известно, что в такой ситуации внутри контура должна существовать сингулярная точка, где нельзя определить значение фазы. Здесь — это центр ядра. В центре ядра ревербератора потенциал  $E$  в формуле (3.14) не будет зависеть от  $t$ , а значит, в этой точке зна-

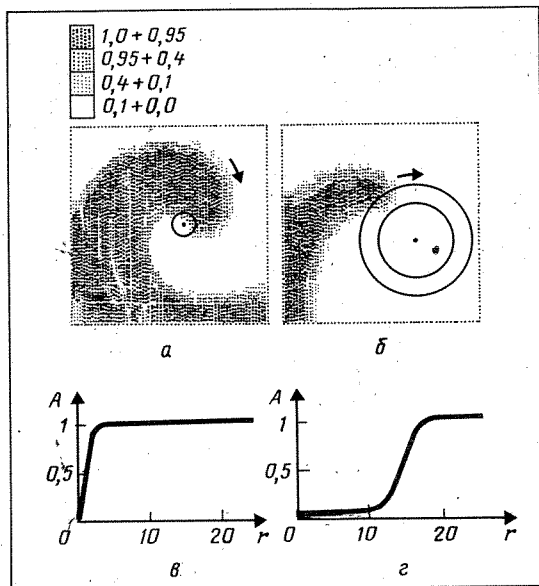


Рис. 3. 8. Нормальный (а) и аномальный (б) режимы вращения ревербератора;  $v$  и  $z$  — соответствующие зависимости амплитуды импульса ( $A$ ) от расстояния до центра вращения ( $r$ ) для этих режимов. Направление вращения показано стрелкой. Для нормального режима  $g_1=0,9$ , для аномального  $g=0,77$

чение  $E$  постоянно и амплитуда импульса возбуждения равна 0. Отсюда следует, что по мере приближения к центру вращения амплитуда импульса возбуждения должна уменьшаться и стремиться к 0, что действительно наблюдается в численном эксперименте (рис. 3.8,  $v, z$ ). При этом для нормального ревербератора амплитуда обращается в нуль только в одной точке (рис. 3.8,  $v$ ), а для аномального существует целая область вблизи центра вращения, где амплитуда волны возбуждения равна нулю (рис. 3.8,  $z$ ).

Рассмотрим причины, приводящие к возникновению аномального ревербератора. В релаксационном случае (рис. 3.9), как и в винеровской модели, разрыв волны возбуждения сразу начнет закручиваться с радиусом  $r \sim l_d$ , что и приведет к возникновению ревербератора. При малой же релаксационности разорванная волна вместо того, чтобы скручиваться в спираль, начинает уменьшаться в длине и может вообще исчезнуть на границе возбудимой среды (рис. 3.10).

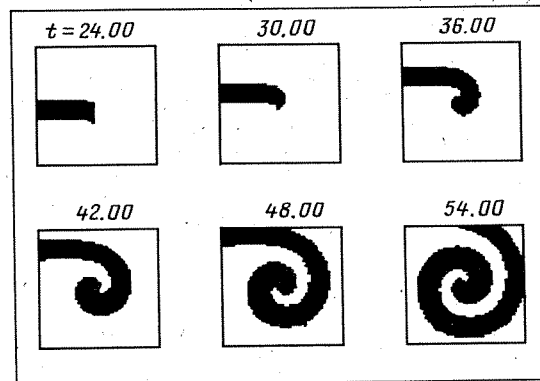


Рис. 3. 9. Образование ревербератора из разрыва фронта в релаксационном случае ( $g=1,0$ ). Показаны последовательные положения волны возбуждения ( $E>0$ )

При несколько большей степени релаксационности разорванная волна не сокращается по длине и даже закручивается, но с очень большим радиусом кривизны  $r \gg l_d$ .

Строгой математической теории этих явлений еще не существует, однако физический механизм ясен — укорочение волны (рис. 3.10) или ее закручивание по очень большому радиусу связано с явлением критической кривизны в возбудимых средах. А именно скорость волны возбуждения с ростом кривизны фронта уменьшается и существует критическое значение кривизны, такое, что волна с фронтом, имеющим кривизну, больше критической, вообще не может распространяться. Это явление — одно из фундаментальных свойств возбудимых сред. Оно имеет место уже в простейших возбудимых средах, не восстанавливающих свои свойства после прохождения волны возбуждения и описываемых одним дифференциальным уравнением, например для фронта пламени. В этом случае легко получить формулу зависимости скорости фронта от его кривизны. Рассмотрим распространение кругового фронта в двухмерной среде, описываемой уравнением

$$\frac{\partial E}{\partial t} = D\Delta_2 E + f(E). \quad (3.15)$$

Запишем (3.15) в полярной системе координат ( $\rho, \varphi$ ):

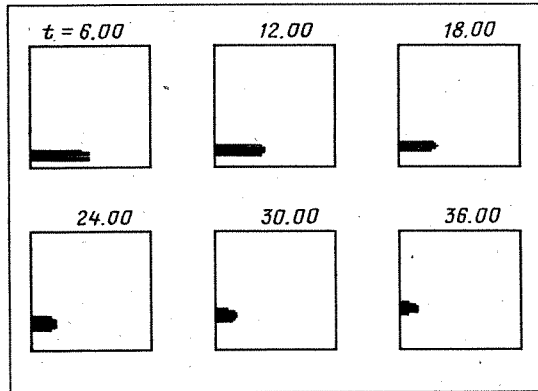


Рис. 8. 10. Последовательные положения разрыва фронта волны возбуждения в случае слабой релаксационности ( $g_f=0,68$ ). При  $t>40$  за счет укорочения волна гибнет на границе возбудимой среды

$$\frac{\partial E}{\partial t} = D \frac{\partial^2 E}{\partial q^2} + \frac{D}{q} \frac{\partial^2 E}{\partial q^2} + f(E). \quad (3.16)$$

При записи (3.16) учтено, что в силу круговой симметрии задачи  $\frac{\partial E}{\partial \varphi} \equiv 0$ . Задача (3.16) отличается от одномерного аналога задачи (3.15)

$$\frac{\partial E}{\partial t} = D \frac{\partial^2 E}{\partial x^2} + f(E) \quad (3.17)$$

только дополнительным членом  $\frac{D}{q} \frac{\partial E}{\partial q}$ . Заметим, что уравнение

$$\frac{\partial E}{\partial t} = D \frac{\partial^2 E}{\partial x^2} - c \frac{\partial E}{\partial x} + f(E) \quad (3.18)$$

есть просто уравнение (3.17), записанное в движущейся со скоростью  $c$  системе координат. Обозначим через  $v_0$  скорость распространения импульса в уравнении (3.17), или, что то же самое, скорость распространения плоского фронта в двухмерной задаче (3.15), тогда скорость распространения кругового фронта, как видно из сравнения уравнений (3.16) и (3.18), задается формулой

$$v = v_0 - \frac{D}{q}, \quad (3.19)$$

справедливой для достаточно больших радиусов  $q$ . Если от радиусов перейти к

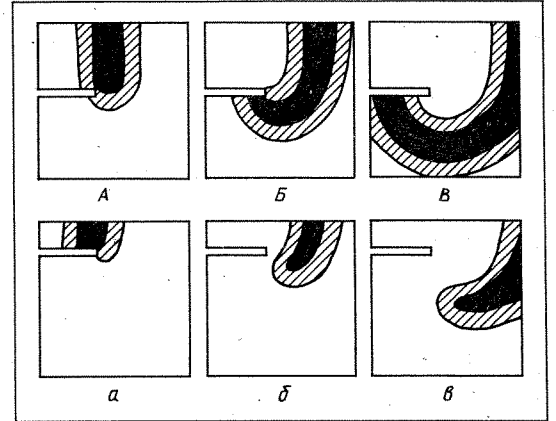


Рис. 3. 11. Огибание препятствия волной возбуждения в релаксационной (вверху) и слаборелаксационной (внизу  $g_f=0,76$ ) средах. Показаны последовательные положения волны через равные промежутки времени. Темные области соответствуют значению потенциала  $E \geq 0,95$ , заштрихованные —  $0 \leq E < 0,95$

кривизне фронта ( $k$ ), то получим формулу

$$v = v_0 - Dk, \quad (3.20)$$

справедливую для достаточно малых значений кривизны  $k$ . Из формулы (3.20) следует, что по мере увеличения кривизны фронта скорость его перемещения уменьшается и существует критическое значение кривизны

$$k_{\text{крит.}} = v_0/D, \quad (3.21)$$

при котором эта скорость обращается в ноль, а при больших значениях кривизны фронта ( $k > k_{\text{крит.}}$ ) скорость  $v$  меняет знак, и возбужденная область вместо того, чтобы расширяться, может только сокращаться в размерах. Именно это и наблюдается на рис. 3.10.

Явление критической кривизны принадлежит к большому классу критических явлений, изучаемых в физике, и во многом напоминает их. Так, для конденсации необходимо, чтобы в среде возникли частицы с размером большим, чем критический; в случае некоторых химических реакций (особенно экзотермических) необходимо, чтобы реакция началась в объеме, превышающем некоторое критическое значение, и т. д.

Явление критической кривизны может приводить к новым механизмам разрыва

волны и возникновению ревербератора (рис. 3.11). На рис. 3.11, А, Б, В показано огибание препятствия волной в обычных случаях — аксиоматических моделях или в динамических моделях с не слишком малым значением релаксационности. Волна все время отслеживает форму препятствия, и разрыва волны не образуется. На рис. 3.11, а, б, в при слабой релаксационности волна отрывается от края препятствия, и образуется разрыв. Его возникновение также связано с тем, что в слабoreлаксационном случае, показанном на рис. 3.11, а, б, в, значение критической кривизны  $k_{\text{крит}}$  столь велико, что движение (разворот с малым радиусом кривизны), показанное на рис. 3.11, А, Б, В, становится невозможным. Из этого разрыва, как и естественно ожидать, возникает ревербератор (рис. 3.12). Любопытно, что в численном эксперименте ревербератор имел конечное время жизни и погиб, сделав два оборота.

Важнейшей характеристикой ревербератора является его период. В аксиоматической модели период ревербератора равен рефрактерности среды, т. е. имеет минимально возможное значение. В моделях типа Ван-дер-Поля период ревербератора всегда больше рефрактерности. Период можно оценить по формуле

$$T = l/v, \quad (3.22)$$

где  $l$  — периметр ядра, а  $v$  — скорость движения волны возбуждения вблизи ядра. Видно, что для аномального ядра период должен быть значительно больше, чем в случае нормального. В численном эксперименте удалось наблюдать эти различия в периодах в 5—10 раз, но не вызывает сомнений, что различия могут быть сколь угодно большими.

Период нормального ревербератора, как правило, в 1,5—2 раза больше рефрактерности среды. Эти отклонения от аксиоматических моделей связаны с уже упоминавшимся явлением критической кривизны, которое даже в случае нормального ревербератора оказывается существенным. Период ревербератора, естественно, зависит от параметров модели. На рис. 3.13 показана зависимость периода ревербератора от параметра  $g_f$  (см. уравнения (3.9) и рис. 3.6). Зависимость имеет U-образный вид, т. е. возрастает как при малых, так и при боль-

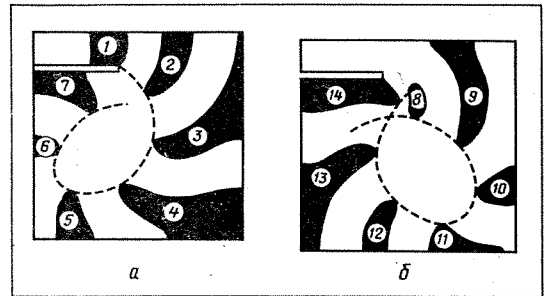


Рис. 3.12. Образование ревербератора при огибании препятствия:

а — первый оборот; б — второй оборот (показаны последовательные положения через  $\Delta t = 13$ ,  $g_f = 0,76$ )

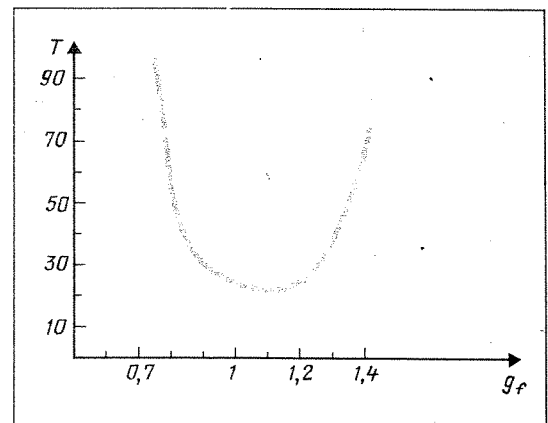


Рис. 3.13. Зависимость периода ревербератора  $T$  от проводимости быстрого входящего тока  $g_f$ , рассчитанная на ЭВМ

ших значениях параметров. Этот факт оказывается существенным для понимания способов воздействия на ревербераторы в сердечной ткани (см. главу IV).

Механизм возникновения ревербератора, предсказанный в аксиоматических моделях (на неоднородностях среды) (см. рис. 2.4), подтвердился как в случае моделей типа Ван-дер-Поля, так и в эксперименте на сердце.

Любопытно отметить, что предсказание аксиоматической моделью конечного времени жизни ревербератора в неоднородных средах не подтвердилось в динамических моделях. А именно оказалось, что в средах достаточно большого раз-



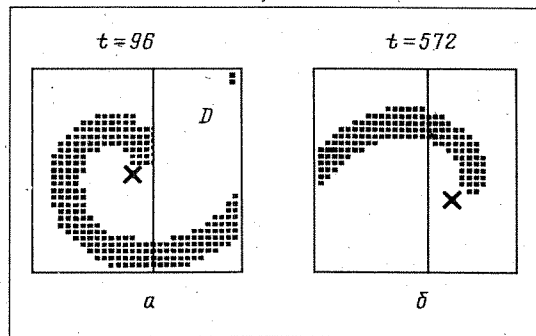


Рис. 3. 14. Смещение ревербератора в неоднородной среде. В области  $D$  период ревербератора  $T=50$ , вне ее  $T=20$ . Центр вращения обозначен крестиком

мера, описываемых уравнениями типа Ван-дер-Поля, ревербератор смещается в сторону участка с большей рефрактерностью (рис. 3.14), а дойдя до однородного участка среды, останавливается и может вращаться там неограниченно долго. С другой стороны, оказалось, что ревербераторы, возникающие в сердце, имеют конечное время жизни и, как правило, совершают небольшое число (3—10) оборотов. Это, по-видимому, связано с тем, что размеры сердца не велики по сравнению с длиной волны и происходящее на неоднородности смещение ревербератора выводит его на границу.

И в заключение параграфа остановимся на так называемых нестационарных режимах вращения ревербератора. Исследования, проведенные В. С. Зыковым, показали, что в случае увеличения релаксационности возбудимой среды ревербератор начинает двигаться по сложной кривой, все более приближающейся к траектории вращения ревербератора в аксиоматической модели (рис. 3.15). Таким образом, аксиоматические модели описывают процессы в очень сильно релаксационных динамических системах. Можно сказать, что в зависимости от релаксационности среды могут наблюдаться три различных режима вращения ревербератора: нестационарный (рис. 3.15), нормальный и аномальный (рис. 3.8).

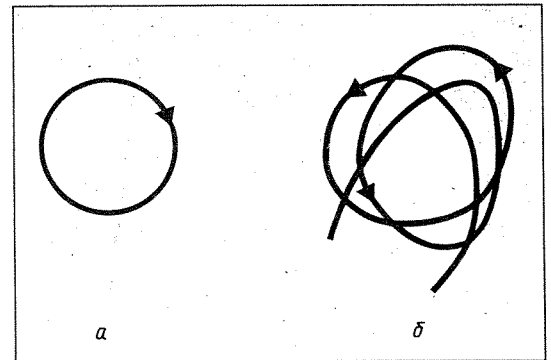


Рис. 3. 15. Траектория вращения ревербератора в модели типа Ван-дер-Поля в релаксационном (а) и сильнорелаксационном (б) случаях

### §3. Трехмерные источники автоволн

Многие важные автоволновые объекты существенно трехмерны (их размеры порядка или больше винеровской длины волны  $\lambda$ ), например химические активные среды в не слишком тонких слоях (для реакции Белоусова — Жаботинского  $\lambda \sim 1$  мм), большинство биологических возбудимых тканей. Если относительно тонкую ткань предсердий еще и можно рассматривать как двухмерную, то для толстой (несколько сантиметров) мышечной ткани желудочков это уже заведомо неверно (при развитии аритмий винеровская длина может оказываться даже меньше толщины ткани). Все это делает чрезвычайно интересным вопрос: какие новые автоволновые структуры могут появляться с введением третьего измерения?

В физике хорошо известны трехмерные вихри — цилиндрические, тороидальные (вихревые кольца). Большое число самых разнообразных трехмерных вихрей существует в гидродинамике, они возникают в задачах квантовой теории поля, в сверхпроводниках и в квантовых жидкостях. Типичный пример трехмерного гидродинамического вихря — вихревое кольцо, показанное на рис. 3.16. С течением времени вихревое кольцо движется как единое целое в направлении, параллельном оси симметрии тора, при этом его радиус (радиус тора) остается постоянным. Большую роль играют различ-

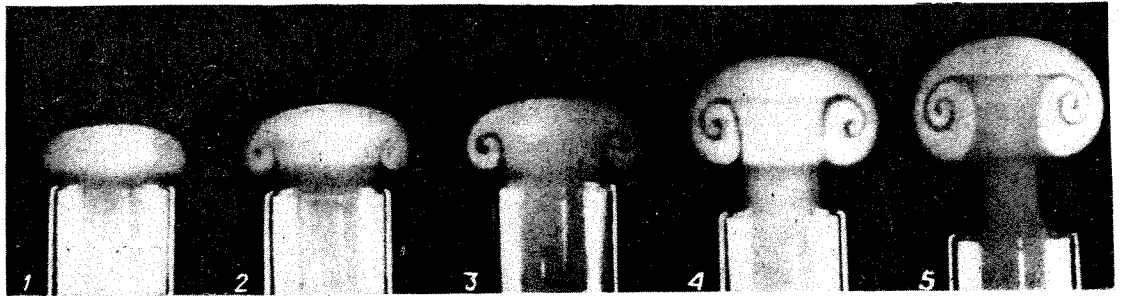


Рис. 3.16. Различные стадии развития вихревых колец, образованных в воде при эжектировании малых количеств подкрашенной жидкости (Дж. Окабэ и С. Иноуэ, 1960)

ные трехмерные вихри в метеорологии, например, стремительно пронесшиеся торнадо, механизм которых до сих пор окончательно не выяснен. В физике сверхпроводимости хорошо известны трехмерные вихри Абрикосова.

В возбудимых средах трехмерные вихри впервые экспериментально наблюдал американский ученый А. Уинфри в 1973 году. Им были зарегистрированы вихревые кольца в стопке пористой бумаги, пропитанной раствором, в котором протекала химическая реакция Белоусова — Жаботинского.

Рассмотрим типы вихрей в трехмерных активных средах. Простейшее обобщение ревербератора на трехмерный случай — это простой свиток. Его можно получить, если взять вращающуюся спиральную волну и продолжить ее вверх и вниз от плоскости вращения (рис. 3.17, а). В двухмерном случае спиральная волна вращается вокруг некоторой точки, в трехмерном центры вращения образуют линию — ось вращения, называемую нитью вихря. Если простой свиток скрутить вдоль вертикальной оси, то получится объект, называемый скрученным вихрем (твистом) (рис. 3.17, б). Кроме них, возможны простые и скрученные вихревые кольца (рис. 3.18), а также вихри, нить которых завязана узлом.

Топологическая классификация возможных типов трехмерных вихрей была разработана Уинфри и Строгацем. Ими показано, что существуют топологические ограничения на возможные типы вихрей, например, не бывает одиночного скрученного вихревого кольца, а заузленное вихревое кольцо может существовать, только если оно 3 раза скручено.

Поясним это. Если обойти скрученное вихревое кольцо по замкнутому контуру, лежащему внутри кольца, и вычислить суммарное изменение фазы, то, как и в случае ревербератора, получится  $2\pi$ . Это просто следствие скрученности вихревого кольца на  $360^\circ$ . Отсюда по теореме топологии следует, что внутри этого контура существует точка сингулярности фазы. Она есть центр вращения вихря, а так как мы рассматриваем трехмерную среду, то эта точка принадлежит к нити какого-то другого трехмерного вихря, проходящего через центр скрученного вихревого кольца. Топологически разрешенной конфигурацией в этом случае является пара скрученных вихревых колец, нити которых зацеплены.

Топологический анализ при всей его красоте не учитывает реальных волновых свойств возбудимых сред, а они также могут накладывать ограничения на возможные вихревые конфигурации. Кроме вопросов классификации, важно знать динамические свойства трехмерных вихрей, устойчивость и условия их возникновения в реальных возбудимых средах.

Рассмотрим условия возникновения простого вихревого кольца. Они станут понятными, если вспомнить условия возникновения простого двухмерного вихря — ревербератора (гл. II, рис. 2.4). Ревербератор возникал из разрыва фронта волны возбуждения. Аналогичным образом только из кольцевого разрыва волны возбуждения возникает и вихревое кольцо (рис. 3.19). Что касается остальных вопросов, то их изучение обязательно требует численного моделирования трехмерных вихрей

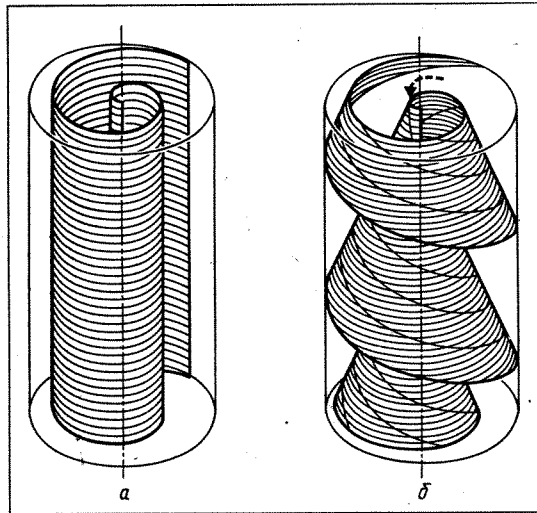


Рис. 3. 17. Простой (а) и скрученный (б) вихри в трехмерной возбудимой среде

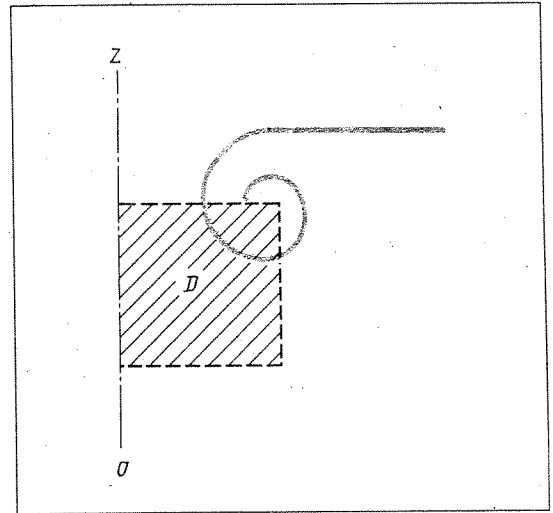


Рис. 3. 19. Возникновение вихревого кольца в неоднородной по рефрактерности трехмерной возбудимой среде.  $D$  — область с повышенной рефрактерностью, жирной линией изображена спиральная волна, возникшая на этой неоднородности, аналогично рис. 2. 4. Вращение этой двухмерной картины вокруг оси  $OZ$  дает вихревое кольцо

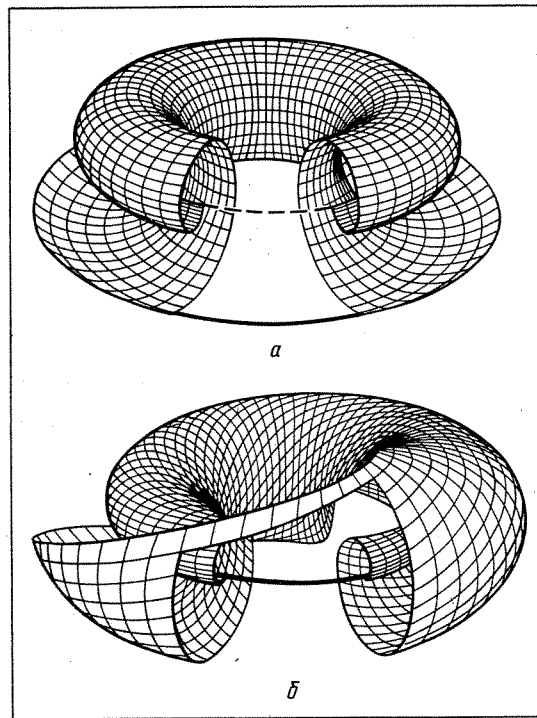


Рис. 3. 18. Простое (а) и скрученное (б) вихревые кольца (А. Т. Уинфри, 1984)

на ЭВМ (область применения аналитических методов пока очень ограничена). Однако при моделировании на ЭВМ

встречаются значительные трудности, связанные с большим объемом вычислений. Один из подходов к их преодолению — применение суперкомпьютеров. Отметим, однако, что даже использование суперкомпьютера американскими исследователями не дало возможности изучить численными методами трехмерные вихревые структуры в возбудимых средах.

Другой подход связан с учетом специфики структуры исследуемых уравнений (см. § 1). Он реально позволяет вести исследования трехмерных вихрей даже на ЭВМ средней мощности типа ЕС-1040. В дальнейшей части этой главы мы расскажем о полученных с помощью ЭВМ результатах. На рис. 3.20 показано вихревое кольцо, полученное А. В. Панфиловым в численном эксперименте, в модели типа Ван-дер-Поля. Оказалось, что вихревое кольцо обладает следующими динамическими свойствами: его вращение нестационарно, с течением времени происходит дрейф и сжатие нити вихревого кольца (рис. 3.20, б).

Дрейф нити вихревого кольца, как упоминалось, наблюдается и в гидро-

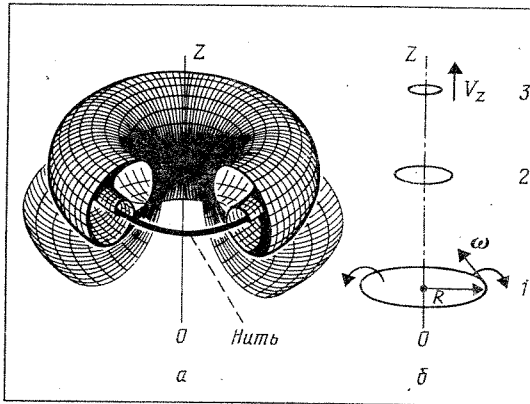


Рис. 3. 20. Вихревое кольцо в численном эксперименте в модели типа Ван-дер-Поля (А. В. Панфилов, А. М. Перцов, 1984)  
 а — общий вид; б — дрейф нити (цифрами показаны последовательные положения)

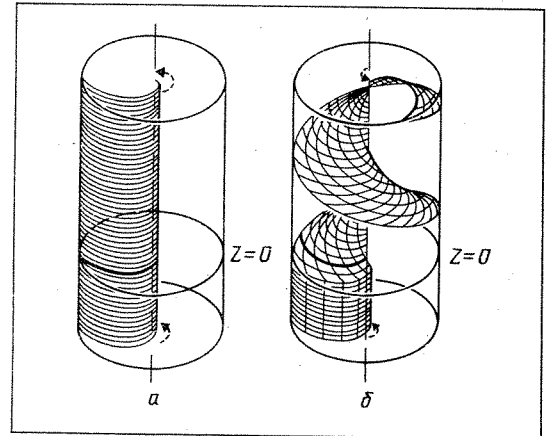


Рис. 3. 21. Возникновение скрученного вихря в неоднородной среде (А. В. Панфилов и др., 1984)  
 а — начальные условия; б — установившийся режим

динамике, причем там скорость этого дрейфа можно оценить по формуле

$$V = \frac{\kappa}{2\pi R} \ln \frac{R}{\epsilon}, \quad (3.23)$$

где  $\kappa$  — напряженность вихревого кольца,  $R$  — его радиус, а  $\epsilon$  — радиус сечения вихревого кольца. Из (3.23) видно, что в случае больших радиусов вихревого кольца скорость примерно обратно пропорциональна его радиусу. Аналогично для возбудимых сред с одинаковыми коэффициентами диффузии можно показать (см. конец параграфа), исходя из уравнений в частных производных, что скорость сжатия нити равна

$$v = -\frac{D}{R} \quad (3.24)$$

(для достаточно больших радиусов нити  $R$ ).

В случае неравных коэффициентов диффузии, как показывает численный эксперимент, обратно пропорциональная зависимость от радиуса нити сохраняется.

Процесс сжатия вихревого кольца приводит к его коллапсу, иначе говоря, этот вихрь имеет конечное время жизни. Из формулы (3.24) получаем

$$\tau_* = \frac{R_0^2}{2D}, \quad (3.25)$$

где  $R_0$  — начальный радиус нити. Для химической возбудимой среды  $D \sim$

$\sim 10^{-4}$  см<sup>2</sup>/с время жизни вихревого кольца с радиусом, например  $R_0=1$  см, оказывается очень большим — примерно  $10^4$  с. Для ткани сердца, где  $D \sim 0,1$  см<sup>2</sup>/с, эта формула дает  $\tau_* \approx 5$  с, что тоже очень много, так как за это время вихрь в сердце успеет сделать несколько десятков оборотов.

Скрученные вихри рис. 3.21 также удалось изучить в численном эксперименте. Они, как и вихревые кольца, могут возникать на неоднородностях возбудимой среды. Пусть возбудимая среда состоит из двух полупространств (рис. 3.21, а), причем в верхнем полупространстве ( $z > 0$ ) период вращения ревербератора ( $t_2$ ) больше, чем в нижнем ( $t_2 > t_1$ ). Тогда если задать начальные условия в виде простого свитка (рис. 3.21, а), то при  $z > 0$  (так как в верхнем полупространстве вихрь вращается медленнее) волна будет отставать по фазе от волны при  $z < 0$ , и в районе границы  $z=0$  вихрь начнет скручиваться. В дальнейшем скручивание распространяется только в верхнее полупространство и не распространяется в нижнее. В конце концов возникает вихрь, скрученный при  $z > 0$  и не скрученный при  $z < 0$ . Во всей возбудимой среде устанавливается единый период, равный  $t_1$ : период скрученного вихря оказывается меньше, чем простого.

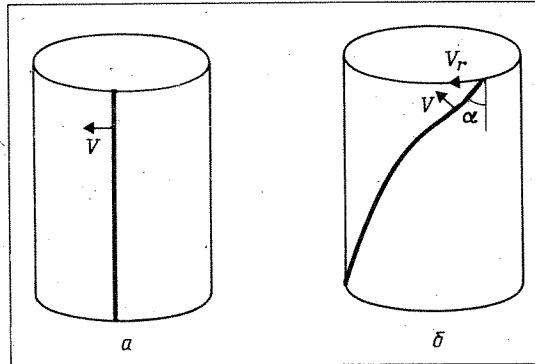


Рис. 3. 22. Простая (а) и скрученная (б) волны, вращающиеся по поверхности цилиндра радиуса  $R$ .  $V$  — нормальная скорость фронта;  $\alpha$  — угол скручивания

Этот результат представляется очень важным и интересным. Как говорилось выше, чем короче период волн источника в сердце, тем более опасную аритмию он вызывает. До последнего времени наиболее высокочастотным источником считался ревербератор. Данные, приведенные выше, показывают, что может существовать и более опасный для сердца источник — скрученный вихрь.

Поясним физический механизм укорочения периода волн при скручивании на следующем простом примере. Рассмотрим простую и скрученную волну, вращающуюся по поверхности полого цилиндра (рис. 3.22). Видно, что фазовая скорость  $v_r$  движения волны в горизонтальном направлении есть  $v_r = v / \cos \alpha$ . С ростом угла скручивания  $\alpha$  время оборота волны (период вихря  $T = 2\pi R / v_r$ ) уменьшается.

В заключение покажем, как можно аналитически исследовать феномен укорочения нити вихревого кольца в случае равных коэффициентов диффузии. Рассмотрим возбудимую среду, описываемую системой из уравнений в частных производных, в которых в отличие от системы (3.9) есть диффузия по всем компонентам, причем коэффициент диффузии  $D$  одинаков во всех уравнениях:

$$\frac{d\vec{E}}{dt} = D\Delta_3\vec{E} + \vec{f}(\vec{E}), \quad (3.26)$$

где  $\vec{E}$  есть  $N$ -мерный вектор, а  $\vec{f}(\vec{E})$  — нелинейная вектор-функция от  $\vec{E}$ . Запи-

шем трехмерный лапласиан системы (3.26) в цилиндрических координатах. Ось  $Oz$  направим вдоль оси тора (рис. 3.20), а в плоскости, перпендикулярной оси  $Oz$ , введем полярные координаты  $(\rho, \varphi)$ . Тогда для  $\Delta_3$  имеем:

$$\Delta_3 = \frac{d^2}{d\rho^2} + \frac{1}{\rho} \frac{d}{d\rho} + \frac{1}{\rho^2} \frac{d^2}{d\varphi^2} + \frac{d^2}{dz^2} \quad (3.27)$$

В силу цилиндрической симметрии задачи  $\frac{d^2}{d\varphi^2} \equiv 0$ . Поэтому в (3.27) будут входить производные только по двум переменным  $\rho$  и  $z$ . Таким образом, трехмерная задача сведена к двухмерной. Систему (3.26) можно переписать в виде

$$\frac{\partial \vec{E}}{\partial t} = D\Delta_2\vec{E} + \vec{f}(\vec{E}) + \frac{D}{\rho} \frac{\partial \vec{E}}{\partial \rho}, \quad (3.28)$$

где

$$\Delta_2 = \frac{\partial^2}{\partial \rho^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}.$$

Уравнение типа (3.28) часто применяют, например, в гидродинамике при описании диффузии или теплопроводности с учетом движения жидкости (член  $\frac{D}{\rho} \frac{\partial \vec{E}}{\partial \rho}$ ). В этом случае величина  $D/\rho$  задает скорость движения жидкости в радиальном направлении, а для возбудимых сред это скорость сжатия вихревого кольца. Точно проведенные оценки в случае нити большого радиуса (гораздо больше длины волны) позволяют установить, что скорость сжатия описывается формулой (3.24).

Из формулы (3.24) следует ряд неожиданных выводов. Прежде всего из (3.24) видно, что в случае равных коэффициентов диффузии существует только сжатие вихревого кольца, а вертикальный дрейф отсутствует.

Еще одним неожиданным результатом является то, что скорость сжатия не зависит от функции  $\vec{f}(\vec{E})$  и определяется только радиусом нити вихря. Численные расчеты подтвердили эти выводы (рис. 3.23), причем оказалось, что формула (3.24) верна не только в случае больших радиусов нити (гораздо больше длины волны), но и для радиусов порядка одной длины волны.

Для сред с разными коэффициентами диффузии скорость сжатия нити оказалась также обратно пропорциональна

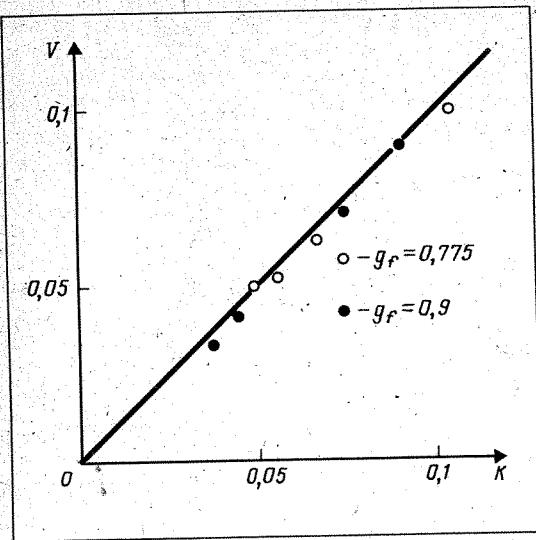


Рис. 3. 23. Зависимость скорости дрейфа от кривизны нити вихревого кольца в случае равных коэффициентов диффузии. Сплошная линия — оценка по формуле (3.24), точки — данные расчета на ЭВМ (А. В. Панфилов и др., 1986)

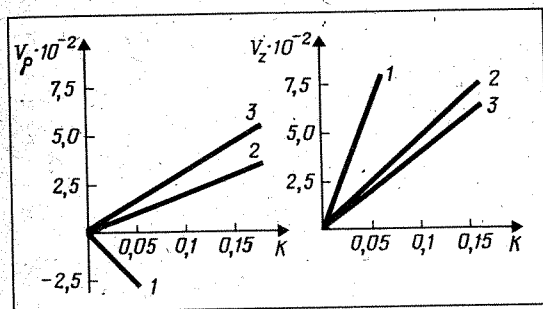


Рис. 3. 24. Зависимость скорости вертикального дрейфа  $V_z$  и скорости сжатия нити  $V_p$  от ее кривизны ( $K$ ) при различных значениях параметра  $g_f$ . (А. В. Панфилов, А. Н. Руденко, 1986): 1— $g_f=0,78$ ; 2— $g_f=0,9$ ; 3— $g_f=1,0$ . В случае 1 наблюдается расширение нити

радиусу, однако частные результаты, конечно, были другими. Численный расчет показал, что по мере уменьшения возбудимости описываемой функцией  $f(\vec{E})$  сжатие нити уменьшается и может даже сменить знак, приведя к расширению вихревого кольца. Скорость вертикального дрейфа при этом монотонно возрастает (рис. 3.24).

Заметим, что в случае различных ко-

эффициентов диффузии провести аналитические исследования сжатия и дрейфа вихревого кольца не удается. Более того, до сих пор не изучены механизмы, приводящие к этим явлениям.

#### ГЛАВА IV. ЭВОЛЮЦИЯ АВТОВОЛНОВЫХ ВИХРЕЙ В МИОКАРДЕ

Многие задачи теории автоволновых вихрей возникли в связи с их экспериментальными исследованиями в реальных активных средах самой разной природы: физических, химических и биологических. Однако наиболее интригующие результаты получены при изучении вихрей в тканях сердца. Интерес к ним объясняется просто: такие вихри вызывают многие опасные нарушения сердечной деятельности.

Известно, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний во всех развитых странах мира занимает первое место среди всех других причин. Исследования, проведенные Всемирной организацией здравоохранения в различных странах Европы, показали, что в 70 % случаев сердечная смерть наступает внезапно и наиболее часто от фибрилляции желудочков сердца. Прогноз возникновения фибрилляции, а также других нарушений сердечного ритма (аритмий) осложняется тем, что аритмии часто возникают почти без всяких предшествующих симптомов у практически здоровых людей. Например, обследование, проведенное в одном из районов Москвы, показало, что нарушения сердечного ритма наблюдались у 77 % мужчин в возрасте от 35 до 59 лет. Большинство из них не подозревали об этом и не считали себя больными.

Долгое время не удавалось проникнуть в тайну аритмий. Видимые причины нарушений ритма сердца и внезапной смерти часто не наблюдались даже при посмертном вскрытии: патологоанатомы не находили в сердце умершего каких-либо явных дефектов сердечной ткани (миокарда), которые можно было бы считать ответственными за нарушения нормальных сокращений сердечной мыш-

цы. Сегодня уже ясно, что они часто вызываются патологическими вихревыми режимами распространения волн возбуждения по миокарду. Реальная возможность приблизиться к пониманию механизмов зарождения и гибели таких волновых режимов в сердце появилась только в последние 10 лет; она связана в первую очередь с проникновением в исследовательскую практику современной вычислительной техники.

Электронно-вычислительные машины не только дали возможность исследовать сложные, со многими степенями свободы математические модели сердечных аритмий, но и обеспечили проведение совершенно новых, невозможных ранее экспериментальных работ.

Прочитав эту главу, читатель узнает о новейших результатах исследования деятельности сердца, полученных благодаря применению ЭВМ. Компьютеры позволили визуализировать волновые картины в сердце и увидеть, как реально выглядят процессы зарождения, размножения и гибели автоволновых вихрей, лежащие в основе опасных нарушений сердечного ритма, и указать на принципиальную возможность создания новых эффективных методов борьбы с ними.

### §1. Строение и работа сердца

Остановимся на тех особенностях функционирования сердца, которые важны для понимания изложенных ниже результатов. Сердце, как известно, состоит из четырех камер: две из них, левое и правое предсердия, — это предварительные насосные камеры; расположенные под ними и большие по размерам желудочки — основные насосные камеры (рис. 4.1). Сокращения сердца начинаются в предсердиях, а затем распространяются на желудочки. Запускает эти сокращения электрохимическая автоволна возбуждения, которая из синоатриального узла периодически распространяется по миокарду, от клетки к клетке. При прохождении этой автоволны изменяется электрический потенциал на мембранах сердечных клеток. Нормальная последовательность возбуждения сердца приведена в табл. 3.

Таблица 3

Нормальная последовательность возбуждения отделов сердца	Скорость проведения, м/с
Синоатриальный (синусовый) узел	
Предсердия	до $1 \div 1,2$
Атриовентрикулярный узел	$0,02 \div 0,05$
Общий ствол пучка Гиса	$1,2 \div 2$
Ножки пучка Гиса	$2 \div 4$
Волокна Пуркинье	$2 \div 4$
Желудочки	$0,3 \div 1$

На рис. 4.2 дано условное изображение клетки сердца в невозбужденном состоянии. Внутренняя часть клетки заряжена отрицательно, ближайшее ее окружение, отделенное от клетки мембраной, несет положительный заряд, так что разность потенциалов ( $E$ ) между обеими сторонами клеточной мембраны составляет порядка 90 мВ. Возникновение этой разности потенциалов связано с различным ионным составом внутри- и внеклеточной сред. Во внутриклеточной среде концентрация ионов калия  $K^+$ , например, в 40 раз больше, а ионов натрия  $Na^+$  примерно в 10 раз меньше, чем во внеклеточной среде. В покое мембрана хорошо проницаема для ионов  $K^+$  и слабо проницаема для ионов  $Na^+$ . Поэтому ионы  $K^+$  диффундируют из клетки, вынося с собой положительный заряд, и внутренность клетки заряжается относительно внеклеточной среды отрицательно. Когда потенциал достигает примерно 90 мВ, выходящий поток ионов  $K^+$  становится равным входящему потоку ионов  $Na^+$ , и устанавливается равновесное состояние. Возникшая разность потенциалов называется потенциалом покоя мембраны. Внешний ток в зависимости от его направления может сместить мембранную разность потенциалов  $E$  к нулю (деполяризовать мембрану) или увеличить по абсолютной величине (гиперполяризовать ее). Если деполяризация достигает порогового значения (около  $-75$  мВ), клетка возбуждается: мембранный потенциал при этом продолжает возрастать, даже когда внешний деполяризующий импульс исчезает, возникает потенциал действия (рис. 4.3). Передний фронт потенциала действия обусловлен движением ионов

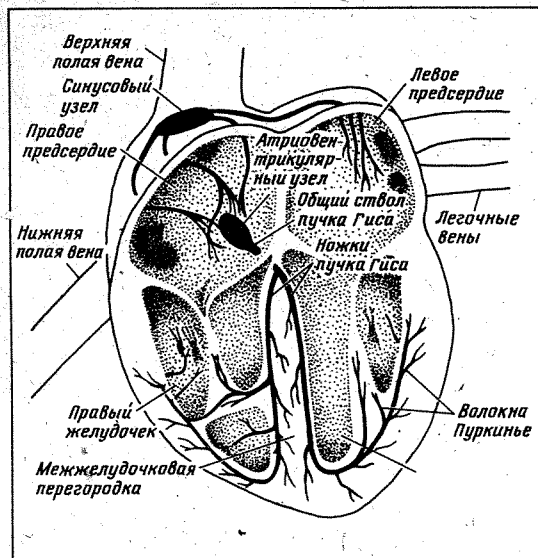


Рис. 4. 1. Сердечные сокращения синхронизируются электрическими импульсами, испускаемыми синусовым узлом, расположенным в предсердиях. От предсердий волна электрической активности доходит до атриовентрикулярного узла, а от него быстро достигает мышечной ткани желудочков по специализированным проводящим волокнам Пуркинье.

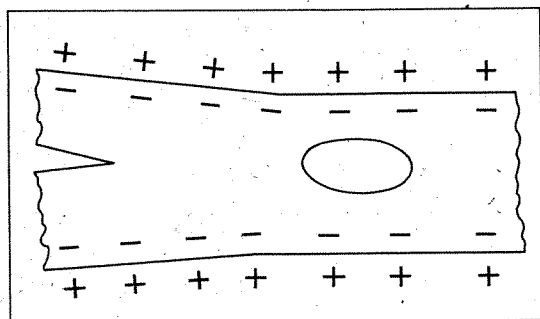


Рис. 4. 2. Невозбужденная клетка сердечной мышцы

натрия клетки через специальные каналы в мембране, которые открываются в тот момент, когда  $E$  достигает порогового значения. При возвращении мембранной разности потенциалов к исходной величине (реполяризация), кроме выходящих из клетки токов ионов калия, большую роль начинают играть токи ионов кальция, входящие в клетку. Потенциалы действия в разных отде-

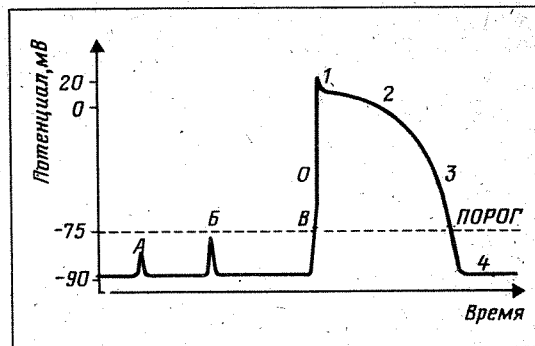


Рис. 4. 3. Инициация потенциала действия при достижении деполяризации клеточной мембраны порогового значения. Малые деполяризующие импульсы (А и В), не достигающие порога (пунктирная линия), не способны инициировать потенциал действия. Когда поляризация достигает порога (точка В), «вспыхивает» потенциал действия. 0,1,2,3,4 — фазы потенциала действия

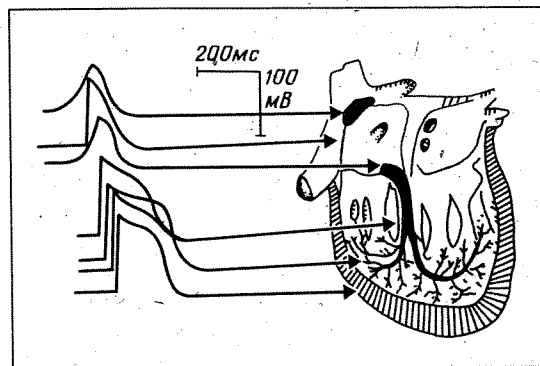


Рис. 4. 4. Потенциал действия в различных отделах сердца человека

лах сердца, вообще говоря, имеют разные временные характеристики и выглядят по-разному (рис. 4.4). Во многих случаях период реполяризации на два порядка превышает время скачка потенциала в моменты возбуждения, т. е. абсолютное большинство миокардиальных клеток являются сильно релаксационными системами, что и позволило при математическом описании эффективно вводить малые параметры (см. гл. III). Все виды сердечных клеток абсолютно невосприимчивы к внешней электрической стимуляции сразу после начала возбуждения. Это их свойство называет-



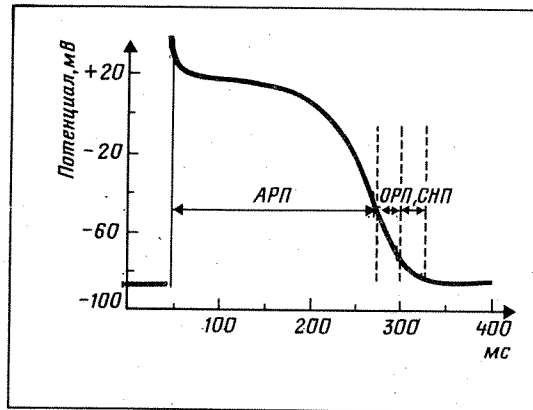


Рис. 4. 5. Возбудимость миокарда во время потенциала действия. Абсолютный рефрактерный период (АРП), — это время, когда никакая внешняя стимуляция не способна инициировать распространяющийся потенциал действия. Относительный рефрактерный период (ОРП) — временной интервал, в течение которого потенциал действия может быть инициирован внешним стимулом с амплитудой, превышающей амплитуду стимула, необходимого для инициации потенциала действия в покое миокарде. Вслед за ОРП следует супернормальный период (СНП), когда потенциал действия может вызываться внешним импульсом значительно меньшей амплитуды, чем тогда, когда сердечная ткань находится в состоянии покоя

ся рефрактерностью. Абсолютный рефрактерный период охватывает временной интервал от фазы 0 до фазы 3 (рис. 4.5). В результате вслед за передним фронтом волны возбуждения, распространяющейся по сердцу, тянется рефрактерный «хвост», длина которого варьируется в зависимости от скорости волны и вида потенциала действия.

Электрический потенциал, создаваемый автоволной возбуждения на поверхности тела, регистрируется на электрокардиограмме (ЭКГ). На рис. 4.6 изображена типичная нормальная ЭКГ человека в одном из ее стандартных отведений. Зубец *P* соответствует возбуждению предсердий, зубец *R* — началу возбуждения желудочков, зубец *T* — окончанию возбуждения желудочков сердца. Сокращения различных участков сердца обычно хорошо синхронизованы между собой. Эта синхронность обеспечивается за счет нормального последовательного распространения автоволны возбуждения по сердечной ткани (такого, например, как на рис. 4.7).

Скорость прохождения волны возбуждения (скорость проведения) по здоровому сердцу составляет  $0,02 \div 4$  м/с (см. табл. 3). Резкое падение скорости проведения при повреждениях миокарда может приводить к нарушениям сердечного ритма. При этом вместо нормального распространения автоволны (показанного на рис. 4.7) могут возникать необычные режимы распространения, которые нарушают синхронность сердечных сокращений. Именно эти аномальные режимы распространения волн очень интересны для математического изучения, представляя собой один из показательных и весьма нетривиальных примеров возникновения типично пространственных неустойчивостей в распределенных системах, относящихся к задачам теории самоорганизации.

Нарушение синхронности сердечных сокращений из-за возникновения неустойчивостей ведет к прекращению перекачки крови сердцем и внезапной сердечной смерти. Термин «внезапная сердечная смерть» был предложен в 1887 году Дж. Мак-Вильямом из Абердинского университета, но сам феномен был известен задолго до этого. Мак-Вильям заметил, что в некоторых случаях внезапной сердечной смерти сердце не просто останавливается, но перед этим некоторое время бурно и беспорядочно подергивается. В XIX веке это явление называли *delirium cordis*, или «сумасшествие сердца». Современный термин «фибрилляция» был введен в 1970 году. Фибрилляция и другие типы аритмии легко распознаются на электрокардиограмме по изменению временных интервалов между зубцами и формы самих зубцов (рис. 4.8). Если фибрилляция желудочков сердца продолжается дольше 3—5 мин, смерть практически неизбежна. Сделав несколько конвульсивных вдохов, человек перестает дышать, кожа его из-за недостатка кислорода синее, остановка дыхания иногда сопровождается судорогами.

Аритмия наблюдается не только у человека. Ее научились моделировать и на сердцах животных. Для этого на сердце подают от электрического стимулятора подряд два импульса. Если временной интервал между этими импульсами (*T*) существенно превышает

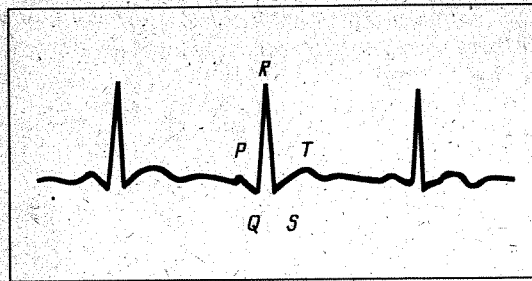


Рис. 4.6. Типичная электрокардиограмма (ЭКГ) — запись изменений электрического потенциала на поверхности тела человека во время распространения волны возбуждения по сердцу (по И.Ф. Игнатъевой, 1982)

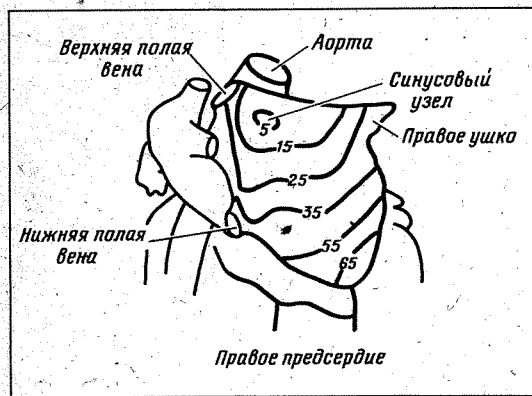


Рис. 4.7. Распространение автоволны возбуждения по правому предсердию. Показаны последовательные положения фронта волны, цифрами указано время, мс

период рефрактерности ( $R$ ), то в сердце, как и следовало ожидать, возникают два распространяющихся потенциала действия (при  $T=281$  мс для сердца лягушки и  $T=142$  мс для сердца кошки, см. рис. 4.9). Если интервал  $T$  оказывается существенно меньше времени рефрактерности, то по миокарду распространяется только один потенциал действия (на рис. 4.9 этому случаю соответствуют  $T=171$  мс для сердца лягушки и  $T=101$  мс для сердца кошки). Аритмия возникает, если  $T$  мало отличается от  $R$ . Этот узкий временной интервал носит название «зона уязвимости» (на рис. 4.9 зона уязвимости лежит в пределах от  $T=227$  до  $T=257$  мс для

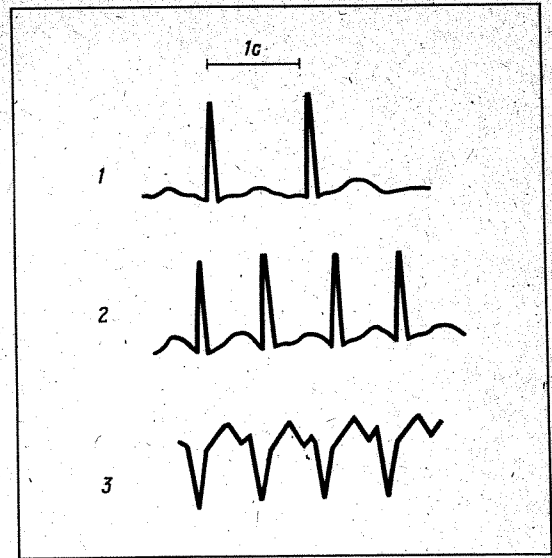


Рис. 4.8 Некоторые аритмии сердца: 1 — нормальный ритм; 2 — предсердная тахикардия; 3 — желудочковая тахикардия (по П.Д. Стерки, 1981)

миокарда лягушки и от  $T=108$  до  $T=130$  мс для миокарда кошки).

Зона уязвимости при болезнях сердца оказывается много шире, чем в здоровом миокарде. Однако описанным выше способом аритмия может быть вызвана не только в больных сердцах, но и в совершенно здоровых. В 1914 году изучение эффектов уязвимости стоило жизни одному из первых исследователей этого явления, Джорджу Ральфу Майнсу, который в качестве экспериментального объекта выбрал наиболее доступный — свое собственное сердце.

При экспериментальном моделировании фибрилляции на сердцах животных было выяснено важное обстоятельство, а именно, воздействия, увеличивающие неоднородность ткани, облегчают возникновение фибрилляции. В частности, оказалось, что в сравнительно однородной предсердной ткани собак фибрилляция возникает реже и длится меньше, чем в более неоднородном желудочковом миокарде.

Между физиологами нет согласия относительно механизма фибрилляции. Изучение мембран одиночных клеток дало много информации о механизмах

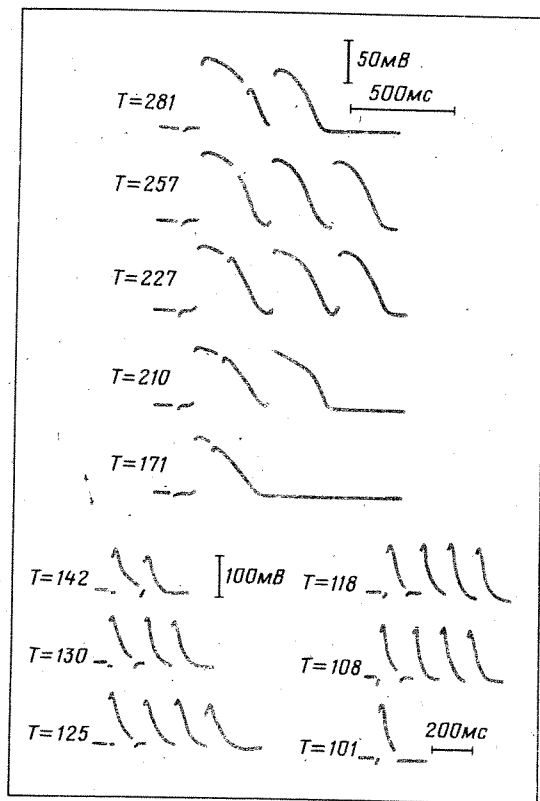


Рис. 4. 9. Феномен уязвимости в миокарде лягушки (вверху) и кошки (внизу).  $T$  — интервал между первым и вторым возбуждающими импульсами, мс (Н. И. Кукушкин, М. Е. Саксон, 1971)

возникновения и передачи импульсов возбуждения. Работа с одиночными клетками, однако, явилась недостаточной для понимания фибрилляции, так как фибрилляция — это нарушение упорядоченности сердечных сокращений, а не функций отдельных клеток.

Фактический материал, относящийся к сердечным ритмам, необычайно богат. Однако долгое время уровень понимания волновых механизмов аритмий оставался примитивным, не выходящим далеко за рамки примера, рассмотренного в начале главы II, — вращения волны вокруг препятствия. Основным результатом математического анализа автоволновых источников явилось создание новых понятий и представлений, которые позволили ставить принципиально новые вопросы перед экспериментаторами.

## §2. Экспериментальные исследования вихревых структур в миокарде

Сопоставим результаты исследований математических моделей сердечных аритмий с накопившимися за многие десятилетия экспериментальными данными.

Известно несколько механизмов нарушения сердечного ритма. Условно их можно разделить на два класса: 1) аритмии, вызванные локальными нарушениями электрической активности миокарда, и 2) аритмии, связанные с аномалиями распространения волны активации сердца.

Первый из этих механизмов часто проявляется в виде нарушений периодичности работы синоатриального узла, задающего частоту сокращений всего сердца. В результате сбивается нормальный ритм сердца, возникает аритмия. Иногда аритмия возникает в результате зарождения дополнительных (их еще называют фокальными) источников (рис. 4.10). Располагаясь вне синоатриального узла (например, в желудочке), они конкурируют с синоатриальным узлом. Оказывается, в случае если частота таких фокальных источников достаточно высока, они могут навязывать сердцу свой ритм. Волна возбуждения при этом распространяется по направлениям, «не предусмотренным» природой (например, от желудочков к предсердиям), синхронизация сокращений сердечной мышцы нарушается, что приводит к нарушениям кровообращения. Подобные аритмии часто вызывают потерю сознания.

Второй механизм нарушений ритма сердца связан не с появлением дополнительных источников, а с аномалиями прохождения импульсов. Такие аномалии часто возникают за счет местного подавления возбудимости и блокирования автоволны, запускающей сокращение сердечной мышцы. Иногда блокирование представляет непосредственную угрозу для жизни больных. Аритмии также часто вызываются циркуляцией возбуждения по миокарду (для обозначения такой циркуляции в специальной литературе принят термин «риэнтри», калька с английского reentry).

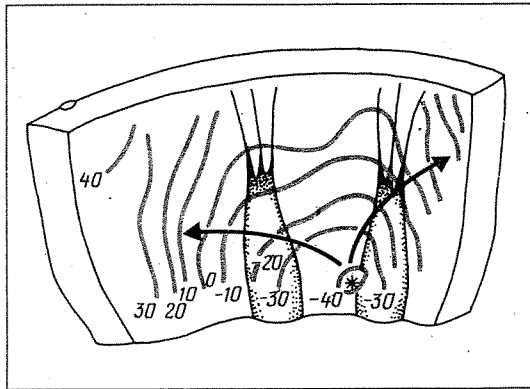


Рис. 4. 10. Распространение волны возбуждения, инициируемой фокальным источником аритмии, расположенным в левом желудочке сердца человека. Карта распространения волны строилась во время операции. Звездочкой обозначено положение источника. Числа вблизи волновых фронтов (изохрон) представляют собой моменты активации соответствующих областей миокарда (в миллисекундах). Карта получена Дж. М. Т. де Беккером с коллегами в 1983 г.

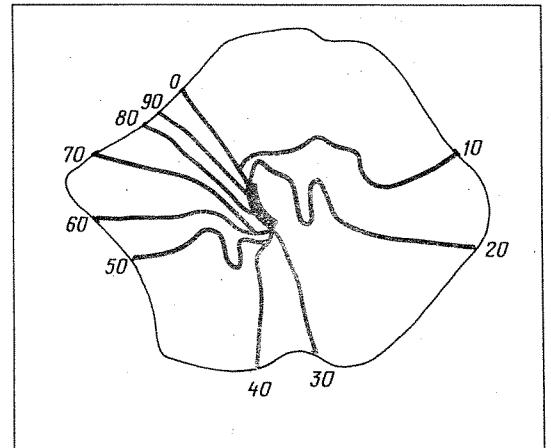


Рис. 4. 12. Ревербератор в предсердии кролика (М. А. Аллесси и др., 1973). Ядро ревербератора выделено жирной линией. Видно, что ревербератор вращается по часовой стрелке. Остальные обозначения те же, что на рис. 4. 11

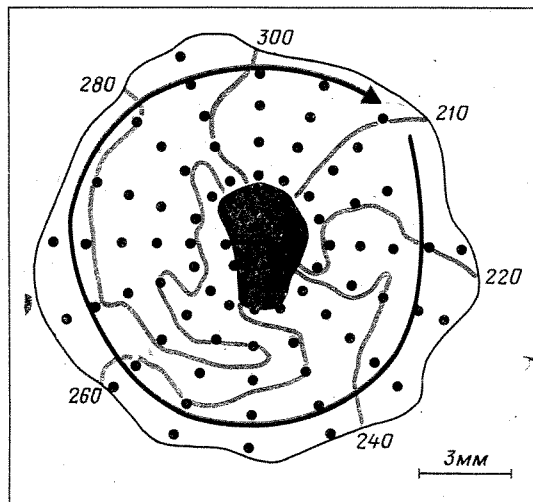


Рис. 4. 11. Циркуляция волны возбуждения вокруг искусственно созданного невозбудимого препятствия в предсердии кролика. Препятствие зачернено. Направление распространения волны обозначено стрелкой. Точки определяют места расположения регистрирующих электродов. Числами обозначены моменты возбуждения ткани, мс. Линии определяют последовательные положения фронта волны (А. Б. Медвинский, 1985)

ческих областей или анатомических препятствий (рис. 4.11) и 2) циркуляция в отсутствие препятствий (ревербераторы, или ведущие циклы). Карта вращения ревербератора приведена на рис. 4.12.

Первый тип циркуляции был обнаружен Т. Льюисом, Х. С. Фейлом и У. Д. Страундом при исследовании аритмий в сердце собаки. Используя электрические сигналы, зарегистрированные в различных точках миокарда, Т. Льюис и его коллеги в 1920 г. приблизительно определили путь, по которому проходила волна возбуждения во время предсердных аритмий. Оказалось, что волна придерживается мышечного кольца, граничащего с нижней и верхней полыми венами (рис. 4.13). Эти вены и явились в данном случае тем невозбудимым препятствием, вокруг которого циркулировал импульс. Период циркуляции составлял около 160 мс.

Скорость проведения ( $v$ ) сердечных импульсов вне синоатриального и атриоventрикулярного узлов составляет в среднем около  $0,5 \div 1$  м/с. Зная, что длительность рефрактерного периода  $R$  сердечной ткани обычно составляет  $150 \div 250$  мс, по формуле  $l \geq Rv$  легко определить минимальную длину пути, по которому может циркулировать волна во-

Различают два вида циркуляции волн: 1) вокруг невозбудимых патологи-

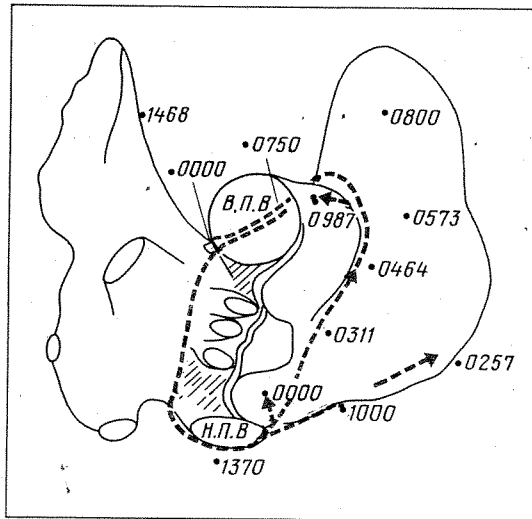


Рис. 4.13. Распространение возбуждения в предсердии собаки во время искусственно вызванного приступа аритмии. Времена активации (в долях секунды) обозначены числами. ВПВ и НПВ — верхняя и нижняя полые вены соответственно (Т. Льюис и др., 1920)

круг препятствий. Эта длина  $\lambda$  оказывается порядка  $7 \div 25$  см. Ясно, что столь длинные пути проведения не существуют в нормальном человеческом сердце. Однако, как показали эксперименты, повреждения миокарда могут вызывать значительное замедление автоволн. Например, если скорость волны падает до  $0,02$  м/с, то при длительности рефрактерного периода  $300$  мс длина пути циркуляции составляет всего лишь  $6$  мм. Препятствия с таким периметром действительно существуют.

Итак, вращение импульса вокруг невозбудимого препятствия в сердце возможно, если препятствие достаточно велико или если подавлено проведение возбуждения (уменьшена его скорость). Это позволяет объяснить, почему аритмии так редки в нормальном сердце и почти всегда связаны с нарушениями проведения в миокарде.

Второй тип циркуляции (в отсутствие анатомически выделенных невозбудимых препятствий), т. е. ревербераторы, был предугадан даже раньше, чем обнаружен в эксперименте. В частности, еще в  $1914$  году физиолог В. Э. Гэрри предположил на основе своих экспери-

ментов, что фибрилляция сердца вызывается циркуляцией волн возбуждения вокруг нескольких зон блокирования проведения, причем в отличие от анатомически выделенных невозбудимых препятствий такие зоны «возникают кратковременно и способны перемещаться». Но в экспериментах на сердце очень трудно обеспечить уверенность, что анатомические препятствия действительно отсутствуют — их роль могут играть любые повреждения, в том числе и временные. «Чистую» ситуацию может обеспечить лишь математическая модель. Первая такая модель была создана и исследована Н. Винером и А. Розенблютом. Однако они в своей широко известной работе  $1946$  года пришли к выводу, что циркуляция волны в отсутствие анатомических препятствий невозможна, а вывод Гэрри является ошибкой — в его экспериментах должны были быть какие-то анатомические препятствия.

Лишь в  $1965$  году биохимик И. С. Бахлаховский показал, что на модели Винера все-таки возможна циркуляция волны и без анатомических препятствий. Много позже стала известна работа математика О. Селфриджа, ученика Н. Винера, который пришел к этому же выводу еще в  $1948$  году.

Однако только к началу  $70$ -х годов развитие техники эксперимента позволило обнаружить ревербератор — вращение возбуждения по миокарду в отсутствие невозбудимого препятствия. С этой целью регистрировались электрические потенциалы в нескольких точках сердечной мышцы, что позволило сделать процесс распространения электрической волны зримым и доступным для исследования (подробнее об этом в § 3 этой главы). Такие эксперименты были начаты практически одновременно в США (Дж. Галлахер и др.), в Советском Союзе (Н. И. Кукушкин и др.), а также в Голландии. Голландский исследователь М. А. Аллесси и его коллеги Ф. И. М. Бонке и Ф. Дж. С. Схопман первыми построили карту распространения волн при рождении ревербератора в сердечной ткани. Положение волнового фронта изображалось в виде последовательности изохрон (см. рис. 4.12). Рис. 4.12 представляет собой первую карту активации миокарда,

полученную в результате регистрации электрической активности более чем в 100 точках предсердной ткани кролика. Эта карта наглядно демонстрирует циркуляцию волны возбуждения (по часовой стрелке с периодом 105 мс). По мере вращения внутренний конец каждой изохроны описывал нерегулярную петлю. — путь проведения — диаметром меньше 1 см (в данном случае — около 0,6 см). Таким образом, характерный размер миокарда, на котором может разместиться ревербератор, оказывается весьма малым.

Обратим внимание на то, что ревербератор в сердце вовсе не похож на спиральную волну, к которой мы успели привыкнуть, изучая вращение волн в теоретических моделях активных сред (ср. рис. 4.12 и 3.7). Причин тому две: 1) большая длина волны ревербератора в миокарде и 2) неоднородность и анизотропность миокарда. В результате в сердце мы можем наблюдать только кончик той спирали, которая возникает, например, в бесконечной активной среде. Он мало отличается от отрезка прямой (см. область, ограниченную прямоугольником на рис. 3.7). На карте вращения ревербератора в предсердии кролика (см. рис. 4.12) мы, однако, видим не отрезки прямых, а изломанные волновые фронты. Изломанность связана с тем, что миокард существенно неоднороден и анизотропен. В этом легко убедиться, рассматривая рис. 4.14, где приведена фотография участка левого предсердия кролика. Видны волокна, оболочки которых «создают» неоднородность ткани, а их ориентация — анизотропность. Кроме того, отдельные участки миокарда отличаются по возбудимости, что также приводит к изломам волновых фронтов. Все это обуславливает порой очень сложные короткоживущие волновые картины, которые зарождаются в сердце во время аритмий.

Один из самых опасных видов аритмий — фибрилляция желудочков сердца. Механизм фибрилляции долгое время казался загадочным. Возникало впечатление, что сложное нерегулярное распространение электрических волн возбуждения в сердце и хаотичность его сокращений во время фибрилляции связаны с несогласованной работой элементов сердечной ткани и возникновением хао-

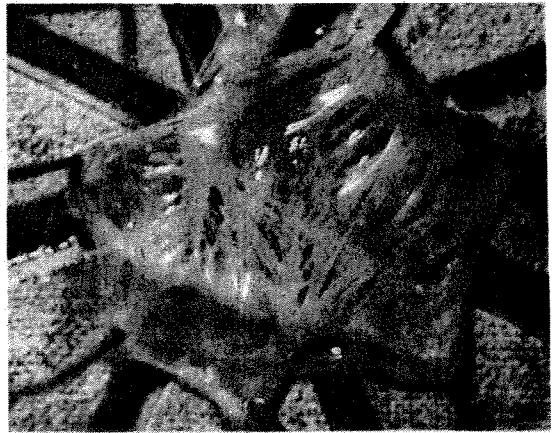


Рис. 4. 14. Изолированное предсердие кролика.

тических режимов. Такая гипотеза была проверена в компьютерном эксперименте американским кардиологом Г. К. Моу в 1964 году. Он на ЭВМ промоделировал возбудимую среду с характеристиками, значительно более сложными, чем в модели Винера — Розенблюта. Такая модель неплохо воспроизводила основные характерные свойства тканей сердца. А именно, предполагалось, что 1) период рефрактерности есть функция частоты следования волн; 2) за рефрактерным периодом следует период относительной рефрактерности, когда скорость прохождения импульса зависит от величины порога возбуждения; 3) период рефрактерности неодинаков для всей ткани. На модельной среде из шестиугольных элементов было обнаружено возникновение циркуляции автоволн в отсутствие анатомических препятствий (т. е. ревербераторов; рис. 4.15, а). В тех случаях, когда параметры были изменены так, что заданная случайным образом неоднородность среды возрастала, возникал турбулентный режим распространения автоволн; множественные волновые фронты при этом двигались случайным образом, периодические движения отсутствовали (рис. 4.15, б). Таким образом, фибрилляция сердца, по Г. К. Моу, является следствием турбулизации автоволновых картин в миокарде.

Эта работа была, по сути, первой компьютерной моделью фибрилляции.

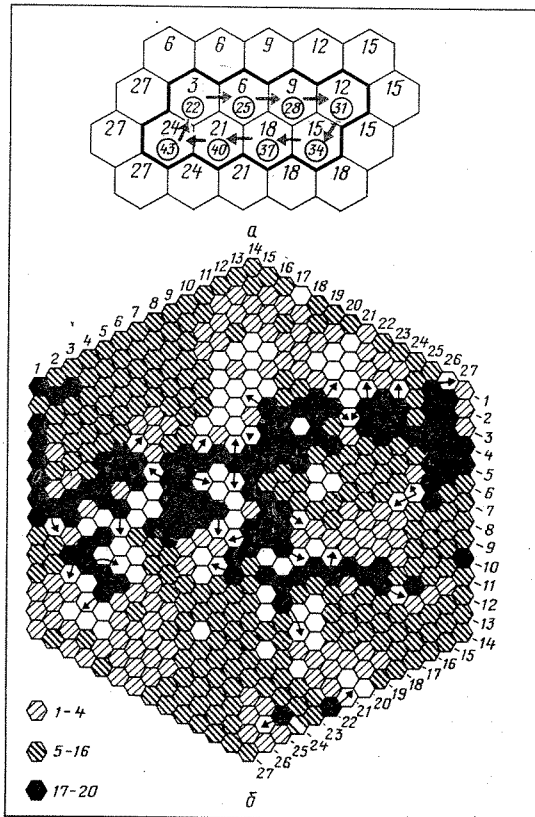


Рис. 4.15. Ревербератор (а) и турбулентность (б) в модели активной среды. Верхнее число на каждом элементе рисунка (а) обозначает время его возбуждения; нижнее — время восстановления. Моменты активации отдельных ячеек среды указаны справа под рисунком (б) (Г. К. Моу, 1965).

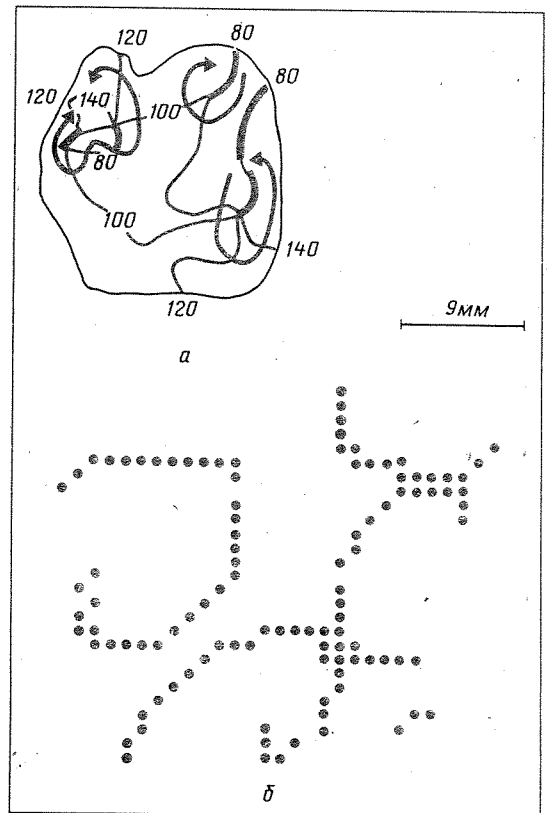


Рис. 4.16. Фибрилляции: а — четыре ревербератора в предсердии кролика (А. Б. Медвинский, 1985); б — ядра ревербераторов в компьютерной модели активной среды. Размер среды  $2\lambda \times 2\lambda$ , где  $\lambda$  — длина волны (В. И. Кринский и др., 1972)

Однако оставалось неясным, насколько предложенный Г. К. Моу механизм соответствует реальной картине фибриллирующего миокарда.

Как мы теперь знаем, в основе фибрилляции лежит возникновение ревербераторов и их последующее размножение (см. гл. III). Потребовалось около 10 лет, чтобы экспериментально подтвердить процесс размножения ревербераторов в миокарде. Это было сделано (с применением методики многоэлектродного картирования) в конце 70-х годов в целом ряде лабораторий: М. Е. Джоузефсоном с коллегами, М. Дж. Янсом с коллегами, К. Харуми с коллегами и М. А. Аллесси с коллегами.

На рис. 4.16, а представлены четыре одновременно вращающихся ревербера-

тора, которые вызывали фибрилляцию предсердия. Рядом на рис. 4.16, б показаны результаты компьютерного эксперимента. С помощью ЭВМ моделировали среду винеровского типа со случайным (гауссовым) распределением параметров. В обоих экспериментах — электрофизиологическом и компьютерном — можно визуально наблюдать возникновение разрывов автоволн, возникновение и развитие фибрилляции.

Результаты картирования волновых процессов, возникающих в сердечной ткани, блестяще подтвердили те основные положения теории автоволн, которые были сформулированы на основе анализа режимов возбуждения двумерных активных сред. А именно, было показано, что в основе феномена уязвимости ле-



жат процессы возникновения ревербераторов и (или) циркуляция автоволны вокруг невозбудимого препятствия. При этом ритм сердца определяется уже не периодом возбуждения синоатриального узла, а сравнительно высокой частотой вращения автоволн в миокарде. Кроме того, было продемонстрировано преимущественное рождение ревербераторов парами (вдали от границ среды) в соответствии с законом сохранения топологического заряда, а также процессы размножения ревербераторов, их дрейфа (см. гл. V) и конечное время жизни.

Вместе с тем экспериментаторы обнаружили и такие волновые картины, которые не объяснялись привычными теоретическими представлениями и даже, как казалось, противоречили им. В частности, это относится к тому факту, что многие точечные (фокальные) источники, возникающие в сердце во время аритмии, характеризуются периодами, близкими к рефрактерному. Это свойство фокальных источников сближает их с ревербераторами и кажется удивительным. В самом деле, следовало бы ожидать, что период точечных источников (определяемый временем движения по предельному циклу в фазовом пространстве) в общем случае никак не связан с рефрактерностью\*. Наличие такой связи позволяет предположить, что между возникающими на поверхности миокарда ревербераторами и некоторыми фокальными источниками нет непреодолимой границы. Это предположение подтверждено последними экспериментальными исследованиями, которые показали, что ревербераторы могут порождать точечные источники, и наоборот.

На рис. 4.17 показано, как пара ревербераторов сменяется точечным источником (отметка 236 мс), медленно дрейфующим к краю миокарда (отметка 389 мс). На рис. 4.18 представлен переход ревербератор — точечный источник — ревербератор в предсердной ткани кролика. Видна пара ревербераторов (рис. 4.18, а и б), которые спустя ~200 мс исчезают с поверхности

\*Напомним, что время движения по предельному циклу для синоатриального узла ~1 с, для волокна Пуркинье ~1,5 с, для триггерного источника ~0,5 с, а длительность рефрактерного периода составляет около 0,2 с.

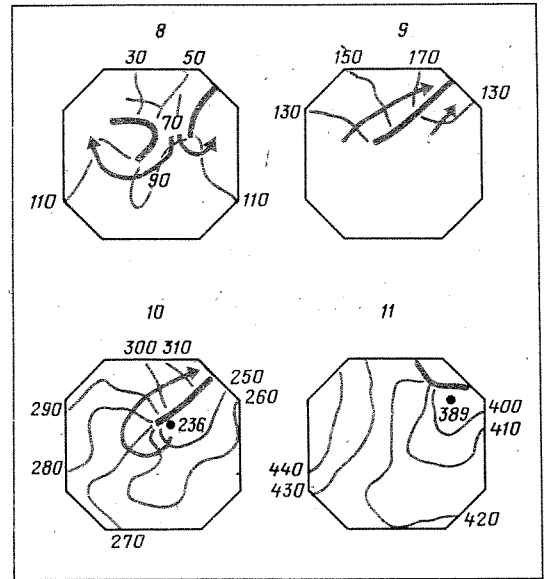


Рис. 4. 17. Переход пары ревербераторов в точечный источник в желудочковом миокарде кролика. На рисунке показаны карты распространения возбуждения начиная с восьмого оборота; номер оборота указан над картой. Первые восемь карт — это вращение пары ревербераторов. Затем ревербераторы исчезают (карта 9) и спустя ~45 мс сменяются точечным источником (карта 10), дрейфующим к границе миокарда (карта 11). Обозначения те же, что и на рис. 4.11 (В. Г. Фаст, 1984).

ткани (рис. 4.18, в). Следующая волна аритмии была вызвана точечным источником, зародившимся в центральной части картируемого участка миокарда (рис. 4.18, г). Волна, инициированная этим источником, положила начало вращению ревербератора (теперь уже одного), период которого (~80 мс) был близок к периодам возникавших ранее пары ревербераторов (~100 мс) и точечного источника (~60 мс).

Эти факты скорее всего свидетельствуют о том, что для понимания сложных волновых картин во время сердечных аритмий необходимы представления о механизмах эволюции трехмерных (не только двухмерных) источников автоволн в достаточно толстой сердечной мышце. Например, близость периодов и одинаковая реакция ревербераторов и точечных источников на фармакологические воздействия могут свидетельствовать об их общем происхождении — за счет выхода на поверхность нити вихря,



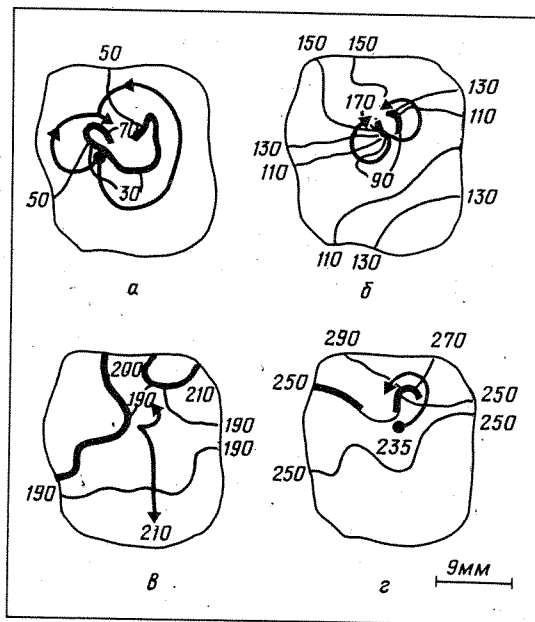


Рис. 4.18. Переход пары ревербераторов в точечный источник, а затем снова — в ревербератор во время аритмии в предсердии кролика: а — распространение второй волны от стимулирующего электрода (отмечен на карте); б — пара ревербераторов; в — ревербераторы исчезают, после чего приблизительно в течение 35 мс поверхность сердечной ткани находится в невозбужденном состоянии; г — возбуждение вновь появляется в точке, отмеченной на карте (235 мс); волна, вышедшая из этой точки, порождает одиночный ревербератор (А. Б. Медвинский, 1985)

циркулирующего в толще сердечной ткани. Эта гипотеза естественно объясняет смену одних источников аритмии (ревербераторов) другими (точечными) в результате непрерывной деформации нити трехмерного вихря (рис. 4.19). В самом деле, ядра двух ревербераторов, возникающих на поверхности миокарда (см. рис. 4.18, а и б), в этом случае являются местами выхода на поверхность концов незамкнутой нити трехмерного вихря (рис. 4.19, а). Ее изгибание в неоднородном (например, по возбудимости) миокарде может привести к тому, что поверхности коснется средняя часть изогнутой нити вихря (рис. 4.19, б). В месте касания возникает точечный источник (этот неочевидный на первый взгляд факт иллюстрируется рис. 4.19, г). Дальнейшее изгибание нити обуславливает замещение точечного источника ревербе-

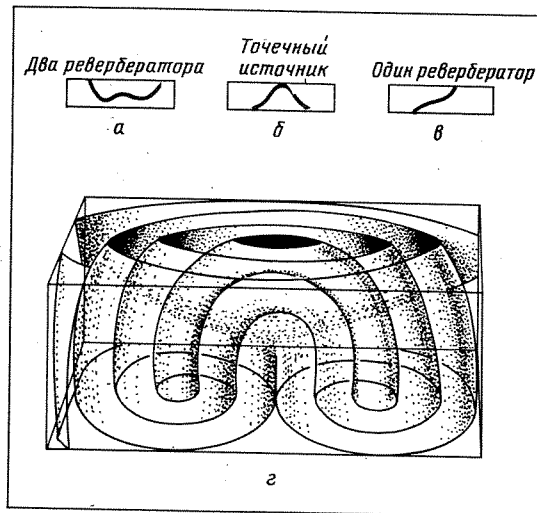


Рис. 4.19. а—в — деформация нити трехмерного вихря, вызывающая последовательную смену характера волновых картин, регистрируемых на поверхности активной среды; г — трехмерный вихрь в активной среде, формирующий на верхней поверхности точечный источник, а на нижней — пару ревербераторов. Ориентация нити вихря совпадает с той, которая показана на рис. 4.19, б

ратором (рис. 4.19, в), экспериментально регистрируемым на поверхности (как на рис. 4.18).

Первое сообщение об обнаружении в сердце трехмерного источника автоволн — тороидальных вихрей, или вихревых колец (рис. 4.20), — было сделано коллективом авторов (А. Б. Медвинским, А. М. Перцовым, Г. А. Полищук) из Института биологической физики АН СССР. Они обнаружили характерные подковообразные области возбуждения, возникающие во время нарушений ритма на поверхности миокарда. Такая область видна на рис. 4.21, а. Затем она смыкается в кольцо (рис. 4.21, б). Внутренняя граница этого кольца возбуждения начинает стягиваться к центру, в то время как наружная устремляется к границам миокарда (рис. 4.21, в).

Еще один пример подобной характерной волновой картины приведен на рис. 4.22. В отличие от случая, показанного на рис. 4.21, здесь начальное возбуждение появляется на поверхности сразу в нескольких удаленных друг от друга точках (см. рис. 4.28, а). Затем опять формируются подковообразные

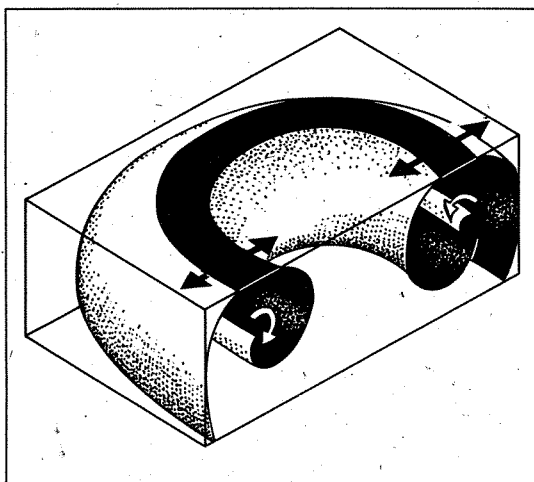


Рис. 4. 20. Трехмерный тороидальный вихрь (схема). Достигая поверхности возбудимой среды, волна возбуждения от такого вихря формирует на ней кольцо, внутренняя граница которого стягивается к центру, в то время как наружная уходит к периферии

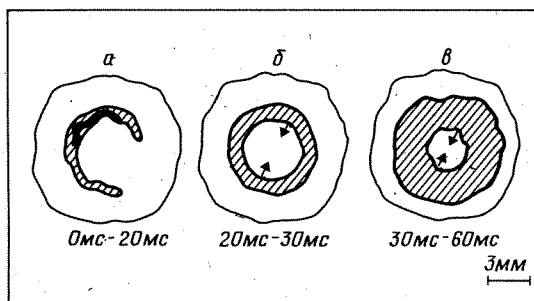


Рис. 4. 21. Подковообразные и круговые автоволновые картины на поверхности предсердия кролика во время аритмии, соответствующие вращению трехмерного тороидального вихря (см. рис. 4. 20). Области, охваченные возбуждением в соответствующие моменты времени (указаны под каждой из карт), заштрихованы. Зачернена область, возбуждавшаяся в интервале от 0 до 10 мс (А. Б. Медвинский и др., 1983)

возбужденные области, которые сливаются в кольцо (рис. 4.22, б). Его внутренняя граница стягивается к центру, а наружная устремляется к периферии (рис. 4.22, г). Подобные автоволновые картины на поверхности инициирует вращающийся трехмерный тороидальный вихрь в толще сердечной стенки (см. рис. 4.20). При изменении ориентации

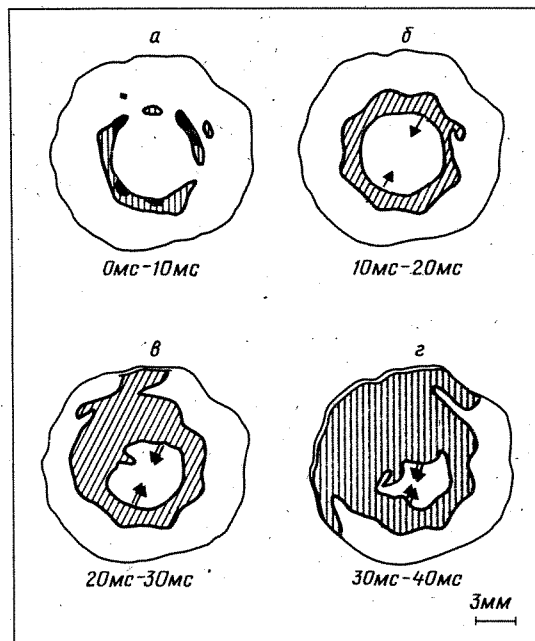


Рис. 4. 22: Автоволновые картины на поверхности предсердия кролика во время аритмии, соответствующие вращению трехмерного тороидального вихря (А. Б. Медвинский, 1985)

оси такого вихря меняются и поверхностные волновые картины. Так, например, при повороте оси на  $90^\circ$  на одной поверхности будет наблюдаться точечный источник, а на другой — пара ревербераторов (см. рис. 4.19, з).

До сих пор мало исследованным остается вопрос об условиях возникновения трехмерных вихрей. Предполагается, однако, что их появление связано с разрывом автоволновых фронтов на (трехмерных) неоднородностях возбудимой среды (см. рис. 3.19 и 4.23).

Недавно был экспериментально обнаружен еще один режим трехмерной циркуляции автоволн в миокарде, а именно вокруг объемных невозбудимых очагов некроза в толще сердечной стенки (такой режим является трехмерным аналогом вращения волны вокруг отверстия в плоской активной среде). Как видно из рис. 4.24, а, подобная циркуляция включает обе поверхности сердечной ткани, а также два перехода с одной поверхности на другую. Переход происходит в фиксированных местах, показанных на

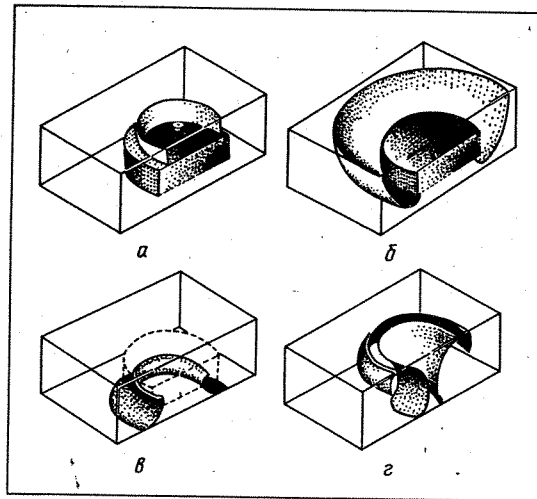


Рис. 4.23. Модель возникновения трехмерного тороидального вихря в миокарде:

*а* — распространение автоволны, инициированной внешним стимулом, нанесенным в фазу относительной рефрактерности (место стимуляции обозначено кружком с точкой в центре). Волна не проникает в рефрактерную область (зачернена); *б* — огибание автоволновой рефрактерной области; *в* — проникновение волны возбуждения в область повышенной рефрактерности после того, как возбудимость среды в этой области восстанавливается. Сформировался трехмерный тороидальный вихрь; *г* — появление кольца возбуждения на поверхности активной среды (А. Б. Медвинский и др., 1983)

рисунке пунктиром. Отметим, что на каждой стороне ткани при этом регистрируются появление точечного источника и радиальная картина распространения волны. В некоторых случаях наряду с описанной выше наблюдалась другая волновая картина. На одной поверхности возникал ревербератор (рис. 4.24, б), возбуждение от которого, проникая через зону перехода на другую сторону, порождало на ней картину точечного источника.

Трехмерные патологические автоволновые режимы являются, по-видимому (ввиду трехмерности миокарда), наиболее частой причиной нарушений сердечного ритма. Поэтому исследование таких режимов сегодня весьма актуально.

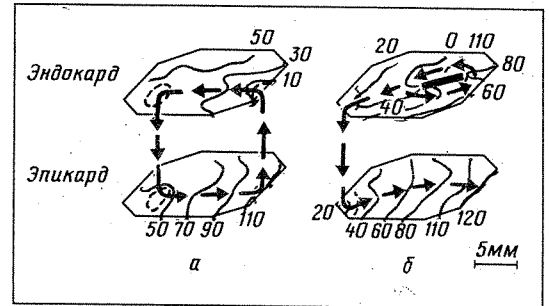


Рис. 4.24. Трехмерные картины распространения автоволны в миокарде во время желудочной аритмии: *а* — простейший случай: волна, циркулируя сквозь толщину сердечной стенки, переходит с одной ее поверхности (эндокарда) на другую (эпикард); *б* — на эндокарде возникает ревербератор, а на эпикарде — точечный источник. Пунктиром обозначены «источники» и «стоки», регистрируемые на обеих поверхностях ткани. Числа — время в миллисекундах (А. М. Перцов, В. Г. Фаст, 1986)

### §3. Техника компьютерной реконструкции волновых картин в сердце

Волновые картины в тканях сердца, которые мы демонстрировали в предыдущем параграфе, оказалось возможным получать лишь в последнее десятилетие благодаря использованию вычислительной техники.

Суть метода компьютерной реконструкции карт состоит в следующем. Вызванная или спонтанная электрическая активность регистрируется с помощью многих электродов, распределенных по поверхности или объему препарата (рис. 4.25). Электрокардиосигналы записываются в запоминающем устройстве с большим объемом памяти (рис. 4.26, а). Дальнейшая обработка данных производится с помощью ЭВМ, которая по заданному алгоритму выделяет моменты прохождения волны через точки расположения электродов на миокарде. Обычно таким моментам соответствует максимально быстрое изменение кардиосигналов во времени (рис. 4.25). Сопоставив точкам расположения регистрирующих электродов численные значения моментов возбуждения этих точек, можно провести реконструкцию картины распространения волны (примеры таких волновых картин уже были приведены выше).

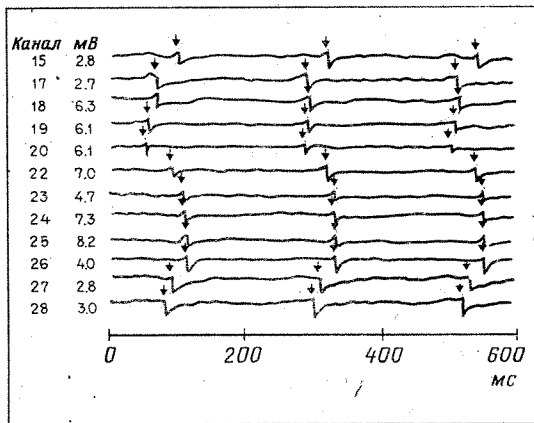


Рис. 4.25. Электрограммы, зарегистрированные во время желудочковой аритмии в сердце кролика. Числа слева от электрограмм указывают номера регистрирующих электродов («каналов») и максимальные амплитуды сигналов на каждом из них (в милливольтгах). Стрелки над электрограммами соответствуют моментам прохождения автоволны под электродами. Отрезок под электрограммами показывает время, в течение которого производилась регистрация (В. Г. Фаст, 1985)

На рис. 4.26, а показана стандартная схема опыта по картированию волн в сердце. Данные многоканальной регистрации электрической активности миокарда одновременно с пересылкой в запоминающее устройство могут высвечиваться на видеомониторе: осциллографе или телевизионном экране, например, в виде электрограмм (как на рис. 4.25). Экспериментатор имеет возможность оценить полученные данные и решить, следует ли переписывать их для длительного хранения в памяти ЭВМ. Управление экспериментом осуществляется в режиме диалога с ЭВМ. При этом нет возможности использования полученных данных для оперативного управления ходом эксперимента. В таком режиме метод многоэлектродного картирования активно внедряется как в практику электрофизиологических исследований сердца, так и в хирургическую практику. География его применения весьма широка: США, Нидерланды, Советский Союз, Франция, Великобритания и другие страны. Популярность этого метода является собой наглядный пример того, как рациональное использование вычислительной техники в медицинской

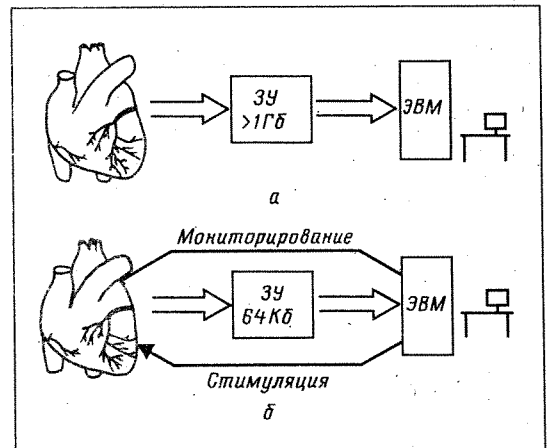


Рис. 4.26. а — использование ЭВМ при стандартной схеме электрофизиологического картирования миокарда. В ходе опыта производится многоканальная регистрация электросигналов сердца. Данные непрерывно пересылаются в запоминающее устройство для последующего анализа с помощью ЭВМ. Управление регистрацией и записью данных осуществляется экспериментатором; б — схема обеспечения электрофизиологического картирования с автоматическим управлением. В ходе опыта кардиосигнал в одном из каналов (мониторном) непрерывно анализируется ЭВМ. Результаты анализа используются для автоматического управления экспериментом. Программы управления обычно задаются экспериментатором до начала опыта (Л. А. Турчин и др., 1986)

практике способствует успешному хирургическому лечению нарушений ритма сердца (такое лечение применяется в случаях, когда нарушения ритма не ликвидируются лекарственными препаратами).

На рис. 4.27, а показаны результаты применения картирования во время желудочковой аритмии в инфарктном сердце. Видно, что нарушения ритма вызываются двумя ревербераторами, вращающимися навстречу друг другу так, что оба ревербератора соприкасаются, образуя общий участок. Вымораживание этого участка (с помощью локального понижения температуры до  $-55 \div -65$  °С) приводило к гибели обоих ревербераторов (рис. 4.27, б), и аритмии после этого уже не возникали.

Таким образом, успешное хирургическое лечение аритмий требует точной локализации путей проведения волны в миокарде. К сожалению, реконструкция

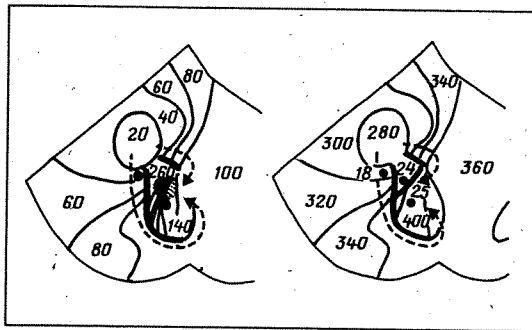


Рис. 4. 27. Применение компьютерной реконструкции волновых картин в сердце для прерывания аритмии. (Н. Эль-Шериф и др., 1983)

достаточно полной и подробной волновой картины не всегда возможна. Причин тому несколько: это и труднодоступность некоторых отделов сердца для расположения регистрирующих электродов, и часто недостаточная плотность точек регистрации. В связи с последним обстоятельством основная линия развития автоматизированных систем, предназначенных для картирования, направлена в сторону увеличения числа регистрирующих электродов (в некоторых случаях это число приближается к 1000). Такой путь развития требует резкого увеличения плотности записи информации и наиболее рационального использования компьютерной памяти.

В обычном стандартном режиме в запоминающее устройство записываются подряд все экспериментальные данные в надежде впоследствии отобрать нужные. При этом приходится с большой скоростью в реальном масштабе времени регистрировать гигантские объемы информации (часто более 1 гигабайта, а тяжелая работа — отбор нужной информации — ложится на экспериментатора и зачастую в полном объеме оказывается невыполненной).

Другое направление развития систем картирования связано с реализацией управляемого ЭВМ эксперимента. В режиме управляемого эксперимента выбор нужной информации возлагается на компьютер. Для этого используется мониторный канал, следя за событиями в котором ЭВМ получает возможность строить только те карты, которые несут

полезную, на взгляд исследователя, информацию. В результате вместо объема памяти в 1 гигабайт оказывается достаточной оперативная память объемом порядка нескольких десятков килобайт. Кроме того, основываясь на результатах регистрации активности сердечной ткани, ЭВМ может оперативно вмешиваться в ход эксперимента — например менять режим стимуляции миокарда.

Приведем несколько возможных применений управляемого картирования. Пример первый: инициация вращающейся волны (ревербератора). Она производится многократной подачей внеочередного импульса с постепенным уменьшением временного интервала между ним и последним импульсом периодической стимуляции, чтобы попасть в зону уязвимости.

Очевидно, что подбор интервала, необходимого для запуска ревербератора, естественно реализуется в управляемом эксперименте. Созданы и используются программы инициации ревербератора, в которых применяются приведенные выше, а также более сложные алгоритмы (подача целой серии внеочередных импульсов с регистрируемыми компьютером параметрами).

Пример второй: регистрация спонтанного изменения ритма сердца. Для некоторых опасных аритмий характерны нерегулярные изменения ритма, что усложняет их исследование. В режиме управляемого эксперимента регистрация изменений ритма выполняется весьма просто. Для этого предусматривается один мониторный канал, непрерывно регистрирующий электрическую активность миокарда. Программа мониторинга (стрелка от объекта (сердца) к ЭВМ на рис. 4.26, б) анализирует последовательные межимпульсные интервалы. Она фиксирует те моменты времени (а также некоторые другие параметры), которые соответствуют резкому изменению интервалов между импульсами, а значит, и скачку сердечного ритма.

Управляемый эксперимент впервые был реализован в 1984 году в Институте биологической физики АН СССР с помощью сотрудников Научно-исследовательского вычислительного центра АН СССР (автоматизированная система «Волна»). Для этого стандартную схему

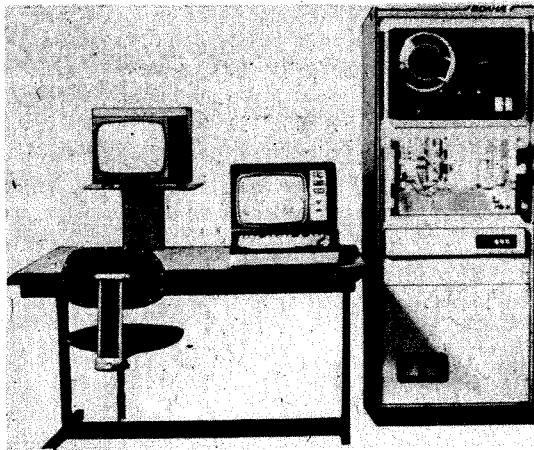


Рис. 4. 28. Компьютеризованная система «Волна» для электрофизиологического исследования миокарда, созданная в Институте биологической физики АН СССР

электрофизиологического картирования дополнили управляющими обратными связями между компьютером и исследуемым объектом (сердцем), а также между ЭВМ и запоминающим устройством (ср. рис. 4.26, а и б).

За принципиальной простотой схемы управляемого картирования кроется значительная сложность ее реализации. Она связана с противоречием между большими скоростями и объемами потоков данных и ограниченными возможностями ЭВМ широкого применения. Например, необходимая пропускная способность тракта регистрации, диктуемая спектральными характеристиками сигналов, составляет  $5 \cdot 10^4$ — $10^6$  измерений в секунду, а объем первичных экспериментальных данных — десятки и сотни килобайт для единичной регистрации и мегабайты — в течение рабочего дня.

В системе «Волна» (рис. 4.28), реализованной на основе микро-ЭВМ «Электроника-60», необходимые параметры регистрации обеспечиваются с помощью специального дополнительного оборудования (быстрых мультиплексоров и аналого-цифровых преобразователей, каналов прямого доступа в память и т. п.). Такое оборудование входит в состав современной аппаратуры КАМАК, позволяющей реализовать скоростные процедуры связи с объектом.

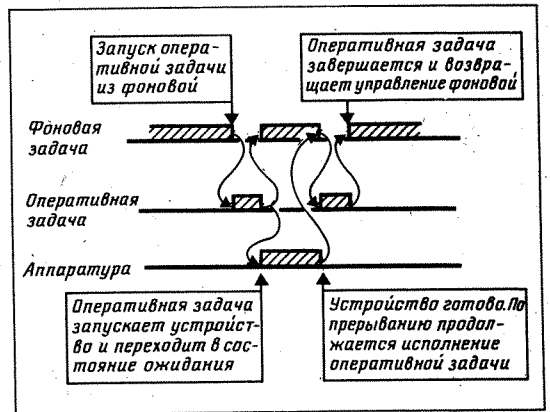


Рис. 4.29. Диаграмма переключения задач при управляемом картировании миокарда. Время коммутации задач (т. е. время переключения с одной задачи на другую) составляет 0,5 мс; это в 5 раз быстрее, чем в обычно используемой операционной системе RSX11 (Л. А. Турчин, 1986)

Еще один важнейший вопрос организации управляемого картирования сердца — взаимодействие исследователя или врача с ЭВМ. Особенностью диалога человека и машины в системе для проведения картирования является перспектива иметь многочисленные версии системы команд, которые соответствуют различным методикам картирования. Поэтому система, предназначенная для картирования, должна содержать средства генерации программ, позволяющие для каждой методики (а быть может, и для каждого исследователя) иметь свой фонд программного обеспечения эксперимента и свой язык управляемой системы.

Обеспечение этих требований позволяет поддерживать в системе «Волна» параллельное исполнение до четырех задач: одной фоновой и трех оперативных. Оперативные задачи реализуют асинхронные процессы в экспериментальной установке, а фоновая поддерживает связь системы с исследователем (рис. 4.29). На рис. 4.30 приведен пример отрезка программы эксперимента. В этом случае система исполняет три задачи: фоновую и две оперативные — многоканальную регистрацию и стимуляцию миокарда.

Таким образом, управляемое картирование позволяет осуществлять следующие процессы:

## ГЛАВА V. УПРАВЛЕНИЕ ЭВОЛЮЦИЕЙ АВТОВОЛНОВЫХ ВИХРЕЙ

```

.....
С ПУСК ПРОГРАММЫ МНОГОКАНАЛЬНОЙ РЕГИСТРАЦИИ ACQUIS В С
С ОПЕРАТИВНОМ РАЗДЕЛЕ 1 НА НИЗКОМ (10) ПРИОРИТЕТЕ С
.....
CALL RUN (1,0,ACQUIS)
.....
С ПУСК ПРОГРАММЫ СТИМУЛЯЦИИ STIMUL В ОПЕРАТИВНОМ С
С РАЗДЕЛЕ 2 НА ВЫСОКОМ (1) ПРИОРИТЕТЕ С
.....
CALL RUN (2,1,STIMUL)
-----
.....
С ПРОГРАММА РЕГИСТРАЦИИ ДАННЫХ С 64 КАНАЛОВ В ТЕЧЕНИЕ С
С 1000. МСЕК ПРИ ЧАСТОТЕ КВАНТОВАНИЯ 1.0 КГЦ НА КАНАЛ. С
.....
SUBROUTINE ACQUIS
DATA NC /64/ I КОЛИЧЕСТВО КАНАЛОВ
DATA TR /1000.0/ I ВРЕМЯ РЕГИСТРАЦИИ
DATA VR /1.0/ I ЧАСТОТА КВАНТОВАНИЯ
CALL REGIST (NC,TR,VR) I ПУСК РЕГИСТРАТОРА
CALL FINISH I ВЫХОД ИЗ РАЗДЕЛА
END
.....
С ПРОГРАММА СТИМУЛЯЦИИ. ПО КАНАЛУ 'X' ПОДАЕТСЯ СЕРИЯ С
С ИЗ В ИМПУЛЬСОВ И ЗАДЕРЖАННЫМ ОТНОСИТЕЛЬНО СЕРИИ С
С ОДИНОВИДНЫМ ИМПУЛЬСОМ. С
.....
SUBROUTINE STIMUL
DATA LEN /8/ I ДЛИНА СЕРИИ
DATA ASR /500.0/ I АМПЛИТУДА СЕРИИ
DATA DUR /5.0/ I ШИРИНА ИМПУЛЬСА В СЕРИИ
DATA PAU /100.0/ I ПАУЗА В СЕРИИ
DATA AIM /700.0/ I АМПЛИТУДА ИМПУЛЬСА
DATA TSI /10.0/ I ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ИМПУЛЬСА
CALL SERIES ('X',ASR,DUR,PAU,LEN) I ГЕНЕРАЦИЯ СЕРИИ
CALL PAUSE (DEL) I ОТРАБОТКА ЗАДЕРЖКИ
CALL IMPULS ('X',AIM,TSI) I ГЕНЕРАЦИЯ ИМПУЛЬСА
CALL FINISH I ВЫХОД ИЗ РАЗДЕЛА
END

```

Рис. 4.30. Отрезок программы управляемого эксперимента. Система для электрофизиологического картирования сердечной ткани выполняет в данном случае три задачи: фоновую и две оперативные — многоканальную регистрацию и электрическую стимуляцию миокарда (Л. А. Турчин и др., 1986)

- 1) регистрацию данных с суммарной скоростью до  $10^5$  измерений в секунду;
- 2) мониторингирование (оперативная обработка данных мониторингового канала проводится с частотой  $(0,5 \div 2) \cdot 10^3$  измерений в секунду);
- 3) стимуляцию импульсами длительностью  $1 \div 10$  мс;
- 4) диалог с экспериментатором.

Дальнейшее развитие и широкое внедрение в медицинскую и исследовательскую практику разнообразных автоматизированных систем для электрофизиологического картирования являются насущным требованием сегодняшнего дня. В нашей стране планируется серийное производство подобных систем. Достигнутое в результате таких исследований понимание фундаментальных механизмов, лежащих в основе аритмий, открывает возможности решения задач, связанных с управлением источниками автоволн в сердце.

Понять механизм любого явления — это значит научиться управлять им. В этой главе мы расскажем о первых попытках управления поведением вихрей в активных средах. Особый интерес представляют направленные воздействия на вихри в миокарде. Такие воздействия открывают новые принципиальные возможности борьбы с нарушениями ритма сердца.

Ревербераторы в сердце не живут бесконечно долго. На рис. 5.1 приведен пример самопроизвольного исчезновения ревербератора в сердечной ткани. Видно, что аритмия в данном случае обусловлена парой ревербераторов, вращающихся навстречу друг другу (рис. 5.1, а). Аритмия прекращается, и ревербераторы гибнут (рис. 5.1, б), наталкиваясь на границу области повышенной рефрактерности (рис. 5.1, в) в тот момент, когда возбудимость ткани здесь еще не восстановилась.

Рост размера и периода ревербераторов удается вызывать искусственно, воздействуя на сердечную ткань антиаритмическими веществами и лекарствами. Такой механизм действия широко применяемого лекарственного препарата — лидокаина — был обнаружен в экспериментах А. М. Перцова и А. Б. Медвинского. На рис. 5.2, а и б показаны ревербераторы, зарегистрированные в контрольном эксперименте и при концентрации лидокаина 1 мг/л. Видно, что размер ревербератора  $d_c$  заметно возрос и приблизился к характерному размеру предсердия ( $D$ ). Зависимость  $d_c/D$  от концентрации лидокаина показана на рис. 5.2, в. Линейная экстраполяция этого графика показывает, что  $d_c$  начинает превышать  $D$  при концентрации лидокаина  $\sim 2$  мг/л. Эксперимент показал, что при такой концентрации ревербераторы не возникают. После отмывки лидокаина восстанавливалось исходное значение  $d_c$ , и ревербератор вновь удавалось надежно инициировать.

Подобные исследования могут обеспечить создание критериев для направлен-



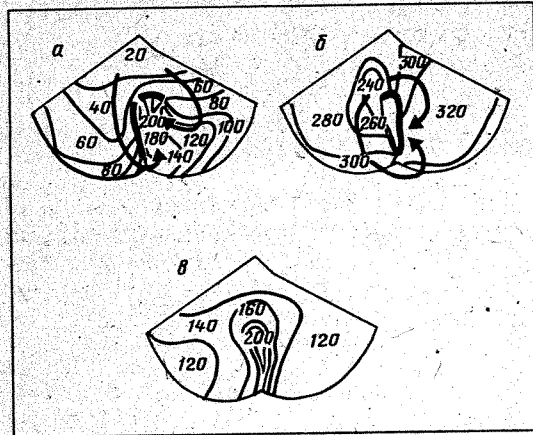


Рис. 5.1. Самопроизвольное исчезновение ревербераторов в сердечной ткани; а — вращение пары ревербераторов с периодом 200 мс; б — спонтанное блокирование циркуляции возбуждения; в — распределение периодов рефрактерности в момент блокирования. Видно, что блокирование возникает в области с повышенной рефрактерностью (В. Б. Гауф и др., 1985)

ного поиска антиаритмических препаратов.

Математическое исследование зависимости характеристик ревербераторов от параметров возбудимой среды (см. гл. III) показало, что увеличения размера или периода ревербератора можно добиться при подавлении возбудимости. Благодаря этому была выдвинута пока еще не очень обнадеживающая гипотеза о том, что лекарства от сердечных аритмий нужно искать среди мембранных ядов, которые ухудшают возбудимость сердца. Верна эта гипотеза или нет, покажет время, однако многое говорит в ее пользу, например, то, что антиаритмиком оказался один из сильнейших мембранных ядов, блокатор натриевого тока тетрадоксин.

Напомним, что исследование математических моделей (гл. III) предсказало очень специальный (*U*-образный) тип зависимости размера и периода ревербератора от возбудимости среды. В экспериментах на сердце обнаруживаются лишь левая ветвь и участок вблизи минимума этой *U*-образной кривой; правая ветвь требует очень больших значений возбудимости, которые в миокарде не реализуются. Более того, оказывается, что предсердная и желудоч-

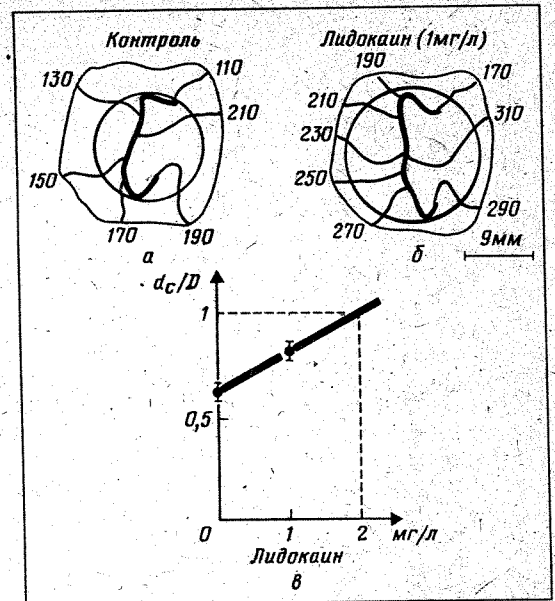


Рис. 5.2. Увеличение размера ревербератора под действием лидокаина: а — контроль (лидокаин отсутствует); б — концентрация лидокаина — 1 мг/л. Жирными линиями выделены центральные части (ядра) ревербераторов, их характерный размер обозначен окружностью; в — рост относительной величины размера ревербератора  $d_c/D$  (разрешение карты 1,5 мм). (А. М. Перцов, А. Б. Медвинский, 1986)

ковая ткани, будучи построены из сильно различающихся клеток, располагаются на различных участках этой кривой: предсердия — на левой ветви, а желудочки — ближе к минимуму (рис. 5.3). Из рис. 5.3 следует также, что малые дозы блокатора входящего тока должны сильнее действовать на предсердие, чем на желудочек сердца. Это также наблюдается в эксперименте. Таким образом, предсердные аритмии легче поддаются внешнему воздействию по сравнению с желудочковыми.

Увеличение размера и периода ревербераторов — не единственный механизм их гибели. В основе другого механизма лежит спонтанный дрейф. Циркуляция автоволны блокируется, как только ядро ревербератора соприкоснется с невозбудимой границей (например, с инфарктным очагом). Это показано на рис. 5.4, где ревербератор дрейфует к границе изолированного желудочка



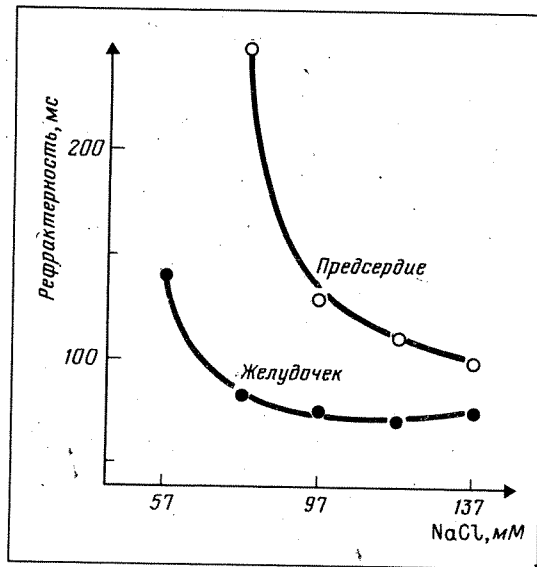


Рис. 5.3. Зависимость рефрактерности в сердце кролика от концентрации NaCl. Уменьшение концентрации NaCl эквивалентно уменьшению быстрого натриевого тока и подавлению возбудимости миокарда (А. К. Гренадер и др., 1982)

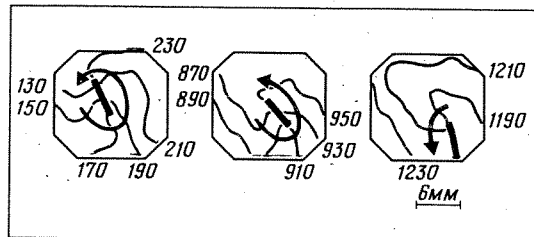


Рис. 5.4. Спонтанный дрейф и гибель ревербератора в сердечной ткани (В. Г. Фаст, 1985)

сердца и исчезает, «врезаясь» в эту границу.

Ниже будет рассказано о первых экспериментальных работах по управлению дрейфом ревербераторов. В 1983 году К. И. Агладзе и В. И. Кринским было открыто явление вынужденного дрейфа ревербератора (рис. 5.5): под действием внешних волн ревербератор медленно смещается в ту сторону, куда распространяются внешние волны. Это явление было обнаружено в экспериментах на химической активной среде с реакцией Белоусова — Жабо-

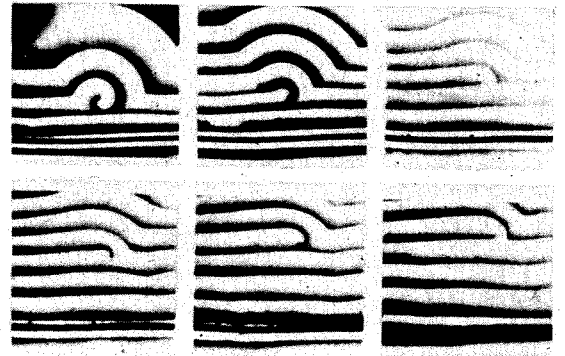


Рис. 5.5. Управляемый вынужденный дрейф ревербератора в химически активной среде: а — плоские волны с высокой частотой следования, распространяясь от нижней части кадра, сталкиваются с ревербератором; б — при столкновении образуется разрыв волны; в — этот разрыв сближается со следующей волной, что приводит к ее разрыву (г); д—е — процесс периодически повторяется. Период ревербератора в данном случае составлял 50 с, а плоской волны — 40 с (В. И. Кринский, К. И. Агладзе, 1983)

тинского. Здесь прохождение волн возбуждения сопровождается изменением цвета раствора, что позволяет использовать такую среду для изучения автоволн как удобную аналоговую вычислительную машину, во многих случаях гораздо более быструю, чем цифровые компьютеры.

Дрейф ревербератора возникал только тогда, когда период следования внешних волн ( $T$ ) был меньше периода волн ( $T_s$ ), посылаемых ревербератором. Это условие совершенно понятно — иначе из-за явления аннигиляции автоволн при столкновениях внешние волны вообще не смогут дойти до ревербератора. Скорость вынужденного дрейфа ( $v_{др}$ ) в несколько раз меньше скорости ( $v$ ) распространения волн;  $v_{др}$  хорошо описывается формулой

$$v_{др} = v(1 - T/T_s), \quad T \leq T_s \quad (5.1)$$

Механизм вынужденного дрейфа показан на рис. 5.6. Видно прежде всего, что от ревербератора под действием внешних плоских волн остается только разрыв волны. Этот разрыв, как обычно, начинает закручиваться в спираль. Часть спиральной волны движется навстречу внешним волнам. (рис. 5.6, а, б), сталкивается с волной 2 и аннигилирует.

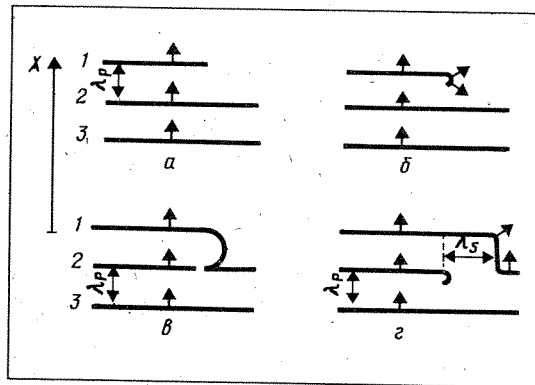


Рис. 5.6. Механизм вынужденного дрейфа ревербератора (В. И. Кринский, К. И. Агладзе, 1983)

В результате разрыв перемещается с волны 2 на волну 1 (рис. 5.6, в). Затем процесс повторяется (рис. 5.6, г). Таким образом, разрыв переносится с волны на волну, навстречу направлению их распространения.

Простейшие соображения позволяют получить выражение (5.1) для скорости дрейфа. Действительно, за один цикл спиральная волна смещается на величину

$$\delta = \delta_{\uparrow} - \delta_{\downarrow}, \quad (5.2)$$

где  $\delta_{\uparrow}$  — расстояние, проходимое за один цикл внешними волнами, а  $\delta_{\downarrow}$  — перемещение разрыва автоволны в противоположном направлении за счет передачи разрыва с волны на волну. Скорость дрейфа  $v_{др} = \delta / \Delta t$ , где  $\Delta t$  — период одного цикла, равный  $\Delta t = t_{\uparrow} + t_{\downarrow}$ , а  $t_{\uparrow} = \delta_{\uparrow} / v$ ,  $t_{\downarrow} = \delta_{\downarrow} / v$ . С использованием (5.2) получаем

$$v_{др} = v \frac{\delta_{\uparrow} - \delta_{\downarrow}}{\delta_{\uparrow} + \delta_{\downarrow}}, \quad (5.3)$$

откуда видно, почему скорость вынужденного дрейфа ревербератора  $v_{др}$  всегда меньше скорости распространения волн  $v$ . Далее, используя сделанные при не слишком жестких предположениях оценки  $\delta_{\downarrow} = \lambda / 2$ ,  $\delta_{\uparrow} = \lambda_s - \lambda / 2$ , имеем  $v_{др} = v (\lambda_s - \lambda) / \lambda_s$ . Здесь  $\lambda = Tv$  — длина волны, а индекс  $s$  относится, как всегда, к спиральной волне. Отсюда прямо следует (5.1).

Важно, что явление вынужденного дрейфа ревербератора позволяет не толь-

ко управлять положением спиральных волн в активной среде, но и уничтожать их. Для этого достаточно с помощью внешних волн выгнать ревербератор за пределы среды. Нельзя ли использовать это обстоятельство для борьбы с фибрилляцией сердца?

Сегодня фибрилляцию прерывают с помощью специального прибора — дефибриллятора, в котором формируются мощные электрические импульсы длительностью около 10 мс, напряжением  $5 \cdot 10^3$  В и током  $\sim 10$  А. Столь большие напряжения и токи серьезно повреждают сердечную мышцу. Кардиологи давно пытаются усовершенствовать методы дефибрилляции, стремясь хоть немного уменьшить величину тока и его повреждающий эффект. Однако применяемый врачами способ дефибрилляции в принципе является очень грубым: он нацелен на разрушение волновых источников, а не на управление ими. Но для того чтобы управлять (а не разрушать), обычно достаточно гораздо более слабых воздействий.

Открытие эффекта вынужденного дрейфа ревербераторов указывает новые направления для разработки способов «мягкого» выталкивания патологических источников волн из сердечной ткани. При этом согласно нашим оценкам достаточно напряжения порядка 1 В (вместо  $10^3$  В) и тока  $10^{-3}$  А (вместо 10 А). Разработка таких методов дефибрилляции требует глубокого проникновения в механизмы сердечных аритмий.

Экспериментально было показано, что с помощью нанесения слабых электрических импульсов на поверхность сердечной ткани аритмии действительно могут прерываться (рис. 5.7). Однако это удается далеко не всегда. Картирование волн в миокарде выявило, что только в редких случаях прекращение аритмий обуславливалось направленным дрейфом ревербераторов (под действием внешних электрических импульсов) к границе миокарда (рис. 5.8). В большинстве удачных экспериментов антиаритмическое воздействие стимуляции миокарда сводилось просто к непонятному дрейфу (рис. 5.9), а затем к исчезновению, но не ревербераторов, а патологических точечных источников на поверхности

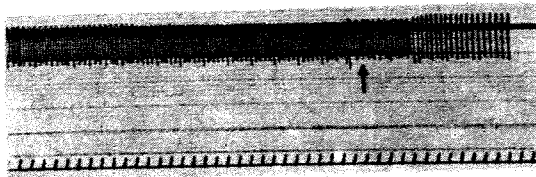


Рис. 5.7. Прерывание сердечной аритмии с помощью нанесения слабых электрических импульсов на поверхность миокарда. Сверху показана электрограмма, зарегистрированная во время аритмии, снизу — временная шкала (интервал между делениями — 1 с). Электрическая стимуляция ткани началась в момент, указанный стрелкой. Спустя 4 с аритмия исчезла (В. И. Кринский и др., 1985)

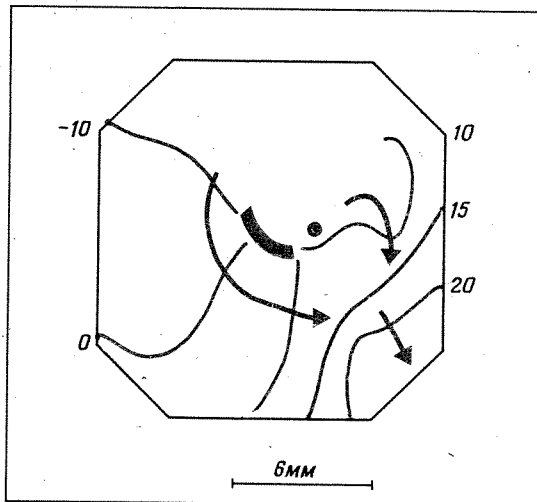


Рис. 5.8. «Сбивание» ревербератора внешним электрическим стимулом. Нулевая отметка времени соответствует моменту нанесения внешнего импульса. Место расположения стимулирующего электрода обозначено точкой (В. Г. Фаст, 1985).

сердечной ткани. Истинный механизм такого воздействия до сих пор не ясен.

Важнейшая проблема «мягкой» перестройки автоволновых структур в сердце еще ждет своего разрешения. Здесь определяющую роль должны сыграть методы математического моделирования с использованием самой мощной вычислительной техники как для изучения теоретических моделей, так и для картирования волн возбуждения в сердце в эксперименте и в клинических условиях.

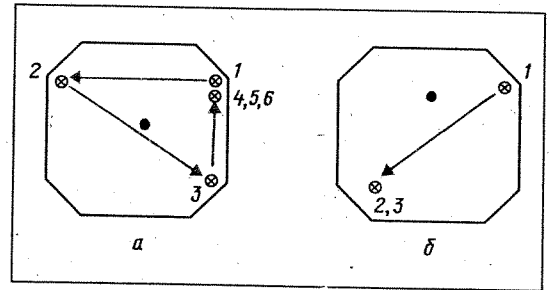


Рис. 5.9. Вынужденный дрейф и подавление точечных источников под действием электрической стимуляции сердечной ткани. Расположение стимулирующего электрода указано точкой. Цифры дают последовательные номера волн, испускаемых точечным источником при каждой его локализации: а — точечный источник, прежде чем погибнуть, возвратился в первоначальное положение; б — источник сместился и погиб (В. Г. Фаст, 1985).

## ГЛАВА VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Последние 10—15 лет характеризуются существенным прогрессом в понимании эволюции автоволновых вихрей, в частности, связанных с нарушениями ритма сердца и функциональным базисом внезапной сердечной смерти. Отметим основные причины, сделавшие такой прогресс возможным.

1. Все более тесное взаимодействие теоретиков и экспериментаторов.

Наши читатели уже знакомы с примерами такого взаимодействия: обнаружению ревербераторов предшествовало их теоретическое исследование; в то же время экспериментальное обнаружение трехмерных вихрей стимулировало математический анализ свойств различных трехмерных автоволновых структур.

2. Взаимодействие между экспериментаторами, исследующими автоволновые процессы в разных активных средах.

Наиболее наглядны автоволновые картины, создаваемые в химической активной среде. Видимо, поэтому и точечные источники, и ревербераторы, и трехмерные вихри были вначале обнаружены в реакции Белоусова — Жаботинского и только некоторое время спустя (иногда около 10 лет) — в сердце. Это обстоятельство позволяет рассматривать химическую активную

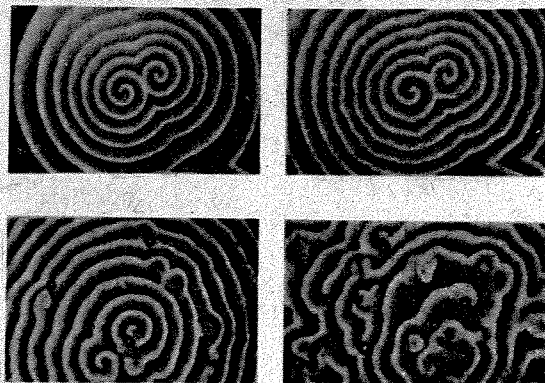


Рис. 6, 1. Развитие хаоса в химической активной среде (К. И. Агладзе и др., 1984). Хаотизация распространения автоволн связана с образованием стационарных периодических структур (гидродинамических ячеек) в слое, где происходит реакция Белоусова — Жаботинского. Волны разрываются на границах ячеек; среда заполняется обрывками спиральных волн и переходит в хаотическое состояние

среду как аналоговую вычислительную машину, с помощью которой очень удобно моделировать основные свойства автоволновых режимов, общие для активных сред разной природы. Особый интерес вызывают исследования хаотизации процессов возбуждения в реакции Белоусова — Жаботинского. Можно надеяться, что результаты, полученные при этом (рис. 6.1), отражают важные характерные особенности автоволновых процессов в фибриллирующем миокарде.

3. Широкое применение электронно-вычислительных машин.

Математическое моделирование столь сложных автоволновых структур, как ревербераторы или тем более трехмерные вихри, невозможно без ЭВМ. Однако только этим роль вычислительной техники в исследовании сердечных аритмий не ограничивается.

Компьютеры широко внедряются в современные экспериментальные методики исследования физиологических процессов, протекающих в сердце. Яркий тому пример — многоэлектродное картирование структур, в принципе невозможное без применения самых быстродействующих машин.

Итак, сочетание исследований широ-

кого класса возбудимых сред различной природы с применением современной вычислительной техники дает невиданную до сих пор возможность проникновения в суть фундаментальных физических закономерностей возникновения автоволновых источников возбуждения миокарда. Тем самым открываются новые перспективы для успешного лечения аритмий и избавления людей от угрозы внезапной смерти.

Авторы выражают благодарность В. Н. Кочину и А. В. Самарину за построение трехмерных изображений, М. А. Цыганову за помощь в работе. Авторы признательны НИВЦ АН СССР за предоставленную возможность проведения расчетов на ЭВМ ЕС-1040.

## ЛИТЕРАТУРА

Ахромеева Т. С., Курдюмов С. П., Маленецкий Г. Г. Парадоксы мира нестационарных структур.— М.: Знание, 1985.

Балкарей Ю. И., Голик Л. Л., Елинсон М. И. Автоволновые среды (использование в электронике).— М.: Знание, 1985.

Иваницкий Г. Р. Биологические микроустройства // Вестник АН СССР.— 1984.— № 3.

Иваницкий Г. Р., Кринский В. И., Сельков Е. Е. Математическая биофизика клетки.— М.: Наука, 1978.

Кадомцев Б. Б., Рыдник В. И. Волны вокруг нас.— М.: Знание, 1981.

Кринский В. И. Фибрилляция в возбудимых средах // В сб.: Проблемы кибернетики.— 1968.— № 20.

Кринский В. И., Михайлов А. С. Автоволны.— М.: Знание, 1984.

Курдюмов С. П., Маленецкий Г. Г. Синергетика — теория самоорганизации. Идеи, методы, перспективы.— М.: Знание, 1983.

Мазур Н. А. Внезапная смерть при ишемической болезни сердца // В кн.: Руководство по кардиологии. Т. 3.— М.: 1982.

Николис Г., Пригожин И. Самоорганизация в неравновесных системах.— М.: Мир, 1979.

Рамбиди Н. Г., Замалин В. М. Молекулярная микроэлектроника: истоки и надежды.— М.: Знание, 1985.

Розенштраух Л. В. Распространение возбуждения по различным структурам сердца // В кн.: Физиология кровообращения. Физиология сердца.— Л.: Наука, 1980.

---

Научно-популярное издание

---

Валентин Израилевич КРИНСКИЙ  
Александр Берельевич МЕДВИНСКИЙ  
Александр Викторович ПАНФИЛОВ

### ЭВОЛЮЦИЯ АВТОВОЛНОВЫХ ВИХРЕЙ

Главный отраслевой редактор Л. А. Ерлыкин  
Редактор Г. Г. Карвовский  
Мл. редактор Л. В. Бурханова  
Обложка художника Л. П. Ромасенко  
Худож. редактор М. А. Бабичева  
Техн. редактор И. Е. Жаворонкова  
Корректор В. В. Каночкина  
ИБ № 8237

Сдано в набор 17.06.86. Подписано к печати 23.06.86  
Т-11071. Формат бумаги 70×100<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Бумага  
тип. № 3. Гарнитура «Литературная». Печать  
офсетная. Усл. печ. л. 3,90. Усл. кр.-отт. 8,12.  
Уч.-изд. л. 4,32. Тираж 34 830 экз. Заказ 1630.  
Цена 11 коп. Издательство «Знание». 101835, ГСП,  
Москва, Центр, проезд Серова, д. 4. Индекс  
заказа 864308.

Ордена Трудового Красного Знамени Чеховский  
полиграфический комбинат ВО «Союзполиграф-  
пром» Государственного комитета СССР по делам  
издательств, полиграфии и книжной торговли  
142300 г. Чехов Московской области

*Издательство «Знание» — крупнейшее в стране издательство по выпуску научно-популярной литературы.*

**Издательство выпускает  
37 серий подписных  
научно-популярных брошюр**

Подписная  
научно-  
популярная  
серия



*Издательство  
«Знание»*

*Дорогой читатель!*

**МАТЕМАТИКА  
КИБЕРНЕТИКА**

*Брошюры этой серии в розничную продажу не поступают, поэтому своевременно оформляйте подписку.*

*Подписка на брошюры издательства «Знание» ежеквартальная, принимается в любом отделении «Союзпечати».*

*Напоминаем Вам, что сведения о подписке Вы можете найти в «Каталоге советских газет и журналов» в разделе «Центральные журналы», рубрика «Брошюры издательства «Знание»*

*Цена подписки на год 1 р. 32 к.*

*Наш адрес:  
СССР,  
Москва,  
Центр,  
проезд Серова, 4*