

УЧЕБНИК
ДЛЯ ВУЗОВ

В.Ф. Антонов
А.М. Черныш
В.И. Пасечник
С.А. Вознесенский
Е.К. Козлова

БИОФИЗИКА

под редакцией профессора **В.Ф. Антонова**

Издание первое

*Рекомендовано Министерством образования
Российской Федерации
в качестве учебника для студентов высших
учебных заведений*

Москва

ГУМАНИТАРНЫЙ
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР

ВЛАДОС

2000

ББК 28.071
Б63

Авторы:

**В.Ф. Антонов, А.М. Черныш, В.И. Пасечник,
С.А. Вознесенский, Е.К. Козлова**

Рецензенты:

кафедра биофизики биологического факультета
МГУ им. М.В. Ломоносова,

зав. кафедрой, член-корреспондент РАН, профессор *А.Б. Рубин*;
директор Института нормальной физиологии имени П.К. Анохина, академик РАМН, профессор *К.В. Судаков*;

зав. кафедрой биофизики медико-биологического факультета
РГМУ, академик РАМН, профессор *Ю.А. Владимиров*

Биофизика: Учеб. для студ. высш. учеб. заведений. —
Б63 М.: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 1999. — 288 с.

ISBN 5-691-00338-0.

В учебнике излагается биофизическая сущность организации и функционирования биологических объектов на клеточном, тканевом уровнях, на уровне органов и организма в целом. Раскрывается природа ионного обмена, биоэлектрогенеза, биомеханики мышечного сокращения и системы кровообращения. Большое внимание уделено методам моделирования биологических процессов. Рассмотрены проблемы взаимодействия биосферы и физических полей окружающего мира. Обсуждаются проблемы собственных излучений организма человека. Прилагаются типовые тесты по каждой главе учебника. Данному учебнику предшествовали два издания учебного пособия этих же авторов.

ББК 28.071

- © Антонов В.Ф., Черныш А.М.,
Пасечник В.И., Вознесенский С.А.,
Козлова Е.К., 1999
- © «Гуманитарный издательский центр
ВЛАДОС», 1999
- © Серийное оформление.
Художник Токарев Ю.В., 1999

ISBN 5-691-00338-0

ПРЕДИСЛОВИЕ

Биофизика как учебная дисциплина для подготовки специалистов-биофизиков различного профиля преподается уже более 40 лет. В настоящее время эта дисциплина наряду с другими (молекулярная биология, биохимия, физиология и др.) стала базой фундаментального курса наук о жизни. В этом качестве биофизика становится необходимой для специалистов-небиофизиков, среди которых медики, фармацевты, специалисты сельского хозяйства, ветеринарии и др. Биофизика в последнее время представляет интерес и для некоторых гуманитарных специальностей. В связи с этим очевидна необходимость подготовки комплекта учебных пособий по биофизике, ориентированного на специалистов в области наук о жизни, которые в дальнейшем не будут профессиональными биофизиками.

В соответствии с действующими учебными планами и программами место биофизики определено на младших курсах и она имеет, как правило, ограниченный объем часов. С учетом этого обстоятельства необходимо точное определение минимальной базы для чтения курса и тесной интеграции курса с последующими учебными дисциплинами. Опыт преподавания курса биофизики в медицинском вузе показывает, что минимальной базой дисциплины могут быть вузовские курсы физики, биологии, органической химии. При необходимости предлагаемый курс биофизики может быть реализован на базе углубленных школьных курсов по естественным предметам.

В соответствии с рекомендациями Международного союза прикладной и чистой биофизики, биофизика включает в себя молекулярную биофизику, биофизику клетки и биофизику сложных систем. Такая градация однако обязательна для научных исследований в области биофизики, в то же время программа учебной дисциплины может отличаться от указанных рекомендаций. В предлагаемом учебном комплекте "Биофизика" предусмотрена ориентация на учебные дисциплины физиологического профиля, поэтому основное внимание уделено клеточной биофизике и биофизике сложных систем. Вопросы молекулярной биофизики традиционно рассматриваются в курсе "Биофизическая химия".

Данному учебнику предшествовали 2 издания учебного пособия «Биофизика» этих же авторов. Авторы считают своим

приятным долгом выразить благодарность сотрудникам кафедры медицинской и биологической физики Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, принимавшим участие в плодотворном обсуждении материалов книги.

Отдельные главы настоящей книги написаны следующими авторами:

- Глава 1 – В.Ф. Антонов, С.А. Вознесенский
- Глава 2 – В.Ф. Антонов, С.А. Вознесенский
- Глава 3 – В.Ф. Антонов, С.А. Вознесенский
- Глава 4 – А.М. Черныш, В.И. Пасечник
- Глава 5 – С.А. Вознесенский, А.М. Черныш
- Глава 6 – А.М. Черныш, В.Ф. Антонов
- Глава 7 – А.М. Черныш
- Глава 8 – Е.К. Козлова
- Глава 9 – Е.К. Козлова, А.М. Черныш
- Глава 10 – С.А. Вознесенский, А.М. Черныш
- Глава 11 – А.М. Черныш
- Глава 12 – В.И. Пасечник

ВВЕДЕНИЕ

Предсказуемое будущее развития естественных наук свидетельствует об ожидаемом расцвете в следующем столетии наук о жизни. Важное место среди них занимает биологическая физика. Являясь преимущественно биологической наукой, поскольку основной объект исследования представляет собой живой организм, биофизика в полной мере использует универсальный характер основных физических законов и строгость математических подходов при изучении процессов жизнедеятельности. С учетом этого биофизика может быть определена как наука о наиболее простых и фундаментальных взаимодействиях, лежащих в основе биологических явлений.

Специфика живого впервые проявляется на молекулярном уровне строения органического мира. В свое время основатель квантовой механики Э. Шредингер в своей знаменитой книге “Что такое жизнь с точки зрения физики” впервые сформулировал и дал ответ на ряд вопросов биофизики. Было подчеркнуто, что с точки зрения физики живой организм относится к *открытым* термодинамическим системам с непрерывным обменом веществом и энергией с окружающей средой. Поразительную устойчивость живого организма в условиях принципиальной неравновесности протекающих в нем процессов Шредингер объяснил непрерывным оттоком энтропии из организма в окружающую среду. Второй вопрос, важный с точки зрения физики, – почему любой живой организм состоит из огромного количества атомов? Ответом является указание на то, что система, состоящая из небольшого количества атомов, не может быть упорядоченной. Любая флуктуация в результате теплового движения частиц должна была бы разрушать систему, что не совместимо с жизнью.

Современный этап развития биофизики начался, по существу, с выдающихся открытий Л. Полингом пространственной структуры белка и Д. Уотсоном и Ф. Криком знаменитой спирали жизни – двойной спирали ДНК. Последовательное применение физических методов и представлений при изучении надмолекулярных мембранных структур привело к открытию ионной природы биоэлектрических явлений (А. Ходжкин, А. Хаксли,

Б. Катц, Дж. Икклс, Р. Кейнс). Как оказалось, ключевую роль играют мембраны в сопряжении окисления с фосфорилированием (П. Митчел), основной энергосопрягающей функции митохондрий, бактерий и других биологических частиц. В фотосинтезирующих мембранах был раскрыт механизм молекулярных генераторов тока (Р. Хубер, Й. Дайзенхоффер, Х. Михель). Расшифрована молекулярная структура одиночных ионных каналов (Б. Сакман, Э. Неер). В биофизике сложных систем плодотворными оказались физические идеи термодинамики необратимых процессов (И. Пригожин) и представления о гиперциклах как основе эволюции (М. Эйген). Этот далеко не полный перечень достижений, удостоенных в разные годы Нобелевских премий, позволил определить три основных направления исследований в области современной биофизики – молекулярная биофизика, биофизика клетки и биофизика сложных систем.

Основными объектами исследования *молекулярной биофизики* являются функционально активные вещества и среди них белки и нуклеиновые кислоты. *Биофизика клетки* имеет дело с надмолекулярными структурами живой клетки, среди которых особое место занимают мембранные структуры клеток и субклеточных частиц. *Биофизика сложных систем* рассматривает живые организмы различного уровня организации с позиций физико-математического моделирования. Объектами исследования в этом случае являются сообщества клеток, живые ткани, физиологические системы, популяция организмов.

Построение моделей является одним из главных этапов биофизического исследования. Живой организм представляет собой чрезвычайно сложную систему, не всегда доступную для точного физического эксперимента. В этом случае плодотворным становится использование физических, аналоговых и математических моделей. Естественная трудность такого метода познания живого мира состоит в определении адекватности модели и в оценке степени ее приближенности к оригиналу. К счастью, в физике разработаны способы преодоления этих трудностей. Можно утверждать, что любое крупное открытие в биофизике получено путем применения моделей. Представление биомакромолекул в виде кристаллов позволило установить молекулярную структуру гемоглобина (Перутц), миоглобина (Кендрью). Важную роль сыграла аналоговая электрическая модель возбудимой мембраны в исследованиях Ходжкина и Хаксли. В биофизике мембран широкое применение получили физические модели мембран в виде моно- и бимолекулярных

липидных пленок. С развитием и совершенствованием вычислительной техники моделирование получает новое развитие.

Пограничное положение биофизики между биологией и физикой стало, к сожалению, причиной появления лжебиофизики (по терминологии М.В. Волькенштейна). Причина этого заключается в неравномерном развитии физики, химии, с одной стороны, и биологии, медицины и сельскохозяйственных наук – с другой. Объективно существующие “белые пятна” биофизики пытаются заполнить псевдонаучными спекуляциями. Среди них представление об “антиэнтропийности” живых систем, представление об особых полупроводниковых свойствах и даже свойстве проводимости биополимеров (“биоплазма”), представление об особых “биополях”, неизвестных науке, представления о биологической значимости слабых электромагнитных излучений (“некробиотические лучи”) и т.д. Раскрытие научной несостоятельности представлений лжебиофизики имеет большое значение, особенно в случае медицины и сельского хозяйства, поскольку многие положения лжебиофизики становятся базой “сверхмодных” методов лечения в медицине и получения “сверхурожаев” в сельском хозяйстве. Частичному исправлению этого положения призвано способствовать данное учебное пособие.

В заключение следует подчеркнуть еще одну важную роль современной биофизики. Дело в том, что традиционно описательные биология, медицина и сельскохозяйственные науки все более становятся точными науками. Трудно переоценить в этом случае роль биофизики, призванной исследовать явления жизни с использованием физических представлений и методов.

РАЗДЕЛ I.

БИОФИЗИКА МЕМБРАН

ГЛАВА 1. БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ. СТРУКТУРА, СВОЙСТВА

Биофизика мембран – важнейший раздел биофизики клетки, имеющий большое значение для биологии. Многие жизненные процессы протекают на биологических мембранах. Нарушение мембранных процессов – причина многих патологий. Лечение также во многих случаях связано с воздействием на функционирование биологических мембран.

§ 1. Основные функции биологических мембран

Элементарная живая система, способная к самостоятельному существованию, развитию и воспроизведению – это живая клетка – основа строения всех животных и растений. Важнейшими условиями существования клетки (и клеточных оргanelл) являются, с одной стороны, автономность по отношению к окружающей среде (вещество клетки не должно смешиваться с веществом окружения, должна соблюдаться автономность химических реакций в клетке и ее отдельных частях); с другой стороны, связь с окружающей средой (непрерывный, регулируемый обмен веществом и энергией между клеткой и окружающей средой). Живая клетка – открытая система.

Единство автономности от окружающей среды и одновременно тесной связи с окружающей средой – необходимое условие функционирования живых организмов на всех уровнях их организации. Поэтому важнейшее условие существования клетки, и, следовательно, жизни – нормальное функционирование биологических мембран.

Три основные функции биологических мембран:

барьерная – обеспечивает селективный, регулируемый, пассивный и активный обмен веществом с окружающей средой (селек-

тивный – значит, избирательный: одни вещества переносятся через биологическую мембрану, другие – нет; регулируемый – проницаемость мембраны для определенных веществ меняется в зависимости от генома и функционального состояния клетки);

матричная – обеспечивает определенное взаимное расположение и ориентацию мембранных белков, обеспечивает их оптимальное взаимодействие (например, оптимальное взаимодействие мембранных ферментов);

механическая – обеспечивает прочность и автономность клетки, внутриклеточных структур.

Кроме того, биологические мембраны выполняют и другие функции:

энергетическую – синтез АТФ на внутренних мембранах митохондрий и фотосинтез в мембранах хлоропластов;

генерацию и проведение биопотенциалов;

рецепторную (механическая, акустическая, обонятельная, зрительная, химическая, терморцепция – мембранные процессы) и многие другие функции.

Общая площадь всех биологических мембран в организме человека достигает десятков тысяч квадратных метров. Относительно большая совокупная площадь связана с огромной ролью мембран в жизненных процессах.

§ 2. Структура биологических мембран

Первая модель строения биологических мембран была предложена в 1902 г. Было замечено, что через мембраны лучше всего проникают вещества, хорошо растворимые в липидах, и на основании этого было сделано предположение, что биологические мембраны состоят из тонкого слоя фосфолипидов. На самом деле, на поверхности раздела полярной и неполярной среды (например, воды и воздуха) молекулы фосфолипидов образуют мономолекулярный (одномолекулярный) слой. Их полярные “головы” погружены в полярную среду, а неполярные “хвосты” ориентированы в сторону неполярной среды. Поэтому и можно было предположить, что биологические мембраны построены из монослоя липидов.

В 1925 г. Гортер и Грендел показали, что площадь монослоя липидов, экстрагированных из мембран эритроцитов, в два раза больше суммарной площади эритроцитов. Гортер и Грендел экстрагировали липиды из гемолизированных эритроцитов ацетоном, затем выпаривали раствор на поверхности воды и измеряли площадь образовавшейся мономолекулярной пленки

липидов. На основании результатов этих исследований была высказана идея, что липиды в мембране располагаются в виде бимолекулярного слоя (рис. 1.1).

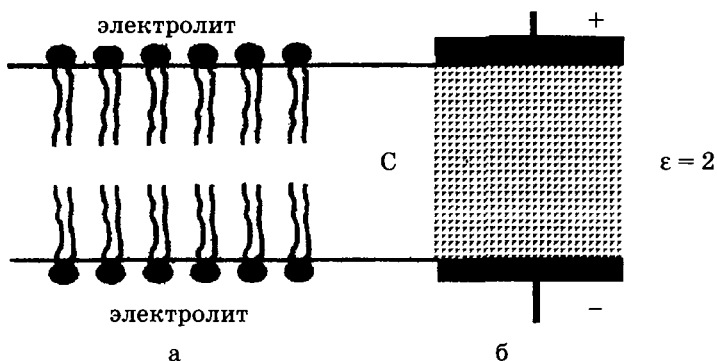


Рис. 1.1. Бимолекулярный слой липидов (а);
мембрана как конденсатор (б),

(C – электрическая емкость, ϵ – диэлектрическая проницаемость)

Эту гипотезу подтвердили исследования электрических параметров биологических мембран (Коул и Кертис, 1935 г.): высокое электрическое сопротивление $\approx 10^7 \text{ Ом}\cdot\text{м}^2$ и большая емкость $\approx 0,5 \cdot 10^{-2} \text{ Ф/м}^2$.

Биологическую мембрану можно рассматривать как *электрический конденсатор* (рис. 1.1), в котором пластинами являются электролиты наружного и внутреннего растворов (внеклеточного и цитоплазмы) с погруженными в них головами липидных молекул. Проводники разделены диэлектрическим слоем, образованным неполярной частью липидных молекул – двойным слоем их хвостов. Липиды – диэлектрики с диэлектрической проницаемостью $\epsilon \approx 2$.

Емкость плоского конденсатора

$$C = \frac{\epsilon\epsilon_0 S}{d},$$

где электрическая постоянная $\epsilon_0 = 8,85 \cdot 10^{12} \text{ Ф/м}$, d – расстояние между пластинами конденсатора, S – площадь пластины.

Удельная емкость (на единицу площади)

$$C_{\text{уд}} = \frac{\epsilon\epsilon_0}{d}.$$

Отсюда можно найти расстояние между пластинами конденсатора, соответствующее в нашем случае толщине липидной части мембраны,

$$d = \frac{\epsilon \epsilon_0}{C_{уд}} = \frac{8,85 \cdot 10^{-12} \cdot 2}{0,5 \cdot 10^{-2}} \text{ м} \approx 3,5 \text{ нм.}$$

Это как раз соответствует по порядку величины толщине неполярной части бимолекулярного слоя липидов, сложенных определенным образом.

Однако мембрана – это не только липидный бислой. Имелись экспериментальные данные, которые свидетельствовали о том, что биологическая мембрана состоит и из белковых молекул. Например, при измерении поверхностного натяжения клеточных мембран было обнаружено, что измеренные значения коэффициента поверхностного натяжения значительно ближе к коэффициенту поверхностного натяжения на границе раздела белок-вода (около 10^{-4} Н/м), нежели на границе раздела липид-вода (около 10^{-2} Н/м). Эти противоречия экспериментальным результатам были устранены Даниелли и Девсоном, предложившими в 1935 г. так называемую бутербродную модель строения биологических мембран, которая с некоторыми несущественными изменениями продержалась в мембранологии в течение почти 40 лет. Согласно этой модели мембрана – трехслойная. Она образована двумя расположенными по краям слоями белковых молекул с липидным бислоем посередине; образуется нечто вроде бутерброда: липиды, наподобие масла, между двумя “ломтями” белка.

Однако по мере накопления экспериментальных данных пришлось в конце концов отказаться и от бутербродной модели строения биологических мембран.

Огромную роль в развитии представлений о строении биологических мембран сыграло все большее проникновение в биологию физических методов исследования.

Большую информацию о структуре мембран, о взаимном расположении атомов мембранных молекул дает рентгеноструктурный анализ, основанный на дифракции коротковолновых рентгеновских лучей на атомарных структурах. *Рентгеноструктурный анализ* позволяет обнаруживать упорядоченность в расположении атомов и определять параметры упорядоченных структур (например, расстояния между кристаллографическими плоскостями). Исследования дифракции рентгеновских лучей на мембране подтвердили относительно упорядоченное рас-

положение липидных молекул в мембране – двойной молекулярный слой с более или менее параллельно расположенными жирнокислотными хвостами, дали возможность точно определить расстояние между полярной головой липидной молекулы и метильной группой в конце углеводородной цепи.

Наибольшие успехи в раскрытии особенностей строения биологических мембран были достигнуты в *электронно-микроскопических* исследованиях. Как известно, световой микроскоп не позволяет рассмотреть детали объекта, меньшие примерно половины длины световой волны (около 200 нм). В световом микроскопе можно разглядеть отдельные клетки, однако он совершенно непригоден для изучения биологических мембран, толщина которых в 20 раз меньше предела разрешения светового микроскопа. Разрешающая способность микроскопа ограничена явлением дифракции. Поэтому, чем меньше длина волны по сравнению с деталями исследуемого объекта, тем меньше искажения. Предел разрешения пропорционален длине волны.

В электронном микроскопе вместо светового пучка на исследуемый объект направляется пучок электронов, разогнанных до больших скоростей.

Известно, что электронам с высокими скоростями тоже присущи волновые свойства, в том числе явление дифракции. Однако при достаточно больших скоростях, согласно формуле де Бройля, длина волны мала и соответственно мал предел разрешения. Так, если электроны ускоряются электрическим полем с напряжением 10^5 В, их скорость достигает 10^6 м/с, длина волны уменьшается и предел разрешения составляет порядка 0,1 нм, что позволяет рассмотреть отдельные детали строения биологических мембран.

В электронном микроскопе достигается увеличение в сотни тысяч раз, что дало возможность исследовать строение клетки, клеточных органелл и биологических мембран.

Недостатком электронной микроскопии является деформация живого объекта в процессе исследования. Перед началом электронномикроскопических исследований клетка проходит через многие стадии предварительной обработки: обезвоживание, закрепление, ультратонкий срез, обработка препаратов веществами, хорошо рассеивающими электроны (например, золотом, серебром, осмием, марганцем и т.п.). При этом изучаемый объект значительно изменяется. Несмотря на это, успехи в изучении клетки при помощи электронного микроскопа несомненны.

При помощи электронной микроскопии удалось получить изображение биологических мембран, на снимках видно трехслойное строение мембраны.

Новая информация о строении мембраны была получена с помощью метода “замораживание-скол-травление”. По этому методу клетку охлаждают до очень низкой температуры в жидком азоте. Охлаждение проводится с очень большой скоростью (около 1000 градусов в секунду). При этом вода, содержащаяся в препарате, переходит в твердое аморфное состояние. Затем клетки раскалываются специальным ножом и помещаются в вакуум. Замерзшая вода быстро возгоняется, освобождая поверхность скола (этот процесс и называют травлением). После травления получают реплику (отпечаток со сколотой поверхности) и фотографируют в электронном микроскопе. Замороженные мембраны могут при раскалывании расщепляться в разных направлениях, в том числе и вдоль границы двух липидных слоев, и поэтому можно видеть их внутреннее строение.

Было обнаружено, что имеются белковые молекулы, погруженные в липидный бислой и даже прошивающие его насквозь. Это привело к существенному изменению представлений о строении мембраны.

Современное представление о структуре мембраны. Совокупность результатов, полученных физическими и химическими методами исследования, дала возможность предложить новую *жидкостно-мозаичную* модель строения биологических мембран (Сингер и Никольсон, 1972 г.). Согласно Сингеру и Никольсону, структурную основу биологической мембраны образует двойной слой фосфолипидов, инкрустированный белками (рис. 1.2). Различают поверхностные (или периферические) и интегральные белки.

Липиды находятся при физиологических условиях в жидком агрегатном состоянии. Это позволяет сравнить мембрану с фосфолипидным морем, по которому плавают белковые “айсберги”. Одним из подтверждений жидкостно-мозаичной модели является и тот факт, что, как установил химический анализ, в разных мембранах соотношение между содержанием белков и фосфолипидов сильно варьирует: в миелиновой мембране белков в 2,5 раза меньше, чем липидов, а в эритроцитах, напротив, белков в 2,5 раза больше, чем липидов. При этом, согласно современной модели, соотношение количества белков и липидов во всех мембранах должно быть примерно одинаково. Тот факт, что не вся поверхность биологической мембраны покрыта белками, показал и метод ядерного магнитного резонанса (см. § 3). Так, например, более чем половина поверхности мембраны кишечной палочки образована полярными головами липидов.

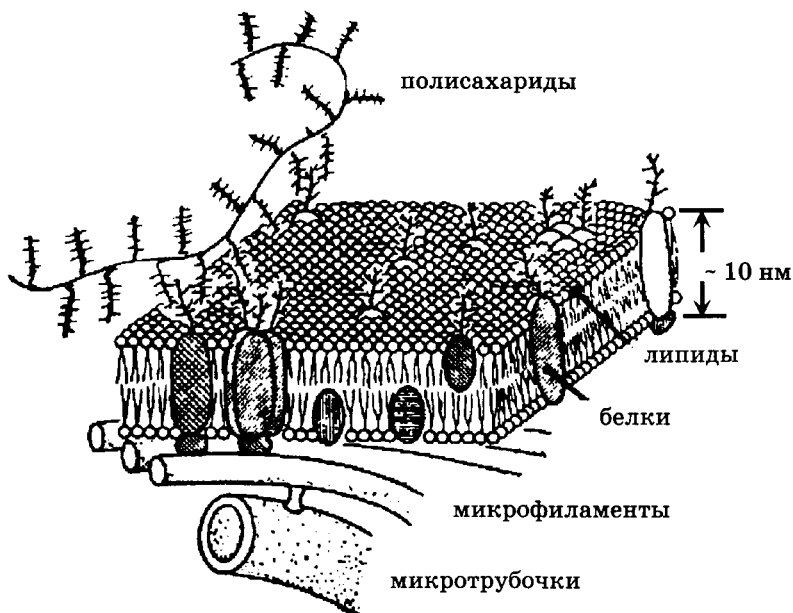


Рис. 1.2. Жидкостно-мозаичная модель плазматической мембраны (объяснения в тексте)

Кроме фосфолипидов и белков, в биологических мембранах содержатся и другие химические соединения. В мембранах животных клеток много холестерина (в сравнимом количестве с фосфолипидами и белками). Есть в мембранах и другие вещества, например гликолипиды, гликопротеиды.

Жидкостно-мозаичная модель строения мембраны в настоящее время общепринята. Однако, как всякая модель, она дает довольно упрощенную картину строения мембраны. В частности, обнаружено, что белковые “айсберги” не всегда свободно плавают в липидном море, а могут быть “заякорены” на внутренние (цитоплазматические) структуры клетки. К таким структурам относятся микрофиламенты и микротрубочки (рис. 1.2). Микротрубочки – полые цилиндры диаметром около 300 нм из особого белка (тубулина) играют, по-видимому, важную роль в функционировании клетки.

Выяснилось также, что не все липиды в мембране расположены по принципу бислоя. Физические методы исследования показали, что липидная фаза мембран содержит также участки, где липидные молекулы не образуют двойной слой.

Изучением сложного химического состава мембран, мембранных белков и других веществ занимается биохимия. Основная область приложения биофизики – структурная основа мембраны, а именно двойной слой фосфолипидных молекул.

Молекула фосфолипида лецитина содержит полярную голову (производную фосфорной кислоты) и длинный неполярный хвост (остатки жирных кислот). В голове фосфолипидной молекулы лецитин имеются две заряженные группы, расположенные на некотором расстоянии друг от друга. Два разноименных заряда, равные по абсолютной величине, образуют электрический диполь.

В мембранах содержатся разные фосфолипиды. Например, в мембране эритроцитов их около 20 видов. Варьирует химическая формула полярной головы молекулы. У некоторых фосфолипидов головы кроме двух зарядов противоположного знака, создающих дипольный момент, но оставляющих молекулу в целом нейтральной, несут один некомпенсированный отрицательный заряд, вследствие чего молекула оказывается заряженной отрицательно. Углеводородные хвосты фосфолипидной молекулы содержат приблизительно 20 атомов углерода, в хвосте может быть 1 – 4 двойных ненасыщенных связей.

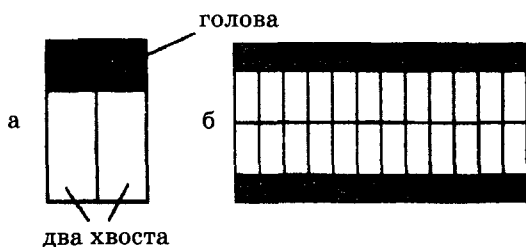


Рис. 1.3. Схематичное изображение «двухвостовой» фосфолипидной молекулы (а) и схема образования бислоевой мембраны из таких молекул (б)

Полярные головы молекул фосфолипидов – *гидрофильны*, а их *неполярные хвосты* – *гидрофобны*. В смеси фосфолипидов с водой термодинамически выгодно, чтобы полярные головы были погружены в состоящую из полярных молекул воду, а их неполярные хвосты были бы расположены подалеке от воды. Такое расположение амфифильных (имеющих и гидрофильную, и гидрофобную части) молекул соответствует наименьшему значению энергии Гиббса по сравнению с другими возможными расположениями молекул.

Очень существенным является то обстоятельство, что молекулы фосфолипидов имеют два хвоста. Такая молекула в пространстве имеет форму, близкую к цилиндру (рис. 1.3). Из молекул фосфолипидов в водной среде происходит самосборка бислоевой мембраны. Присутствие молекул с одним хвостом (лизолецитин), имеющих в пространстве форму, близкую к конусу, разрушает клеточные мембраны (рис. 1.4). Фосфолипидные молекулы, лишенные одного из хвостов, образуют поры в бислоевой мембране, нарушается барьерная функция мембран.

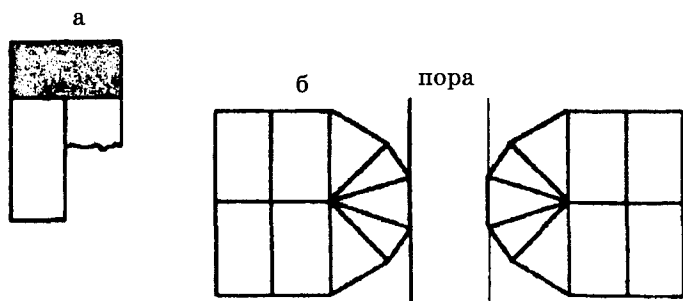


Рис. 1.4. Схематичное изображение «однохвостовой» фосфолипидной молекулы (а) и схема образования поры в мембране из «однохвостовых» молекул

§ 3. Динамика мембран. Подвижность фосфолипидных молекул в мембранах

Режим функционирования мембраны сильно зависит от микровязкости липидного бислоя и подвижности фосфолипидных молекул в мембране, фазового состояния мембранных липидов. Отклонения биофизических характеристик липидного бислоя от нормы связано с разного рода патологиями. Важную роль в физиологии клетки играют фазовые переходы в биологических мембранах.

Липидная фаза биологических мембран при физиологических условиях (температуре, давлении, химическом составе окружающей среды) находится в жидком агрегатном состоянии. Это доказано методами флюоресцентного анализа (с использованием флюоресцентных зондов и меток), электронного парамагнитного резонанса (ЭПР), с использованием спиновых зондов и меток, и ядерного магнитного резонанса (ЯМР).

В нормальном состоянии мембрана не флуоресцирует. Чтобы провести исследования мембраны флуоресцентным методом, надо вводить в мембрану молекулы или молекулярные группы, способные к флуоресценции. В качестве флуоресцентных зондов используются: ДМХ – диметиламинохалкон; МБА – 3-метоксибензантрон; АНС – 1-анилин-нафталин-сульфонат и др. (рис. 1.5).

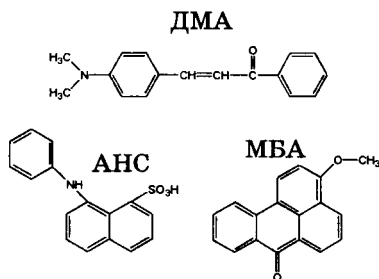


Рис. 1.5. Структура некоторых флуоресцентных зондов, применяемых при изучении биологических мембран

Флуоресцентный анализ дает возможность исследовать подвижность фосфолипидных молекул в мембране, оценить вязкость липидной фазы мембраны (так называемую микровязкость мембран). Микровязкость мембраны можно оценить по изменениям спектров флуоресценции, а также по степени поляризации Р флуоресцентного излучения при освещении мембраны поляризованным светом. Связь степени поляризации Р и микровязкости мембраны η выражается формулой Перрена и Яблонского:

$$\frac{1}{P} - \frac{1}{3} = \left(\frac{1}{P_0} - \frac{1}{3} \right) \left(1 + \frac{RT}{V\eta} \tau \right),$$

где P_0 – степень поляризации света на неподвижных молекулах, $R = 8,31$ Дж / (К · моль) – универсальная газовая постоянная, T [К] – температура, V – молярный объем флуоресцирующих молекул, τ – время жизни возбужденного состояния.

Наиболее полные сведения об агрегатном состоянии липидных бислоев дают методы радиоспектроскопии ЭПР и ЯМР.

Электронный парамагнитный резонанс – это явление резкого возрастания поглощения энергии электромагнитной волны

системой парамагнитных частиц (электронов с некомпенсированными спинами), помещенных во внешнее магнитное поле, при резонансной частоте волны $\nu_{\text{рез}}$.

Резонансное значение частоты

$$\nu_{\text{рез}} = \frac{g\beta B}{h},$$

где B – индукция магнитного поля, h – постоянная Планка, g – гидромагнитное отношение, или g -фактор, зависящий от природы парамагнитных частиц. Для свободного электрона $g \approx 2$. Магнетон Бора $\beta = 0,927 \cdot 10^{-23}$ Дж / Тл. Практически удобнее оставлять частоту ν электромагнитной волны постоянной, а медленно менять индукцию магнитного поля B . Резонансное поглощение энергии будет наблюдаться при

$$B_{\text{рез}} = \frac{h\nu}{g\beta}.$$

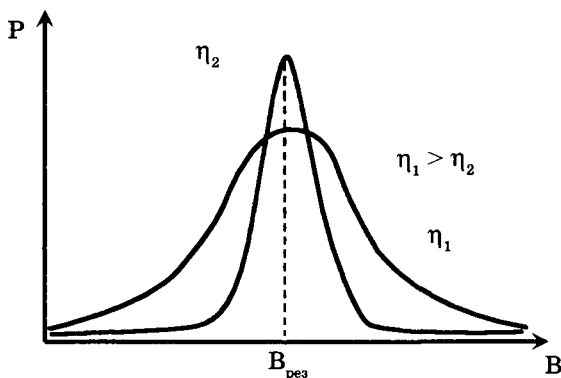


Рис. 1.6. Изменение спектров ЭПР при уменьшении микровязкости η (увеличении подвижности молекул) – схематичное изображение

В ЭПР используются частоты электромагнитного поля $\nu \sim 10^{10}$ Гц и индукция $B \sim 0,3$ Тл.

Спектр ЭПР называется зависимость мощности поглощения P электромагнитной волны от величины магнитной индукции B .

Чем сильнее взаимодействие между атомами и молекулами образца, тем спектры ЭПР шире. Чем слабее взаимодействие между частицами (больше подвижность молекул), тем уже спектры ЭПР (рис. 1.6). По ширине спектров ЭПР можно судить о подвижности молекул вещества.

Так как молекулы фосфолипидов диамагнитны, для ЭПР-исследований биомембран используются *спин-зонды* и *спин-метки* – молекулы или молекулярные группы с неспаренными электронами. Формула одного из таких соединений, часто используемого при ЭПР-спектроскопии мембран, дана на рис. 1.7.

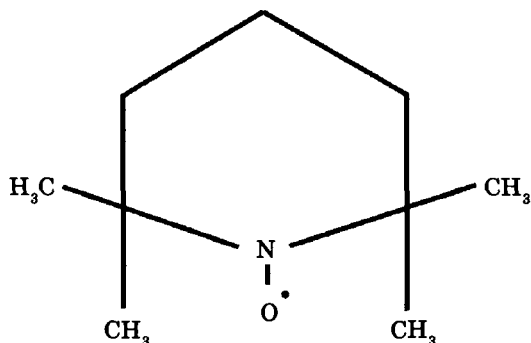


Рис. 1.7. Формула спинового зонда ТЕМПО (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксин)

Парамагнитные спин-зонды вводятся в липидную мембрану, спектры поглощения спин-зондами электромагнитной волны дают информацию о свойствах липидного окружения, в частности о подвижности липидных молекул в мембране.

Несмотря на ценную информацию, которую удалось получить при исследовании биологических объектов методом ЭПР с использованием спиновых зондов, этот метод обладает существенным недостатком – внесение в биологический объект чужеродных молекул-зондов может изменять структуру объекта. От этого недостатка свободен метод ЯМР.

Ядерный магнитный резонанс – это явление резкого возрастания поглощения энергии электромагнитной волны системой атомных ядер, обладающих магнитным моментом, помещенных во внешнее магнитное поле, при резонансной частоте волны $\nu_{\text{рез}}$:

$$\nu_{\text{рез}} = g_{\text{я}} \frac{\mu_{\text{я}} B}{h},$$

где $g_{\text{я}}$ – ядерный множитель Ланде, имеющий разные значения для разных парамагнитных ядер, для протона $g_{\text{я}} = 5,58$; $\mu_{\text{я}}$ – ядерный магнетон составляет $1/1836$ часть магнетона Бора.

Магнитным моментом обладают, например, такие ядра, как ^1_1H , $^{13}_6\text{C}$, $^{31}_{15}\text{P}$. Не обладают магнитным моментом такие ядра, как ^4_2He , $^{16}_8\text{O}$, $^{12}_6\text{C}$. В биологическом объекте содержится мно-

го ядер ^1_1H – протонов, что дает возможность применять для их исследования ЯМР. В ЯМР используются более сильные магнитные поля ($B \approx 1$ Тл), а частоты переменного электромагнитного поля меньше ($5 \cdot 10^7$ Гц), чем в ЭПР.

Как и в случае ЭПР, спектры ЯМР тем шире, чем больше вязкость и меньше молекулярная подвижность исследуемого объекта.

Флюоресцентные, ЭПР- и ЯМР-исследования показали, что подвижность фосфолипидных молекул в мембране сравнительно велика, а вязкость мала. В нормальных физиологических условиях липидная часть мембраны находится в жидком агрегатном состоянии. Вязкость липидной мембраны сравнима с вязкостью подсолнечного масла:

$$\eta \approx (30 - 100) \text{ мПа} \cdot \text{с}$$

(для сравнения: вязкость воды при 20°C составляет $1 \text{ мПа} \cdot \text{с}$).

Изменение микровязкости липидного окружения мембранных белков-ферментов резко сказывается на их функционировании. Некоторые экспериментальные данные свидетельствуют о том, что канцерогенез связан со снижением вязкости липидной фазы мембраны, а при старении вязкость, напротив, увеличивается. Разрабатываются диагностические методы, основанные на измерении микровязкости мембран с помощью спин-зондов.

Любопытно, что микровязкость мембраны у концов липидных хвостов меньше, чем около полярных голов. Это доказано методом ЭПР с использованием спин-меток. Спиновые метки присоединялись к разным местам фосфолипидной молекулы. Как видно из рис. 1.8, второму положению спиновой метки соответствует более узкий спектр ЭПР, а следовательно, подвижность участка 2 фосфолипидной молекулы больше, чем участ-

ка 1. Поэтому в середине мембраны упорядоченность во взаимном расположении хвостов фосфолипидных молекул меньше.

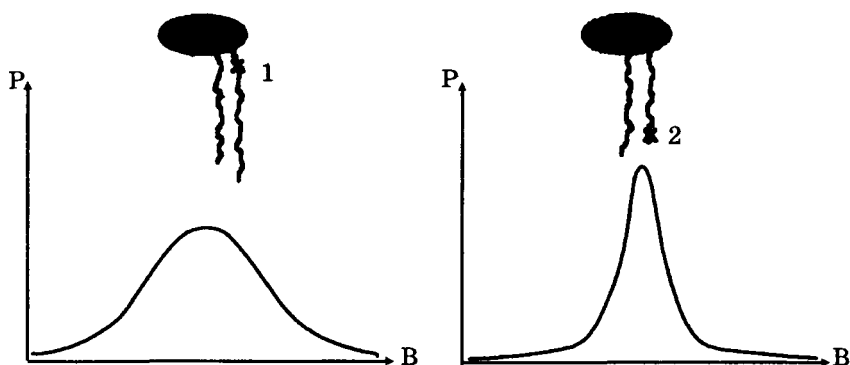


Рис. 1.8. Два способа прикрепления спиновой метки к фосфолипидной молекуле и различие спектров ЭПР для этих двух случаев – схематичное изображение

Высокая подвижность липидных молекул обуславливает латеральную (боковую) диффузию. Латеральная диффузия – это хаотическое тепловое перемещение молекул липидов и белков в плоскости мембраны. При латеральной диффузии рядом расположенные молекулы липидов скачком меняются местами и вследствие таких последовательных перескоков из одного места в другое молекула перемещается вдоль поверхности мембраны. Среднее квадратичное перемещение $S_{кв}$ молекул при диффузии за время t можно оценить по формуле Эйнштейна:

$$S_{кв} = 2\sqrt{Dt}.$$

Зная $S_{кв}$, можно найти значение коэффициента латеральной диффузии D .

Перемещение молекул по поверхности мембраны клетки за время t определено экспериментально методом флюоресцентных меток – флюоресцирующих молекулярных групп. Флюоресцентные метки делают флюоресцирующими молекулы, движение которых по поверхности клетки можно изучать, например, исследуя под микроскопом скорость расплывания по поверхности клетки флюоресцирующего пятна, созданного такими молекулами. Остроумный прием, используемый с целью определения скорости перемещения флюоресцирующих

молекул – фотообесцвечивание. В клетку вводят молекулы, меченые флуоресцентными метками, а затем небольшой участок клеточной поверхности (несколько квадратных микрометров) облучают лазерным лучом. Под действием лазерного излучения молекулы теряют способность флуоресцировать. Измеряя скорость восстановления флуоресценции в обесцвеченной области по скорости уменьшения радиуса обесцвеченного пятна, получают оценку скорости латеральной диффузии.

Оказалось, что среднее квадратичное перемещение за секунду фосфолипидной молекулы по поверхности мембраны эритроцита составило около 5 мкм, что сравнимо с размерами клеток. Таким образом, за секунду молекула может обойти всю поверхность небольшой клетки. Обнаруженное среднее квадратичное перемещение белковых молекул составило около 0,2 мкм за секунду.

Рассчитанные по формуле Эйнштейна коэффициенты латеральной диффузии для липидов $D_{\text{лип}} \approx 6 \cdot 10^{-12} \text{ м}^2 / \text{с}$, для белков $D_{\text{б}} \approx 10^{-14} \text{ м}^2 / \text{с}$.

Частота перескоков (число перескоков в секунду) молекулы с одного места на другое вследствие латеральной диффузии может быть найдена по формуле:

$$v = 2\sqrt{3} \frac{D}{f},$$

где f – площадь, занимаемая одной молекулой на мембране.

Для молекул фосфолипидов $D_{\text{лип}} = 6 \cdot 10^{-12} \text{ м}^2 / \text{с}$, $f \approx 7 \cdot 10^{-19} \text{ м}^2$. Для этих значений частота перескоков $v = 3 \cdot 10^7 \text{ с}^{-1}$. Каждая молекула, таким образом, в среднем претерпевает десятки миллионов перестановок в плоскости мембраны за секунду, то есть характерное время одного перескока $\tau = 10^{-7} - 10^{-8} \text{ с}$.

Флип-флоп – это диффузия молекул мембранных фосфолипидов поперек мембраны.

Скорость перескоков молекул с одной поверхности мембраны на другую (флип-флоп) определена методом спиновых меток в опытах на модельных липидных мембранах – липосомах (см. § 5).

Часть фосфолипидных молекул, из которых формировались липосомы, метились присоединенными к ним спиновыми метками. Липосомы подвергались воздействию аскорбиновой кислоты, вследствие чего неспаренные электроны на молекулах пропадали: парамагнитные молекулы становились диамагнитными, что можно было обнаружить по уменьшению площади под кривой спектра ЭПР.

Сначала “нейтрализовались” неспаренные электроны молекул, расположенных на внешних поверхностях липосом, что привело к уменьшению числа неспаренных электронов в два раза. ЭПР затем определялся спин-метками на внутренних, не доступных действию аскорбиновой кислоты поверхностях липосом. Однако площадь под спектрами ЭПР продолжала понижаться, что свидетельствовало об уменьшении числа неспаренных электронов. Это объяснялось перескоками меченных спин-метками молекул с внутренней поверхности бислойной мембраны липосомы на внешнюю – флип-флопом. По скорости уменьшения интенсивности сигнала ЭПР установлено, что половина меченых молекул претерпевает флип-флоп примерно за 6,5 часов, поскольку примерно через это время площадь под кривой спектра ЭПР (а следовательно, число неспаренных электронов) уменьшалась в два раза.

Таким образом, перескоки молекул с одной поверхности бислоя на другую (флип-флоп) совершаются значительно медленнее, чем перескоки при латеральной диффузии. Среднее время, через которое фосфолипидная молекула совершает флип-флоп ($T \sim 1$ час), в десятки миллиардов раз больше среднего времени, характерного для перескока молекулы из одного места в соседнее в плоскости мембраны.

Сочетание быстрой диффузии молекул вдоль мембраны и очень медленной диффузии поперек мембраны имеет большое значение для функционирования мембран, а именно для матричной функции мембраны (см. § 1). Благодаря затрудненному переходу поперек мембраны поддерживается упорядоченность в молекулярной структуре мембраны, ее анизотропия, асимметрия (относительно плоскости мембраны) расположения липидных и белковых молекул, определенная ориентация белков-ферментов поперек мембраны. Это имеет большое значение, например, для направленного переноса веществ через мембрану.

§ 4. Физическое состояние и фазовые переходы липидов в мембранах

Вещество при разных температуре, давлении, концентрациях химических компонентов может находиться в различных физических состояниях, например газообразном, жидком, твердом, плазменном. Кристаллическому твердому состоянию вещества могут соответствовать разные фазовые состояния (кристаллические модификации). В качестве примера разных кристаллических модификаций одного и того же вещества – углерода – можно назвать графит и алмаз.

Из средней школы известно, что характерными, отличительными чертами твердого тела являются собственный объем, форма, механическая прочность; жидкости – собственный объем, отсутствие упругости по отношению к изменению формы и механической прочности, текучесть.

Твердое тело может быть как кристаллическим (имеется дальний порядок в расположении частиц на расстояниях, много превышающих межмолекулярные расстояния – кристаллическая решетка), так и аморфным, например стекло (нет дальнего порядка в расположении атомов и молекул).

Различие между твердым аморфным телом и жидкостью состоит не в наличии или отсутствии дальнего порядка, а в характере движения частиц. И молекулы жидкости, и молекулы твердого тела совершают колебательные (иногда вращательные) движения около положения равновесия. Через некоторое среднее время – “время оседлой жизни” – происходит перескок молекулы в другое положение равновесия. Различие заключается в том, что время оседлой жизни в жидкости много меньше, чем в твердом теле.

Липидные бислоиные мембраны при физиологических условиях – жидкие, время оседлой жизни фосфолипидных молекул в мембране мало: $\tau \approx 10^{-7} - 10^{-8}$ с.

Вместе с тем, молекулы в мембране размещены не беспорядочно, в их расположении наблюдается дальний порядок. Фосфолипидные молекулы находятся в двойном слое, а их гидрофобные хвосты приблизительно параллельны друг другу. Есть порядок и в ориентации полярных гидрофильных голов.

Физическое состояние, при котором есть дальний порядок во взаимной ориентации и расположении молекул, но агрегатное состояние жидкое, называется жидкокристаллическим состоянием.



Рис. 1.9. Расположение молекул в аморфном (а) и жидкокристаллическом состояниях (б, в, г)

Жидкие кристаллы могут образовываться не во всех веществах, а в веществах из “длинных молекул” (поперечные размеры которых меньше продольных). Могут быть различные жидкокристаллические структуры (рис. 1.9, б, в, г): нематическая (нитевидная), когда длинные молекулы ориентированы параллельно друг другу; смектическая (мылообразная) – молекулы параллельны друг другу и располагаются слоями; холестерическая – молекулы располагаются параллельно друг другу в одной плоскости, но в разных плоскостях ориентации молекул разные (повернуты на некоторый угол в одной плоскости относительно другой).

Бислойная липидная фаза биологических мембран соответствует смектическому жидкокристаллическому состоянию.

Жидкокристаллические структуры очень чувствительны к изменению температуры, давления, химического состава, электрическому полю. Это определяет динамичность липидных бислойных мембран – изменение их структуры при различных, даже небольших изменениях внешних условий или химического состава. При изменении условий вещество может перейти в другое фазовое состояние (например, из газообразного в жидкое, из жидкого в твердое, из одной кристаллической модификации в другую).

Как показано физическими методами исследования: дилатометрией (измерение коэффициента объемного расширения) и калориметрией (измерение теплоемкости), методом рентгеноструктурного анализа и др., липидная часть биологических мембран при определенных температурах испытывает фазовый переход первого рода. Согласно данным рентгеноструктурного анализа, радиоспектроскопии, флюоресцентного анализа, инфракрасной спектроскопии и других физических исследований, в фосфолипидной мембране при понижении температуры происходит переход из жидкокристаллического в гель-состояние, которое условно иногда называют твердокристаллическим (рис. 1.10).

В гель-состоянии молекулы расположены еще более упорядочено, чем в жидкокристаллическом. Все гидрофобные углеводородные хвосты фосфолипидных молекул в гель-фазе полностью вытянуты строго параллельно друг другу (имеют полностью транс-конформацию). В жидком кристалле за счет теплового движения возможны транс-гош-переходы, хвосты молекул изгибаются, их параллельность друг другу в отдельных местах нарушается, особенно сильно в середине мембраны.

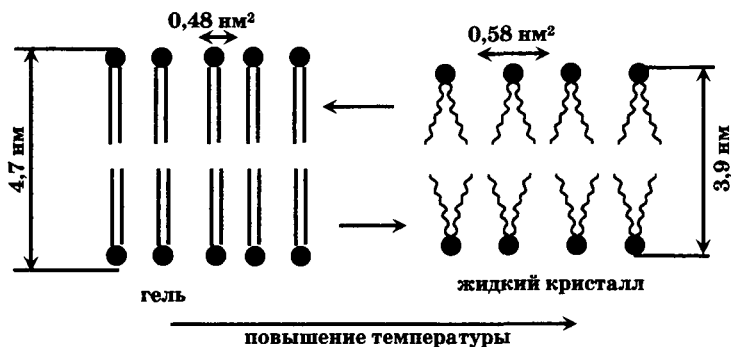


Рис. 1.10. Изменение структуры мембраны при переходе из жидкокристаллического в гель-состояние и обратно при изменении температуры

Толщина мембраны в гель-фазе поэтому больше, чем в жидком кристалле (рис. 1.10). Однако при переходе из твердого в жидкокристаллическое состояние объем несколько увеличивается, потому что значительно увеличивается площадь мембраны, приходящаяся на одну молекулу (от $0,48 \text{ нм}^2$ до $0,58 \text{ нм}^2$). Так как в твердокристаллическом состоянии больше порядок, чем в жидком кристалле, ему соответствует меньшая энтропия.

Для нормального функционирования мембрана должна быть в жидкокристаллическом состоянии. Поэтому в живых системах при продолжительном понижении температуры окружающей среды наблюдается адаптационное изменение химического состава мембран, обеспечивающее понижение температуры фазового перехода.

Температура фазового перехода понижается при увеличении числа ненасыщенных связей в жирно-кислотных хвостах. В хвосте молекулы может быть до четырех ненасыщенных связей.

В зависимости от химического состава липидных мембран температура фазового перехода гель – жидкий кристалл может меняться от $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ (для мембран из ненасыщенных липидов) до $+60 \text{ }^\circ\text{C}$ (для насыщенных липидов). Увеличение числа ненасыщенных липидов в мембране при понижении температуры обитания наблюдается у микроорганизмов, растительных и животных клеток. Любопытный пример приспособления клеточных мембран к температурным условиям – изменение температуры фазового перехода (за счет изменения химического состава мембранных липидов) ноги полярного оленя. Темпера-

тура вдоль ноги полярного оленя от копыта до туловища может зимой меняться от -20°C до $+30^{\circ}\text{C}$. Клеточные мембраны у дистальной части ноги оленя содержат больше ненасыщенных фосфолипидов.

По-видимому, первичный механизм криповреждений (повреждений при охлаждениях) биологических мембран связан с фазовым переходом в гель-состояние. Поэтому биологические мембраны содержат большое количество холестерина, уменьшающего изменения в мембране, сопровождающие фазовый переход.

У некоторых микроорганизмов биологические мембраны находятся при температурах, лишь на немного превышающих температуру фазовых переходов липидов. Мембрана содержит десятки разных липидов, которым соответствуют разные температуры фазового перехода, в том числе близкие к физиологическим. При понижении температуры в мембране происходят фазовые превращения в липидном бислое.

В работах В.Ф. Антонова доказано, что при фазовых переходах из гель- в жидкокристаллическое состояние и обратно в липидном бислое образуются сквозные каналы, радиусом 1 – 3 нм, по которым через мембрану могут переноситься ионы и низкомолекулярные вещества. Вследствие этого при температуре фазового перехода резко увеличивается ионная проводимость мембраны.

Увеличение ионной проводимости мембран может спасти клетку от криповреждений за счет увеличения выхода из клетки воды и солей – привести к нарушению ее барьерной функции, что препятствует кристаллизации воды внутри клетки. Повышение ионной проводимости мембран при фазовом переходе, возможно, позволяет поддерживать метаболический обмен некоторых микроорганизмов. Большой интерес представляет этот эффект для объяснения термо- и хеморецепции. Известно, что перенос ионов через мембрану лежит в основе формирования биопотенциалов, изменение ионной проводимости обуславливает нервный импульс. Не исключено, что нервный импульс, свидетельствующий о понижении или повышении температуры, образуется за счет изменения ионной проницаемости липидного бислоя при фазовом переходе мембранных липидов.

По-видимому, и некоторые виды хеморецепции могут быть связаны с фазовым переходом мембранных липидов, поскольку фазовый переход может быть вызван не только изменением температуры, но и изменением химического состава окружаю-

щей среды. Например, доказано, что при данной температуре фазовый переход из жидкокристаллического состояния в гелевое состояние может быть вызван увеличением концентрации Ca^{2+} в физиологическом диапазоне от 1 до 10 ммоль/л в водном растворе, окружающем мембрану.

§ 5. Модельные липидные мембраны

Липосомы, или фосфолипидные везикулы (пузырьки), получают обычно при набухании сухих фосфолипидов в воде или при впрыскивании раствора липидов в воду. При этом происходит самосборка бимолекулярной липидной мембраны. Минимуму энергии Гиббса отвечает замкнутая сферическая одноламеллярная форма мембраны. При этом все неполярные гидрофобные хвосты находятся внутри мембраны и ни один из них не соприкасается с полярными молекулами воды (рис. 1.11). Однако чаще получаются несферические многослойные липосомы, состоящие из нескольких бимолекулярных слоев, – многослойные липосомы.

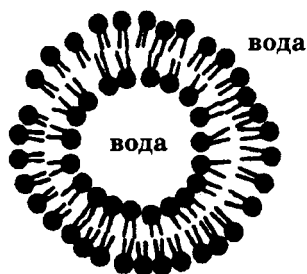


Рис. 1.11. Схема строения однослойной липосомы

Отдельные бимолекулярные слои многослойной липосомы отделены водной средой. Толщина липидных слоев составляет, в зависимости от природы липидов, 6,5 – 7,5 нм, а расстояние между ними – 1,5 – 2 нм. Диаметр многослойных липосом колеблется в пределах от 60 нм до 400 нм и более.

Однослойные липосомы можно получить различными методами, например из суспензии многослойных липосом, если обработать их ультразвуком. Диаметр однослойных липосом, полученных этим методом, составляет 25 – 30 нм. Разработаны и другие методы получения однослойных липосом, в том числе диаметром до 400 нм и более.

Липосомы представляют собой в некотором роде прообраз клетки. Они служат моделью для исследований различных свойств клеточных мембран.

Липосомы нашли непосредственное применение в медицине. Например, можно заключить внутрь липосом лекарственный препарат и использовать как фосфолипидную микрокапсулу для доставки лекарства в определенные органы и ткани. Липосомы не токсичны (при правильном подборе липидов), полностью усваиваются организмом, способны преодолевать некоторые биологические барьеры. Так, инсулин, заключенный в липосому, защищен от действия пищеварительных ферментов. В настоящее время выясняется возможность вводить этот препарат в липосомах перорально, что может избавить больных диабетом от необходимости систематических уколов. Проводятся работы по разработке методов липосомальной терапии опухолей, ферментативной недостаточности, атеросклероза. Изучается возможность прицельной доставки лекарственного препарата, заключенного в липосомах, к больному органу или даже к больному участку (в частности, к пораженному участку сердца).

Для этого к липосоме присоединяется белковая молекула – антитело к соответствующему мембранному антигену органа-мишени. Липосомы с током крови разносятся по всему организму и задерживаются, оказавшись около органа-мишени.

Несмотря на заманчивые перспективы липосомальной терапии, еще имеется достаточно много нерешенных вопросов.

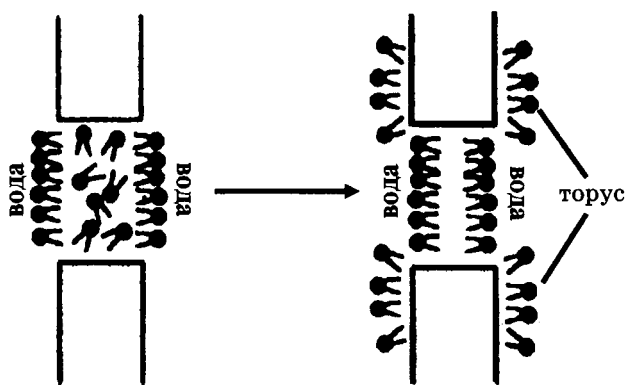


Рис. 1.12. Образование плоской бислоистой липидной мембраны

Плоские бислойные липидные мембраны (БЛМ) – другой тип модельных мембран. Такие мембраны получают на маленьких отверстиях диаметром около 1 мм в пластинке из пластика (например, фторопласта), погруженной в водную среду. На отверстие наносят каплю раствора липида (в спирте, хлороформе, гептане или других растворителях). Растворитель диффундирует из раствора в воду, и на отверстии остается пленка липида. Эта пленка спонтанно утончается до тех пор, пока не образуется бимолекулярный слой толщиной около 6 нм. Лишний липид собирается в виде ободка-торуса у краев отверстия (рис. 1.12).

Плоские липидные мембраны, наряду с липосомами, широко используются в качестве моделей для изучения электрических свойств мембраны, их проницаемости и других научных исследований. С помощью модельных мембран изучают ряд функций биологических мембран, а том числе, барьерную (например, селективность проницаемости – хорошую проницаемость для воды и плохую для ионов). Можно моделировать биологический транспорт, вводя в модельную мембрану молекулы-переносчики.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ, ЗАДАЧИ, ЗАДАНИЯ

1. Удельная электрическая емкость мембраны аксона, измеренная внутриклеточным микроэлектродом, оказалась равной 0,5 микрофарад/см². По формуле плоского конденсатора оценить толщину гидрофобного слоя мембраны с диэлектрической проницаемостью 2.

2. Какое расстояние на поверхности мембраны эритроцита проходит молекула фосфолипида за 1 секунду в результате латеральной диффузии? Коэффициент латеральной диффузии принять равным 10⁻¹² м²/с. Сравните с окружностью эритроцита диаметром 8 мкм.

3. При фазовом переходе мембранных фосфолипидов из жидкокристаллического состояния в гель толщина бислоя изменяется. Как при этом изменится электрическая емкость мембраны? Как изменится напряженность электрического поля в мембране?

4. С помощью спин-меченых молекул фосфолипидов установлен градиент вязкости по толщине мембраны. Опишите эксперимент. Где вязкость выше: у поверхности мембраны или в ее центре?

ТИПОВЫЕ ТЕСТЫ ТЕКУЩЕГО КОНТРОЛЯ

1.1. Толщина биологической мембраны:

- | | |
|---------------------|------------|
| 1. 10 \AA | 3. 0,1 мкм |
| 2. 10 нм | 4. 10 мкм |

1.2. Жидкостно-мозаичная модель биологической мембраны включает в себя:

1. белковый слой, полисахариды и поверхностные липиды
2. липидный монослой и холестерин
3. липидный бислой, белки, микрофиламенты
4. липидный бислой

1.3. Липидная часть биологической мембраны находится в следующем физическом состоянии:

1. жидком аморфном
2. твердом кристаллическом
3. твердом аморфном
4. жидкокристаллическом

1.4. Удельная электрическая емкость мембраны аксона:

- | | |
|--------------------------------------|---------------------------------------|
| 1. $0,5 \cdot 10^{-4} \text{ Ф/м}^2$ | 3. $0,5 \cdot 10^{-2} \text{ Ф/см}^2$ |
| 2. $0,5 \cdot 10^{-2} \text{ Ф/м}^2$ | 4. $0,5 \cdot 10^{-12} \text{ Ф/м}^2$ |

1.5. Характерное время переноса молекулы фосфолипидов из одного положения равновесия в другое при их диффузии:

латеральная	флип-флоп
1. $10^{-7} - 10^{-8} \text{ с}$	~ 1 час
2. $10^{-10} - 10^{-12} \text{ с}$	$10^{-7} - 10^{-8} \text{ с}$
3. 1 – 2 часа	10 – 50 с

1.6. Фазовый переход липидного бислоя мембран из жидкокристаллического состояния в гель сопровождается:

1. утоньшением мембраны
2. толщиной мембраны не меняется
3. утолщением мембраны

ГЛАВА 2. ТРАНСПОРТ ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ

Живые системы на всех уровнях организации – открытые системы. Поэтому транспорт веществ через биологические мембраны – необходимое условие жизни. С переносом веществ через мембраны связаны процессы метаболизма клетки, биоэнергетические процессы, образование биопотенциалов, генерация нервного импульса и др. Нарушение транспорта веществ через биомембраны приводит к различным патологиям. Лечение часто связано с проникновением лекарств через клеточные мембраны. Эффективность лекарственного препарата в значительной степени зависит от проницаемости для него мембраны.

Большое значение для описания транспорта веществ имеет понятие электрохимического потенциала.

Химическим потенциалом данного вещества μ_k называется величина, численно равная энергии Гиббса, приходящаяся на один моль этого вещества. Математически химический потенциал определяется как частная производная от энергии Гиббса G по количеству k -го вещества, при постоянстве температуры T , давления P и количеств всех других веществ $m_l (l \neq k)$:

$$\mu_k = \left(\frac{\partial G}{\partial m_k} \right)_{P, T, m_{l \neq k}}$$

Для разбавленного раствора концентрации вещества C :

$$\mu = \mu_0 + RT \ln C,$$

где μ_0 – стандартный химический потенциал, численно равный химическому потенциалу данного вещества при его концентрации 1 моль/л в растворе.

Электрохимический потенциал $\tilde{\mu}$ – величина, численно равная энергии Гиббса G на один моль данного вещества, помещенного в электрическом поле.

Для разбавленных растворов

$$\tilde{\mu} = \mu_0 + RT \ln C + ZF\phi, \quad (2.1)$$

где $F = 96500$ Кл/моль – число Фарадея, Z – заряд иона электролита (в элементарных единицах заряда), ϕ – потенциал электрического поля, T [К] – температура.

Транспорт веществ через биологические мембраны можно разделить на два основных типа: пассивный и активный.

§ 6. Пассивный перенос веществ через мембрану

Пассивный транспорт – это перенос вещества из мест с большим значением электрохимического потенциала к местам с его меньшим значением (2.1).

Пассивный транспорт идет с уменьшением энергии Гиббса, и поэтому этот процесс может идти самопроизвольно без затраты энергии.

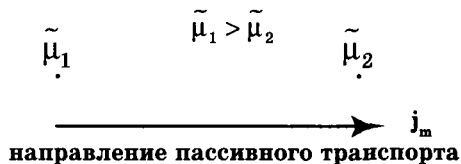


Рис. 2.1. Схема пассивного транспорта

Плотность потока вещества j_m при пассивном транспорте подчиняется **уравнению Теорелла**:

$$j_m = -UC \frac{d\tilde{\mu}}{dx}, \quad (2.2)$$

где U – подвижность частиц, C – концентрация. Знак минус показывает, что перенос происходит в сторону убывания $\tilde{\mu}$. Плотность потока вещества – это величина, численно равная количеству вещества, перенесенного за единицу времени через единицу площади поверхности, перпендикулярной направлению переноса:

$$j_m = \frac{m}{S \cdot t} \left(\frac{\text{МОЛЬ}}{\text{М}^2 \cdot \text{С}} \right).$$

Подставив в (2.2) выражение для электрохимического потенциала (2.1), получим для разбавленных растворов при $\mu_0 = \text{const}$ **уравнение Нернста–Планка**:

$$j_m = -URT \frac{dC}{dx} - UCZF \frac{d\varphi}{dx}. \quad (2.3)$$

Итак, могут быть две причины переноса вещества при пассивном транспорте: градиент концентрации $\frac{dC}{dx}$ и градиент элект-

рического потенциала $\frac{d\phi}{dx}$. Знаки минусов перед градиентами показывают, что градиент концентрации вызывает перенос вещества от мест с большей концентрацией к местам с его меньшей концентрацией; а градиент электрического потенциала вызывает перенос положительных зарядов от мест с большим к местам с меньшим потенциалом.

В отдельных случаях вследствие сопряжения этих двух причин может происходить пассивный перенос вещества от мест с меньшей концентрацией к местам с большей концентрацией, если второй член уравнения (2.3) по модулю больше первого, и может происходить перенос вещества от мест с меньшим потенциалом к местам с большим потенциалом, если первый член уравнения (2.3) по модулю больше второго.

В случае неэлектролитов ($Z = 0$) или отсутствия электрического поля ($\frac{d\phi}{dx} = 0$) уравнение Теорелла переходит в уравнение:

$$j_m = -URT \frac{dC}{dx}.$$

Согласно соотношению Эйнштейна коэффициент диффузии $D = URT$. В результате получаем уравнение, описывающее простую диффузию – закон Фика:

$$j_m = -D \frac{dC}{dx}. \quad (2.4)$$

На рис. 2.2 представлена классификация основных видов пассивного транспорта через мембрану, а на рис. 2.3 – основные разновидности простой диффузии через мембрану.

Диффузия – самопроизвольное перемещение вещества из мест с большей концентрацией в места с меньшей концентрацией вещества вследствие хаотического теплового движения молекул.

Диффузия вещества через липидный бислой (рис. 2.3а) вызывается градиентом концентрации в мембране. Плотность потока вещества по закону Фика

$$j_m = -D \text{grad}C \approx -D \frac{C_2^M - C_1^M}{l} = D \frac{C_1^M - C_2^M}{l}, \quad (2.5)$$

где C_1^M – концентрация вещества в мембране около одной ее поверхности и C_2^M – около другой, l – толщина мембраны.

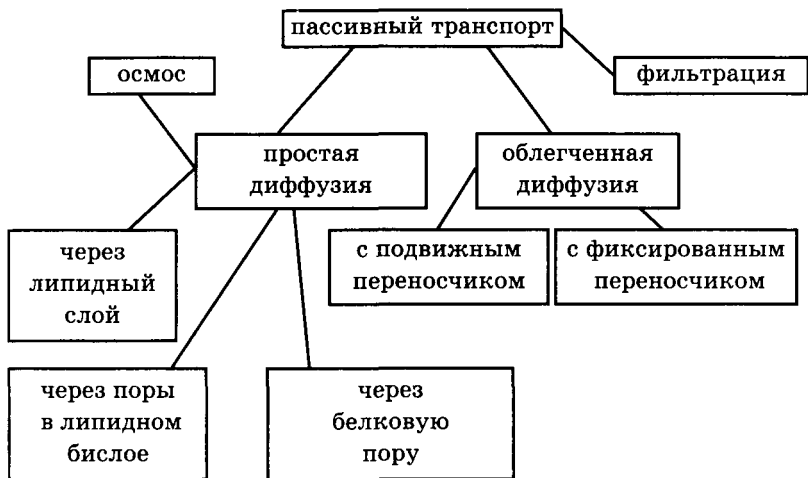


Рис. 2.2. Классификация видов пассивного транспорта

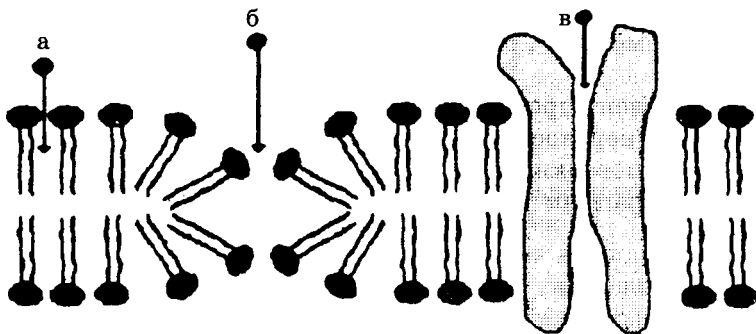


Рис. 2.3. Основные разновидности простой диффузии через мембрану: через липидный бислой (а), через пору в липидном бислое (б), через белковую пору (в)

Градиент концентрации приблизительно равен $\frac{C_2^M - C_1^M}{l}$, (рис. 2.4).

Так как измерить концентрации C_1^M и C_2^M трудно, на практике пользуются формулой, связывающей плотность потока вещества через мембрану с концентрациями этого вещества не внутри мембраны, а снаружи в растворах около поверхностей мембраны, C_1 и C_2 (рис. 2.4):

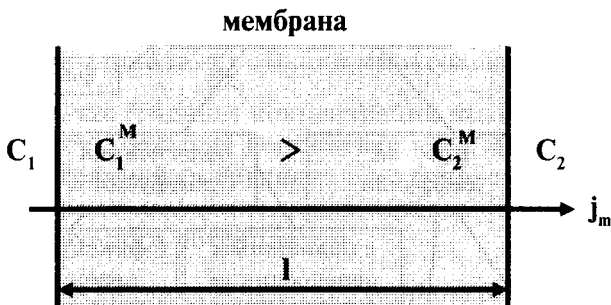


Рис. 2.4. Схема простой диффузии через липидный бислой мембраны

$$j_m = P(C_1 - C_2), \quad (2.6)$$

где P – коэффициент проницаемости мембраны. Так как плотность потока вещества j имеет размерность моль/м² · с, концентрация C – моль/м³, размерность коэффициента проницаемости P – м/с.

Коэффициент проницаемости мембраны зависит от свойств мембраны и переносимых веществ. Если считать концентрации вещества у поверхности в мембране прямо пропорциональными концентрациям у поверхности вне мембраны, то

$$C_1^M = KC_1 \quad (2.7a)$$

$$C_2^M = KC_2. \quad (2.7b)$$

Величина K носит название коэффициента распределения, который показывает соотношение концентрации вещества вне мембраны и внутри ее. Подставив (2.7а, б) в (2.3), получим:

$$j_m = \frac{DK}{l}(C_1 - C_2). \quad (2.8)$$

Из уравнений (2.8) и (2.6) видно, что коэффициент проницаемости:

$$P = \frac{DK}{l}. \quad (2.9)$$

Коэффициент проницаемости тем больше, чем больше коэффициент диффузии (чем меньше вязкость мембраны), чем тоньше

мембрана (чем меньше l) и чем лучше вещество растворяется в мембране (чем больше K).

Хорошо растворимы в фосфолипидной фазе мембраны неполярные вещества, например органические жирные кислоты, эфиры. Этим вещества хорошо проникают через липидную фазу мембраны.

Плохо проходят через липидный бислой полярные, водорастворимые вещества: соли, основания, сахара, аминокислоты, спирты.

На первый взгляд, представляется необъяснимым сравнительно большое значение коэффициента проницаемости липидной мембраны для воды.

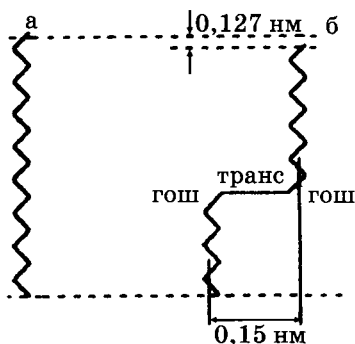


Рис. 2.5. Углеводородные цепи в полностью транс-конфигурации (а) и гош-транс-гош-конфигурации (б)

В последнее время проникновение через липидные бислои мембраны мелких полярных молекул связывают с образованием между жирнокислотными хвостами фосфолипидных молекул при их тепловом движении небольших свободных полостей – кинков (от англ. kink – петля), образованных гош-транс-гош-конфигурацией липидных молекул (рис 2.5).

Вследствие теплового движения хвостов кинки могут перемещаться поперек мембраны и переносить попавшие в них мелкие молекулы, в первую очередь молекулы воды.

Через липидные и белковые поры (рис. 2.3, б, в) сквозь мембрану проникают молекулы нерастворимых в липидах веществ и водорастворимые гидратированные ионы (окруженные молекулами воды). Для жиронерастворимых веществ и ионов мембрана выступает как молекулярное сито: чем больше размер молекулы, тем меньше проницаемость мембраны для этого вещества.

Избирательность переноса обеспечивается набором в мембране пор определенного радиуса, соответствующих размеру проникающей частицы. Это распределение зависит от мембранного потенциала. Так, избирательные для ионов калия поры в мембране эритроцитов имеют сравнительно низкий коэффициент проницаемости, равный 4пм/с при мембранном потенциале 80 мВ, который уменьшается в четыре раза с понижением потенциала до 40 мВ. Проницаемость мембраны аксона кальмара для ионов калия при уровне потенциала возбуждения определяется калиевыми каналами, радиус которых численно оценивается как сумма кристаллического радиуса иона калия и толщины одной гидратной оболочки (0,133 нм + 0,272 нм = 0,405 нм). Следует подчеркнуть, что селективность ионных каналов неабсолютна, каналы доступны и для других ионов, но с меньшими значениями P (табл. 2.1.).

Таблица 2.1. Отношение проницаемостей для одновалентных ионов в калиевом канале аксона кальмара

$\frac{P_{\text{ион}}}{P_{\text{калий}}}$	Ион	Кристаллический радиус, нм
0,018	Литий	0,060
0,010	Натрий	0,095
1,000	Калий	0,133
0,910	Рубидий	0,148
0,077	Цезий	0,169

Из табл. 2.1 следует, что максимальная величина P соответствует ионам калия. Ионы с большими кристаллическими радиусами (рубидий, цезий) имеют меньшие P , по-видимому, потому, что их размеры с одной гидратной оболочкой превышают размер канала. Менее очевидна причина сравнительно низкого P для ионов лития и натрия, имеющих меньший сравнительно с калием радиус. Исходя из представлений о мембране как молекулярном сите, можно было бы думать, что они должны свободно проходить через калиевые каналы. Одно из возможных решений этого противоречия предложено Л. Муллинзом. Он предполагает, что в растворе вне поры каждый ион имеет гидратную оболочку, состоящую из трех сферических слоев молекул воды. При вхождении в пору гидратированный ион "раздевается", теряя воду послойно. Пора будет проницаема для иона, если ее диаметр точно соответствует диаметру любой из

этих сферических оболочек. Как правило, в поре ион остается с одной гидратной оболочкой. Расчет, приведенный выше, показывает, что радиус калиевой поры составит в этом случае 0,405 нм. Гидратированные ионы натрия и лития, размеры которых не кратны размерам поры, будут испытывать затруднения при прохождении через нее. Отмечено своеобразное “квантование” гидратированных ионов по их размерам при прохождении через поры.

В биологических мембранах был обнаружен еще один вид диффузии – **облегченная диффузия**. Облегченная диффузия происходит при участии молекул переносчиков. Например, *валиномицин* – переносчик ионов калия. Молекула валиномицина имеет форму манжетки, устроенной внутри полярными группами, а снаружи – неполярными (рис. 2.6).

В силу особенности своего химического строения валиномицин, во-первых способен образовывать комплекс с ионами калия, попадающими внутрь молекулы-манжетки, и, во-вторых, валиномицин растворим в липидной фазе мембраны, так как снаружи его молекула неполярна. Молекулы валиномицина, оказавшиеся у поверхности мембраны, могут захватывать из окружающего раствора ионы калия (рис. 2.7). Диффундируя в мембране, молекулы переносят калий через мембрану, и некоторые из них отдают ионы в раствор по другую сторону мембраны. Таким образом и происходит перенос иона калия через мембрану валиномицином.

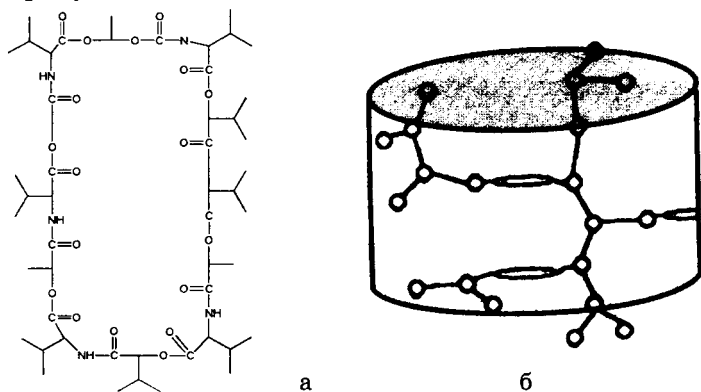


Рис. 2.6. Строение молекулы ионофора (молекулы валиномицина): а – химическая формула [L-лактат – L-валин – D-окси-изовалериановая кислота – D-валин]₃;

б – общий вид (кружочками обозначены химические группы, двойными черточками – водородные связи)

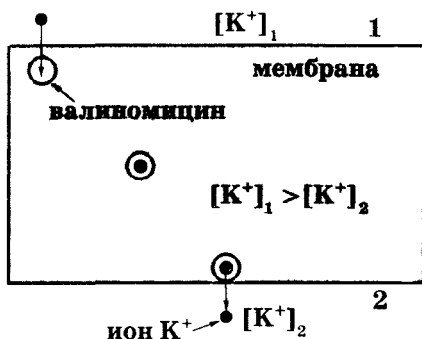


Рис. 2.7. Схема переноса валиномицином ионов калия через мембрану

Разумеется, перенос калия валиномицином может происходить через мембрану и в одну и в другую сторону. Поэтому, если концентрации калия по обе стороны мембраны одинаковы, поток калия в одну сторону будет такой же, что и в другую, и в результате переноса калия через мембрану не будет. Но если с одной стороны концентрация калия больше, чем с другой ($[K^+]_1 > [K^+]_2$), то здесь ионы будут чаще захватываться молекулами переносчика, чем с другой стороны, и поток калия в сторону уменьшения $[K^+]$ будет больше, чем в противоположную.

Облегченная диффузия, таким образом, происходит от мест с большей концентрацией переносимого вещества к местам с меньшей концентрацией. По-видимому, облегченной диффузией объясняется также перенос через биологические мембраны аминокислот, сахаров и других биологически важных веществ.

Отличия облегченной диффузии от простой:

1) перенос вещества с участием переносчика происходит значительно быстрее;

2) облегченная диффузия обладает свойством насыщения (рис. 2.8): при увеличении концентрации с одной стороны мембраны плотность потока вещества возрастает лишь до некоторого предела, когда все молекулы переносчика уже заняты;

3) при облегченной диффузии наблюдается конкуренция переносимых веществ в тех случаях, когда переносчиком переносятся разные вещества; при этом одни вещества переносятся лучше, чем другие, и добавление одних веществ затрудняет транспорт других; так, из сахаров глюкоза переносится лучше, чем фруктоза, фруктоза лучше, чем ксилоза, а ксилоза лучше, чем арабиноза, и т.д.;

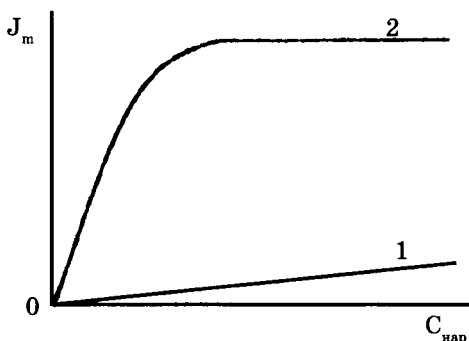


Рис. 2.8. Зависимость плотности потока J_m веществ через биологическую мембрану в клетку в зависимости от концентраций $C_{нар}$ этих веществ во внеклеточной среде при простой (1) и облегченной (2) диффузии (считается, что концентрация внутри клетки изменяется незначительно)

4) есть вещества, блокирующие облегченную диффузию – они образуют прочный комплекс с молекулами переносчика, например, флоридзин подавляет транспорт сахаров через биологическую мембрану.

Если транспорт какого-либо вещества через биологическую мембрану обладает этими особенностями, можно сделать предположение, что имеет место облегченная диффузия.

Разновидностью облегченной диффузии является транспорт с помощью неподвижных молекул-переносчиков, фиксированных определенным образом поперек мембраны. При этом молекула переносимого вещества передается от одной молекулы переносчика к другой, как по эстафете.

Фильтрацией называется движение раствора через поры в мембране под действием градиента давления. Скорость переноса при фильтрации подчиняется **закону Пуазейля**:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{P_1 - P_2}{W},$$

где $\frac{dV}{dt}$ – объемная скорость переноса раствора, w – гидравлическое сопротивление, $w = \frac{8\eta l}{\pi r^4}$, l – длина поры, r – ее радиус,

η – коэффициент вязкости раствора.

Явление фильтрации играет важную роль в процессах переноса воды через стенки кровеносных сосудов.

Осмоз – преимущественное движение молекул воды через полупроницаемые мембраны (непроницаемые для растворенного вещества и проницаемые для воды) из мест с меньшей концентрацией растворенного вещества в места с большей концентрацией. Осмос – по сути дела, простая диффузия воды из мест с ее большей концентрацией в места с меньшей концентрацией воды. Осмос играет большую роль во многих биологических явлениях. Явление осмоса обуславливает гемолиз эритроцитов в гипотонических растворах.

§ 7. Активный транспорт веществ. Опыт Уссинга

Активный транспорт – это перенос вещества из мест с меньшим значением электрохимического потенциала в места с его большим значением (рис. 2.9).

Активный транспорт в мембране сопровождается ростом энергии Гиббса, он не может идти самопроизвольно, а только в сопряжении с процессом гидролиза аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), то есть за счет затраты энергии, запасенной в макроэргических связях АТФ.

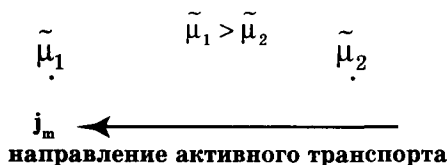


Рис. 2.9. Схема активного транспорта

Активный транспорт веществ через биологические мембраны имеет огромное значение. За счет активного транспорта в организме создаются градиенты концентраций, градиенты электрических потенциалов, градиенты давления и т.д., поддерживающие жизненные процессы, то есть с точки зрения термодинамики активный перенос удерживает организм в неравновесном состоянии, поддерживает жизнь.

Существование активного транспорта веществ через биологические мембраны впервые было доказано в опытах Уссинга (1949 г.) на примере переноса ионов натрия через кожу лягушки (рис. 2.10).

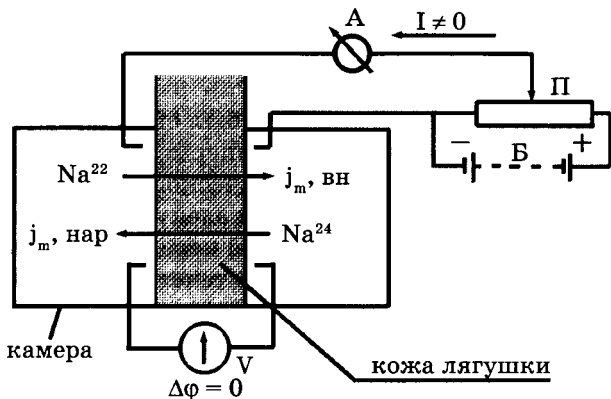


Рис. 2.10. Схема опытов Уссинга

(А – амперметр, V – вольтметр, Б – батарея, П – потенциометр)

Экспериментальная камера Уссинга, заполненная нормальным раствором Рингера, была разделена на две части свежееизолированной кожей лягушки. На рис. 2.10 слева – наружная мукозная поверхность кожи, справа – внутренняя серозная. Наблюдались потоки ионов натрия через кожу лягушки: слева направо от наружной к внутренней поверхности и справа налево от внутренней к наружной поверхности.

Из уравнения Теорелла, описывающего пассивный транспорт, следует **уравнение Уссинга–Теорелла** для отношения этих потоков в случае пассивного транспорта:

$$\frac{j_{m, \text{вн}}}{j_{m, \text{нар}}} = \frac{C_{\text{нар}}}{C_{\text{вн}}} \cdot e^{\frac{ZF\Delta\phi}{RT}}$$

На коже лягушки, разделяющей раствор Рингера, возникает разность потенциалов ($\phi_{\text{вн}} - \phi_{\text{нар}}$) – внутренняя сторона кожи имеет положительный потенциал по отношению к наружной. В установке Уссинга (рис. 2.10) имелся блок компенсации напряжения, с помощью которого устанавливалась разность потенциалов на коже лягушки, равная нулю, что контролировалось вольтметром.

Кроме того, поддерживалась одинаковая концентрация ионов с наружной и внутренней стороны $C_{\text{нар}} = C_{\text{вн}}$.

При этих условиях, если бы перенос натрия через кожу лягушки определялся только пассивным транспортом, то согласно уравнению Уссинга-Теорелла потоки $j_{m, \text{вн}}$ и $j_{m, \text{нар}}$ были равны друг другу:

$$j_{m, \text{вн}} = j_{m, \text{нар}}$$

Суммарный поток через мембрану был бы равен нулю.

Однако, обнаружено с помощью амперметра, что в условиях опыта (отсутствие градиентов электрического потенциала и концентрации) через кожу лягушки течет электрический ток I , следовательно происходит односторонний перенос заряженных частиц. Установлено, что ток через кожу течет от внешней среды к внутренней.

Методом меченых атомов было показано, что поток натрия внутрь больше потока наружу $j_{m, \text{вн}} > j_{m, \text{нар}}$. Для этого в левый раствор экспериментальной камеры были включены радиоактивные изотопы Na^{22} , а в правый – Na^{24} . Изотоп Na^{22} распадается с излучением жестких γ -квантов. Распад Na^{24} сопровождается мягким β -излучением. Регистрация γ и β -излучения показала, что поток Na^{22} больше потока Na^{24} .

Эти экспериментальные данные неопровержимо свидетельствовали о том, что перенос ионов натрия через кожу лягушки не подчиняется уравнению пассивного транспорта. Следовательно, имеет место активный перенос.

§ 8. Электрогенные ионные насосы

Согласно современным представлениям, в биологических мембранах имеются **ионные насосы**, работающие за счет свободной энергии гидролиза АТФ, – специальные системы интегральных белков (транспортные АТФазы).

В настоящее время известны три типа электрогенных ионных насосов, осуществляющих активный перенос ионов через мембрану (рис. 2.11).

Перенос ионов транспортными АТФазами происходит вследствие сопряжения процессов переноса с химическими реакциями, за счет энергии метаболизма клеток.

При работе $\text{K}^+ - \text{Na}^+ - \text{АТФаза}$ за счет энергии, освобождающейся при гидролизе каждой молекулы АТФ, в клетку переносится два иона калия и одновременно из клетки выкачиваются три иона натрия. Таким образом, создается повышенная по сравнению с межклеточной средой концентрация в клетке ионов калия и пониженная натрия, что имеет огромное физиологическое значение.

В $\text{Ca}^{2+} - \text{АТФаза}$ за счет энергии гидролиза АТФ переносятся два иона кальция, а в H^+ -помпе – два протона.

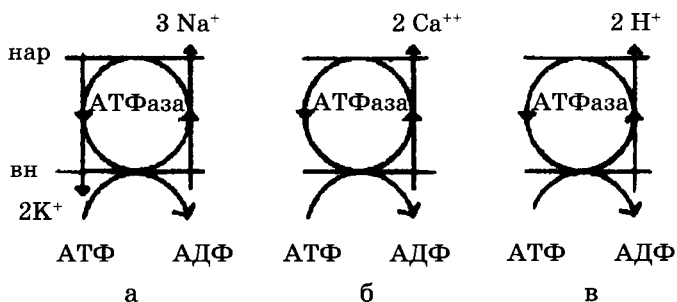


Рис. 2.11. Виды ионных насосов:

а – K^+Na^+ -АТФаза в цитоплазматических мембранах (K^+Na^+ -насос);

б – Ca^{2+} -АТФаза (Ca^{2+} -насос);

в – H^+ -АТФаза в энергосопрягающих мембранах митохондрий, хлоропластов (H^+ -насос, или протонная помпа)

Молекулярный механизм работы ионных АТФаз до конца не изучен. Тем не менее прослеживаются основные этапы этого сложного ферментативного процесса. В случае K^+Na^+ -АТФазы (обозначим ее для краткости Е) насчитывается семь этапов переноса ионов, сопряженных с гидролизом АТФ. Обозначения E^1 и E^2 соответствуют расположению активного центра фермента на внутренней поверхности мембраны соответственно (аденозиндифосфат – АДФ, неорганический фосфат – Р, звездочкой обозначен активный комплекс):

- 1) $E + АТФ \longrightarrow E^*АТФ,$
- 2) $E^*АТФ + 3Na \longrightarrow [E^*АТФ]^*Na_3,$
- 3) $[E^*АТФ]^*Na_3 \longrightarrow [E^1 - P]^*Na_3 + АДФ,$
- 4) $[E^1 - P]^*Na_3 \longrightarrow [E^2 - P]^*Na_3,$
- 5) $[E^2 - P]^*Na_3 + 2K \longrightarrow [E^2 - P]^*K_2 + 3Na,$
- 6) $[E^2 - P]^*K_2 \longrightarrow [E^1 - P]^*K_2,$
- 7) $[E^1 - P]^*K_2 \longrightarrow E + P + 2K.$

На схеме видно, что ключевыми этапами работы фермента являются: 1) образование комплекса фермента с АТФ на внутренней поверхности мембраны (эта реакция активируется ионами магния); 2) связывание комплексом трех ионов натрия; 3) фосфорилирование фермента с образованием аденозиндифосфата; 4) переворот (флип-флоп) фермента внутри мембраны; 5) реакция ионного обмена натрия на калий, происходящая на внешней поверхности мембраны; 6) обратный переворот фер-

ментного комплекса с переносом ионов калия внутрь клетки и 7) возвращение фермента в исходное состояние с освобождением ионов калия и неорганического фосфата (P). Таким образом, за полный цикл происходят выброс из клетки трех ионов натрия, обогащение цитоплазмы двумя ионами калия и гидролиз одной молекулы АТФ.

Вторичный активный транспорт ионов. Помимо ионных насосов, рассмотренных выше, известны сходные системы, в которых накопление веществ сопряжено не с гидролизом АТФ, а с работой окислительно-восстановительных ферментов или фотосинтезом. Транспорт веществ в этом случае является вторичным, опосредованным мембранным потенциалом и/или градиентом концентрации ионов при наличии в мембране специфических переносчиков. Такой механизм переноса получил название вторичного активного транспорта. Наиболее детально этот механизм рассмотрен Питером Митчелом (1966 г.) в хемиосмотической теории окислительного фосфорилирования. В плазматических и субклеточных мембранах живых клеток возможно одновременное функционирование первичного и вторичного активного транспорта. Примером может служить внутренняя мембрана митохондрий. Ингибирование АТФазы в ней не лишает частицу способности накапливать вещества за счет вторичного активного транспорта. Такой способ накопления особенно важен для тех метаболитов, насосы для которых отсутствуют (сахара, аминокислоты).

В настоящее время достаточно глубоко исследованы три схемы вторичного активного транспорта. Для простоты рассмотрен транспорт одновалентных ионов с участием молекул-переносчиков. При этом подразумевается, что переносчик в нагруженном или ненагруженном состоянии одинаково хорошо пересекает мембрану. Источником энергии служит мембранный потенциал и/или градиент концентрации одного из ионов. Схемы показаны на рис. 2.12. Однонаправленный перенос иона в комплексе со специфическим переносчиком получил название унипорта. При этом через мембрану переносится заряд либо комплексом, если молекула переносчика электронейтральна, либо пустым переносчиком, если перенос обеспечивается заряженным переносчиком. Результатом переноса будет накопление ионов за счет снижения мембранного потенциала. Такой эффект наблюдается при накоплении ионов калия в присутствии валиномицина в энергизированных митохондриях.

Встречный перенос ионов с участием односторонней молекулы-переносчика получил название антипорта. Предполагается при

этом, что молекула-переносчик образует прочный комплекс с каждым из переносимых ионов. Перенос осуществляется в два этапа: сначала один ион пересекает мембрану слева направо, затем второй ион – в обратном направлении. Мембранный потенциал при этом не меняется. Что же является движущей силой этого процесса? Очевидно, разность концентраций одного из переносимых ионов. Если исходно разность концентрации второго иона отсутствовала, то результатом переноса станет накопление второго иона за счет уменьшения разности концентраций первого. Классическим примером антипорта служит перенос через клеточную мембрану ионов калия и водорода с участием молекулы антибиотика нигерицина.

Совместный однонаправленный перенос ионов с участием двухместного переносчика называется симпортом. Предполагается, что в мембране могут находиться две электронейтральные частицы: переносчик в комплексе с катионом и анионом и пустой переносчик. Поскольку мембранный потенциал в такой схеме переноса не изменяется, то причиной переноса может быть разность концентраций одного из ионов. Считается, что по схеме симпорта осуществляется накопление клетками аминокислот. Калий-натриевый насос (см. рис. 2.11) создает начальный градиент концентрации ионов натрия, которые затем по схеме симпорта способствуют накоплению аминокислот. Из схемы симпорта следует, что этот процесс должен сопровождаться значительным смещением осмотического равновесия, поскольку в одном цикле через мембрану переносятся две частицы в одном направлении.

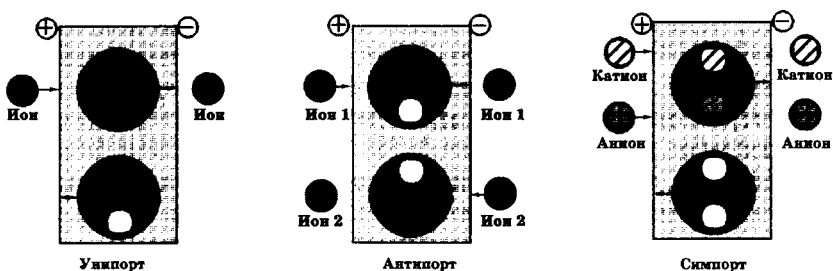


Рис. 2.12. Основные схемы вторичного активного транспорта ионов

В процессе жизнедеятельности границы клетки пересекают разнообразные вещества, потоки которых эффективно регулируются. С этой задачей справляется клеточная мембрана с

встроенными в нее транспортными системами, включающими ионные насосы, систему молекул-переносчиков и высокоселективные ионные каналы.

Такое обилие систем переноса на первый взгляд кажется излишним, ведь работа только ионных насосов позволяет обеспечить характерные особенности биологического транспорта: высокую избирательность, перенос веществ против сил диффузии и электрического поля. Парадокс заключается, однако, в том, что количество потоков, подлежащих регулированию, бесконечно велико, в то время как насосов всего три (см. рис. 2.11). В этом случае особое значение приобретают механизмы ионного сопряжения, получившие название вторичного активного транспорта, в которых важную роль играют диффузные процессы. Таким образом, сочетание активного транспорта веществ с явлениями диффузионного переноса в клеточной мембране — та основа, которая обеспечивает жизнедеятельность клетки.

§ 9. Липидные поры: стабильность и проницаемость мембран

Бимолекулярный слой фосфолипидов составляет основу любой клеточной мембраны. Непрерывность его определяет барьерные и механические свойства клетки. В процессе жизнедеятельности непрерывность бислоя может нарушаться с образованием структурных дефектов типа сквозных гидрофильных пор. Вполне естественно ожидать при этом изменения всех функций клеточной мембраны, включая проницаемость и стабильность. Ранее эти проблемы обсуждались раздельно, однако создание модели липидной поры позволяет рассмотреть их с единых позиций. Важен тот факт, что липидные поры, помимо проницаемости, оказались причастными к стрессовым воздействиям внешних сил на уровне клеточных мембран.

Фосфолипиды, составляющие основу клеточных мембран, относятся к жидким кристаллам. Как в любом реальном кристалле, в пленке из фосфолипидов могут быть дефекты, в месте которых и развиваются основные события структурных перестроек. Виды дефектов многообразны, но и наиболее естественным для бислоя является дефект типа сквозной гидрофильной поры. Эти поры и будут предметом дальнейшего рассмотрения (рис. 2.13).

Липидные поры и стабильность мембран. Очевидное внешнее сходство любой шаровидной клетки с мыльным пузырем,

оказывается на самом деле более глубоким. В том и другом случае речь идет о важной роли пограничной бимолекулярной липидной пленки, свойства которой определяют стабильность и проницаемость частиц.

Различие заключается лишь в том, что мыльная пленка образуется на границе раздела с воздухом, а липидный бислой – в воде. Не удивительно поэтому, что часто липидные везикулы – липосомы – широко используются с целью моделирования мембранных свойств живой клетки. В настоящее время выяснено, что механическая прочность живой клетки наряду с липидным бислоем обеспечивается системой белковых микротрубочек и сетью мембранных белков. Однако это не умаляет роли самих липидных пор и связанного с ними механизма дестабилизации мембран, особенно в тех случаях, когда система микротрубочек отсутствует или не развита.

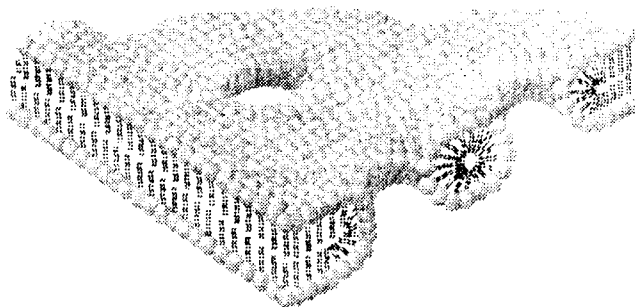


Рис. 2.13. Бислойная липидная мембрана с липидными порами

Известна нестабильность мыльного пузыря, причиной которой может стать любая пылинка. Началом дестабилизации является прокол стенки пузыря и образование поры. В липидной бимолекулярной пленке клеточной мембраны поры появляются, если исключить чисто механические повреждения, в результате тепловых флуктуаций поверхности бислоя, электрического пробоя, замораживания пленки, действия поверхностно-активных веществ, осмотического давления, перекисного окисления липидов и др. Один из наиболее типичных и хорошо изученных примеров дестабилизации биологических мембран – гемолиз эритроцитов. Это явление включает на начальном этапе набухание клеток в гипотонической среде в результате действия сил осмотического давления. Во время набухания клетки мембрана растягивается, что обуславливает рост мембранного натяжения. При определен-

ном пороговом уровне натяжения появляются гидрофильные липидные поры. Размеры пор достаточны для выхода молекул гемоглобина и низкомолекулярных веществ. Выход веществ сопровождается в свою очередь снижением разности осмотического давления, при этом натяжение мембраны уменьшается и поры заживают. Белки цитоскелета позволяют эритроциту сохранить форму, при этом образуется так называемая тень эритроцита. Тень сохраняет осмотическую активность и таким образом процесс дестабилизации приобретает циклический характер. Полного механического разрушения клетки подобного мыльному пузырьку в этом случае не происходит. В отсутствие цитоскелета или его недостаточного развития механическая прочность клетки целиком определяется судьбой липидных пор. Если пора имеет размер меньше критического, то она заживает. В противном случае неограниченный рост поры приводит к разрушению мембраны.

Модель критической поры. Рассмотрим модель липидной поры (рис. 2.14). Будем считать, что боковая поверхность поры имеет форму кругового цилиндра. Более того, предположим, что боковая поверхность цилиндра изогнута и имеет радиус кривизны $h/2$. Радиус поры равен r . Как видно на рис. 2.14, липидный бислой в целом является плоским, а пора имеет два радиуса кривизны $h/2$ и r . Из физики известно, что искривление поверхности на границе раздела липид-вода сопровождается появлением добавочного давления, называемого лапласовым и равного

$$\Delta P = \frac{2\sigma^l}{r},$$

где σ^l – межфазное натяжение внутри поры, r – радиус кривизны.

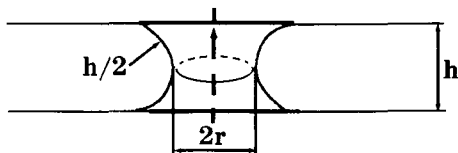


Рис. 2.14. Строение гидрофильной липидной поры: h – толщина липидного бислоя; $h/2$ – радиус кривизны стенки; r – радиус поры.

В рассматриваемой модели таких радиусов два ($h/2$ и r) и, следовательно, два давления. Одно из них $P(h/2)$ способствует расширению, а другое $P(r)$ – сжатию поры. Дальнейшая судь-

ба поры зависит от соотношения этих двух давлений. Если $P(h/2) > P(r)$, пора будет расширяться, а если $P(h/2)$ меньше $P(r)$, то пора будет затекать.

Рассмотрим энергетику поры. Как установлено выше, на границе поры действуют две противоположные силы, одна из которых – краевое линейное натяжение периметра поры – способствует росту поры, а вторая сила – поверхностное натяжение бислоя – вызывает сжатие поры. Краевая энергия поры пропорциональна первой степени радиуса и увеличивает суммарную энергию, энергия поверхностного натяжения пропорциональна квадрату радиуса и снижает суммарную энергию. В результате суммарная энергия $E(r)$ равна

$$E(r) = 2\pi r^2 \sigma,$$

где первый член определяется энергией кромки поры с линейным натяжением γ , а второй – энергией поверхностного натяжения σ . Вид кривой на рис. 2.15 указывает на существование неустойчивого равновесия в точке максимума с критическими значениями энергии (E^*) и радиуса (r^*).

В точке равновесия $\frac{\partial E}{\partial r} = 0$ и уравнение превращается в тождество:

$$0 = 2\pi \gamma - 2\pi \sigma r^*,$$

откуда можно определить критический радиус поры r^*

$$r^* = \frac{\gamma}{\sigma}. \quad (2.11)$$

Высота энергетического барьера после подстановки r^* в уравнение (2.10) будет равна

$$E^* = \frac{\pi \gamma^2}{\sigma}.$$

С учетом неустойчивости равновесия можно утверждать, что появление пор с $r > r^*$ пора будет затекать и стабильность мембраны сохранится. Таков количественный критерий стабильности липидной бислошной мембраны.

Электрический пробой мембран. Биологические мембраны находятся под действием электрического поля большой напряженности, создаваемого диффузией ионов через мембрану и электрогенными ионными насосами. Поскольку разность потенциалов между цитоплазмой и внеклеточной средой дости-

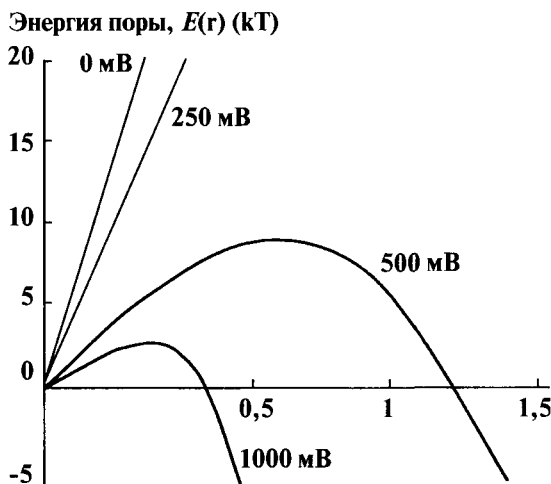


Рис. 2.15. Энергия поры как функция радиуса поры при различных значениях мембранного потенциала.

Расчет кривых произведен по уравнению 2.14

гает порядка 0,1 В, а толщина мембраны не превышает 10 нм, то напряженность поля равна 10^7 В/м. Интересно, что мембрана является более совершенным электрическим изолятором, чем многие жидкие изоляторы, применяемые в технике.

В некоторых случаях мембранный потенциал в живой клетке может быть выше и достигать 0,2 В (пресноводные водоросли, бактерии, энергизированные митохондрии). В возбудимых нервных и мышечных клетках происходит кратковременная реполяризация мембраны с ростом амплитуды потенциала. Однако пробой клеточной мембраны собственным мембранным потенциалом маловероятен. В то же время рост мембранного потенциала в результате воздействия внешним электрическим полем может достигать величины, превышающей пороговую для электрического пробоя. При этом появляются структурные дефекты типа сквозных липидных пор. Разработанная методика электрического пробоя клеточных мембран получила название электропорации и широко применяется в биотехнологии.

В физике под электрическим пробоем понимают резкое увеличение силы электрического тока в первоначально слабопроводящей среде. В живой клетке такой средой служит бимолекулярный слой липида. Как было показано Ю.А. Чизмаджевым

и сотрудниками, формула должна быть в этом случае изменена путем введения дополнительного члена, отражающего вклад электрического поля:

$$E = 2\pi r \gamma - \pi r^2 \left(\sigma + \frac{C\phi^2}{2} \right), \quad (2.13)$$

где $C = \left(\frac{\epsilon_B}{\epsilon_M} - 1 \right) C_0$, ϵ_B – диэлектрическая проницаемость воды; ϵ_M – диэлектрическая проницаемость мембраны; ϕ – мембранный потенциал; C_0 – емкость единицы площади мембраны, не содержащей дефектов.

Зависимость энергии поры от ее радиуса для этого случая приведена на рис. 2.15. Показано семейство кривых, полученных по уравнению (2.10) для различных значений мембранного потенциала. Чем больше мембранный потенциал, тем меньше значение энергии поры и тем больше смещается максимум кривой к началу координат. Анализ кривых показывает, что с увеличением радиуса энергия поры должна расти, поскольку увеличивается периметр поры, и одновременно энергия должна уменьшаться пропорционально росту поверхностного натяжения мембраны и мембранного потенциала. В результате (см. рис. 2.15), появляется кривая с максимумом, что позволяет количественно оценить критические параметры мембраны – критический радиус поры и высоту энергетического барьера по формулам, приведенным выше. Высота энергетического барьера с учетом поля равна:

$$E^* = \pi \gamma^2 / \left(\sigma + \frac{C\phi^2}{2} \right) \quad (\text{ср. с формулой 2.12, 2.14}).$$

Можно видеть, что с ростом мембранного потенциала и поверхностного натяжения высота барьера снижается.

Критический радиус поры может быть рассчитан по формуле:

$$r^* = \gamma / \left(\sigma + \frac{C\phi^2}{2} \right) \quad (\text{ср. с формулой 2.11, 2.15}).$$

Его величина также уменьшается с ростом σ и ϕ . Из формулы следует, что зависимость критической поры от мембранного потенциала становится заметной лишь при значительном превышении электрической составляющей над величиной поверхностного натяжения. Расчеты показывают, что для липидного бислоя в жидкокристаллическом состоянии величина мембранного потенциала не может быть меньше 0,23 В.

Стабильность бислойных мембран определяется вероятностью появления пор критического радиуса. Очевидно, что любой фактор, снижающий высоту энергетического барьера, будет увеличивать эту вероятность. К таким факторам следует отнести снижение краевой энергии поры γ , рост поверхностного натяжения и рост мембранного потенциала. Как видно на рис. 2.14, рост пробойного напряжения до 1 В сопровождается смещением критического радиуса к значениям меньшим 0,5 нм, что близко радиусам природных ионных каналов клеточной мембраны. Отсюда следует, что электрический пробой сопровождается появлением широкого спектра липидных пор различного радиуса, включая радиусы ионоселективных белковых каналов. В настоящее время метод воздействия внешним электрическим полем является одним из основных в современной биотехнологии. Известно его применение с целью увеличения пористости мембран (электропорация), введения ДНК (электротрансфекция), освобождение клеток от крупных молекул (электропермеабелизация), слияния клеток (электрослияние).

Температурный фазовый переход мембранных липидов. Замораживание липидного бислоя в результате фазового перехода из жидкокристаллического состояния в гель сопровождается появлением липидных пор. Очевидно, что как и в случае с электрическим пробоем, судьбу мембраны будет определять соотношение радиусов образовавшихся пор и критических пор для данного состояния бислоя.

Величины ТФП были определены методом дифференциальной сканирующей калориметрии. Опыты проводили на плоских бислойных липидных мембранах (БЛМ) в условиях фиксации напряжения. БЛМ формировались из динасыщенных синтетических и природных фосфолипидов, имеющих температуру фазового перехода указанного типа в области 40–60 °С. Регистрировались флуктуации тока, появление которых указывало на рождение пор (рис. 2.16). На рис. 2.16 видно, что исходно флуктуации тока отсутствуют и регистрируется только шум. Достижение температуры, соответствующей температуре основного фазового перехода (ТФП) липида, сопровождается появлением отдельных флуктуаций тока длительностью ~1 с. Слева на рисунке представлены реализации флуктуаций тока, справа – соответствующие гистограммы распределения по электрической проводимости. На рисунке показаны характерные записи флуктуаций тока для четырех индивидуальных фосфолипидов с различными температурами фазового перехода. Сопоставление реализаций тока и гистограмм показывает их однотипность для

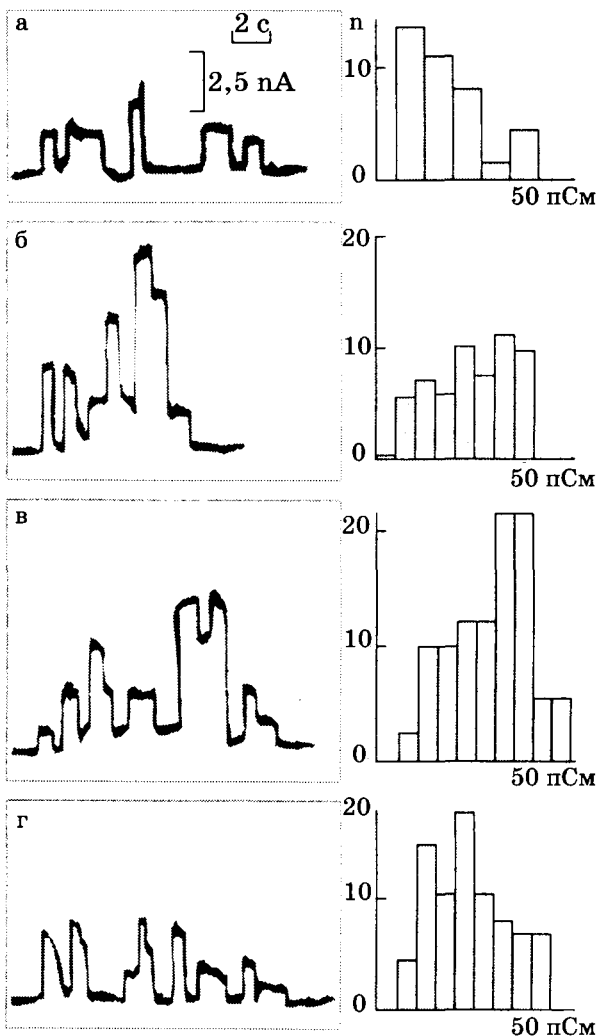


Рис. 2.16. Флуктуации трансмембранного тока и соответствующие гистограммы проводимости пор в плоской БЛМ при температурном фазовом переходе индивидуальных фосфолипидов. Слева – запись флуктуаций тока при замораживании БЛМ, справа – гистограммы проводимости.

Липидный состав БЛМ: а – дипальмитоилфосфатидилхолин (температура основного фазового перехода (ТФП) = 315 К); б – дистеароилфосфатидилхолин (ТФП 332 К); в – дипальмитоилфосфатидная кислота (ТФП 340 К); гидрированный яичный лецитин (ТФП 324 К).

изученных фосфолипидов. Предполагая, что каждый скачок тока соответствует одиночной поре в открытом состоянии, можно по проводимости рассчитать радиус поры.

Фазовый переход в БЛМ осуществлялся при малых мембранных потенциалах порядка 0,05 В. Как видно на рис. 2.15, при таких напряжениях вкладом электрического поля в дестабилизацию мембран можно пренебречь. В соответствии с формулой (2.11) единственной причиной уменьшения критического радиуса поры могло стать либо уменьшение в результате фазового перехода γ или увеличение σ . Считается, что γ является величиной, мало зависящей от фазового перехода. Речь таким образом может идти только об определении величины поверхностного натяжения бислоя для двух фазовых состояний. Оказалось, что замораживание бислоя приводит к росту поверхностного натяжения для всех изученных липидов. Для гидрированного яичного лецитина σ возросло от $1,1 \cdot 10^{-3}$ до $5,6 \cdot 10^{-3}$ Н/м. С учетом этого по формуле (2.10) была рассчитана зависимость энергии поры от ее радиуса в жидкой и твердой мембране (рис. 2.17).

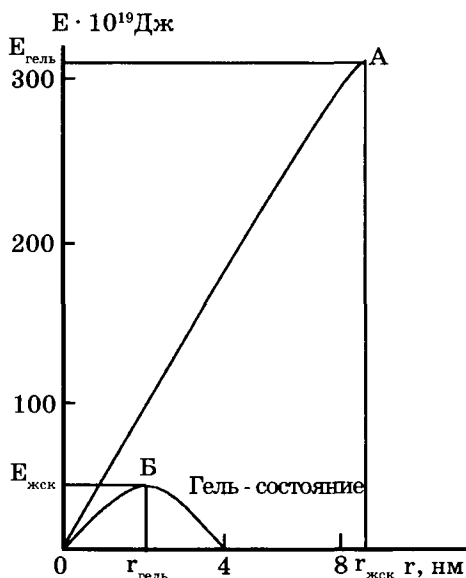


Рис. 2.17. Энергия поры как функция радиуса поры в жидкокристаллическом состоянии (А) и гель-состоянии (Б) мембранных липидов. Расчет произведен по формуле 2.12

Как следует из рис. 2.17, критический радиус поры в гелеобразном состоянии значительно меньше по сравнению с жидкокристаллическим состоянием и по абсолютной величине не превышает 2 нм. Сохранение длительной устойчивости липидного бислоя в гелеобразном состоянии свидетельствует о том, что существующие поры и поры, возникающие при фазовом переходе, имеют размеры меньше 2 нм. Сравнение рис. 2.15 и 2.17 демонстрирует высокую эффективность метода температурной обработки бислоев липидных мембран с целью получения популяции липидных пор, сравнительно с электрическим пробоем. Действительно, замораживание мембранных липидов в ходе фазового перехода, что для многих динасыщенных липидов происходит при комнатной температуре, эквивалентно электрическому пробое мембраны внешним электрическим полем напряжением 0,5 В. В то же время очевидно, что электрические воздействия более удобны с точки зрения калибровки силы воздействия и его длительности.

Обобщая приведенные данные, можно утверждать, что любое воздействие механической, физической или химической природы, затрагивающее поверхностное натяжение липидного бислоя, является фактором риска в стабилизации порсодержащих мембран. Развитие такого подхода позволяет получить количественный ответ на важный для биологии о вероятности разрушения или залечивания мембран при типичных стрессовых состояниях живой клетки.

На рис. 2.17 показано, что критический радиус пор в мембранах, находящихся в жидкокристаллическом состоянии при отсутствии внешних воздействий, достигает 9 нм. Эта величина настолько значительна, что вероятность механического разрыва клеточных мембран в физиологических условиях очень мала. Разрыв мембраны, находящейся в таком состоянии, возможен лишь тогда, когда пора приобретает размеры, соизмеримые с толщиной мембраны. Опыт показывает, что полное разрушение липидного бислоя возможно лишь при грубых механических манипуляциях или необратимом электрическом пробое.

Важный практический вывод состоит в том, что опираясь на данные о критических радиусах пор (рис. 2.15 и 2.17), можно предсказать судьбу клеточных мембран в различных стрессовых состояниях (табл. 2.2).

Первый вывод, который можно сделать, заключается в том, что реальные поры во всех случаях меньше критического размера пор, характерного для жидкокристаллического состояния мембранных липидов. Действительно, размеры критических

Таблица 2.2. Размеры липидных пор в модельных и клеточных мембранах сравнительно с критическими порами, рассчитанными по уравнениям (2.11) и (2.15)

Радиус поры (r), нм	Объект	Соотношение радиусов пор	Стрессовое состояние
3,0 – 4,0	Эритроцит	$r_{\text{ЖК С}}^* > r_{\text{ЭП}}^* \geq r$	Электрический пробой
2,0	То же	$r_{\text{ЖК С}}^* > r$	Осмотический гемолиз
1,2	Л-клетки	$r_{\text{ЖК С}}^* > r_{\text{ЭП}}^* \geq r$	Электрический пробой
0,2 – 2,0	Липосомы	$r_{\text{ЖК С}}^* > r$	Осмотический лизис
0,6 – 0,8	То же	$r_{\text{ЖК С}}^* > r_{\text{ГЕЛЬ}}^* \geq r$	Фазовый переход
0,5 – 2,0	То же	$r_{\text{ЖК С}}^* > r_{\text{ГЕЛЬ}}^* \geq r$	То же
1,2 – 1,8	БЛМ	$r_{\text{ЖКС}}^* > r_{\text{ГЕЛЬ}}^* > r > r_{\text{ГЕЛЬ+ЭП}}^*$	Фазовый переход

r^* – критический радиус поры в жидкокристаллическом состоянии мембранных липидов (жкс), гель-состоянии (гель), при электрическом пробое (эп), при сочетании гель-состояния с электрическим пробоем (гель+эп).

пор для липидного бислоя в жидкокристаллическом состоянии (9нм) значительно превышают размеры реальных пор, указанные в левом столбце. Таким образом, мембраны в различных стрессовых состояниях обладают значительным запасом прочности. Во-вторых, действие электрического пробоя и замораживания бислоя, как видно в последней строке, аддитивно. Такой результат можно ожидать, следовательно, и при других сочетаниях физических и химических воздействий. Стрессовое воздействие таким образом, независимо от его физико-химической природы, может быть количественно оценено и его результат предсказан в рамках рассматриваемой модели. Третий вывод касается частного случая гемолиза эритроцитов. Ранее было показано что критический радиус поры в липидном бислое при температурном фазовом переходе (см. рис. 2.17) достигает 2 нм, что совпадает с радиусом пор эритроцита при осмотическом гемолизе. Этот результат может объяснить известный в криобиологии факт гемолиза эритроцитов при оттаивании

замороженных клеток в изотонических условиях. Из первой строчки табл. 2.2, кроме того, следует, что простое замораживание мембранных липидов может привести к гемолизу. Помимо криобиологии, фазовый переход мембранных липидов играет важную роль в холодоустойчивости растений.

Модель формирования пор при фазовом переходе. Независимая оценка размера пор может быть получена путем исследования предложенной В.Ф. Антоновым и сотрудниками модели формирования пор. При фазовом переходе из жидкокристаллического состояния в гель по данным рентгеноструктурного анализа, происходит изменение толщины бислоя и площади на молекулу липида (см. рис. 1.10). Учитывая кооперативность фазового перехода, можно предположить, что молекулы в доменах, перешедших в гель-фазу, и остающихся в жидкокристаллическом состоянии, будут находиться в разных условиях. Относительно равновесного состояния молекулы в домене гель-фазы будут растянуты, а в жидкокристаллическом состоянии – сжаты. Появится упругое напряжение, которое приведет к нарушению структуры бислоя.

Для количественной оценки возникающих пор будем считать, что в гель-фазу перешло N молекул одного монослоя. В результате N молекул противоположного монослоя окажутся сжатыми относительно своей равновесной площади Na^f , где a^f – площадь на молекулу в жидкокристаллическом состоянии, и будут стремиться разорвать противоположный монослой.

Упругая энергия деформированного участка бислоя задается в соответствии с формулой Юнга:

$$\Delta W = \Gamma \frac{(Na^f - Na^s)^2}{Na^f} = \Gamma \frac{N(\Delta a)^2}{a^f}, \quad (2.16)$$

где, $\Delta a = a^f - a^s$ – изменение эффективной площади молекул в плоскости бислоя при фазовом переходе, Γ – коэффициент упругости, равный примерно 50 мН/м.

Напряжения, возникающие в мембране, могут уменьшиться или исчезнуть, если появится гидрофобная пора с последующим превращением в гидрофильную пору. При образовании поры появляется энергия натяжения кромки поры. Общее изменение энергии бислоя при образовании поры радиуса r будет равно:

$$\Delta G = \Gamma \frac{N(\Delta a - \pi r^2)^2}{Na^+} + 2\pi\Gamma r, \quad (2.17)$$

здесь – γ – линейное натяжение кромки поры, параметр, введенный Дерягиным. В расчетах γ принимается равной 10 нН.

Рассмотрим изменение энергии мембраны от радиуса поры. Будем считать число молекул, одновременно переходящих в твердое состояние, равным размеру кооперативной единицы N . Величина кооперативной единицы может быть определена из соотношения:

$$N = \Delta H_{\text{вг}} / \Delta H_{\text{т}}, \quad (2.18)$$

где $\Delta H_{\text{вг}}$ – энтальпия Вант-Гоффа, $\Delta H_{\text{т}}$ – энтальпия перехода, определяемая по теплоте поглощения. Температуру фазового перехода $T_{\text{п}}$, полуширину перехода ΔT и энтальпию $\Delta H_{\text{т}}$ определяли калориметрически. Значения кооперативной единицы для некоторых липидов представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3. Характеристики фазового перехода синтетических и природных липидов

Липид	$T_{\text{п}}, ^\circ\text{C}$	$\Delta H_{\text{т}}$ кДж/моль	N молекул
ДПФХ	41,7	35,3	100
ДПФК, рН 6,5	68	23,9	70
Гидрированный яичный лецитин	51	18,7	80

Зависимость энергии поры от радиуса представлена на рис. 2.18. Слева представлена эта зависимость при изменении N от 80 до 190 молекул. Изменение площади на головку при фазовом переходе, равное 0,1 нм², оценено по данным рентгеноструктурного анализа для лецитина. Видно, что изменение энергии, рассчитанное по уравнению 2.17, имеет минимум. Это означает, что появление поры энергетически выгодно. С ростом N значение радиуса в точке минимума растет. Справа на рис. 2.18 приведена зависимость энергии поры от радиуса для мембран с постоянным $N = 70$ и меняющейся Δa . Если Δa меньше 0,08 нм², то кривая монотонно возрастает. Начиная со значения $\Delta a \geq 0,09$ нм² на кривой появляется локальный минимум, т.е. появление поры становится выгодным. С ростом Δa , также, как и с ростом N , значения радиуса поры в точке минимума возрастают. Таким образом, появление поры в мембране в обла-

ти фазового перехода энергетически выгодно. Для исследованных липидов минимум соответствует порам с радиусом 1,2 – 1,6 нм. Эти значения удовлетворительно совпадают с экспериментально определенными (см. табл. 2.2).

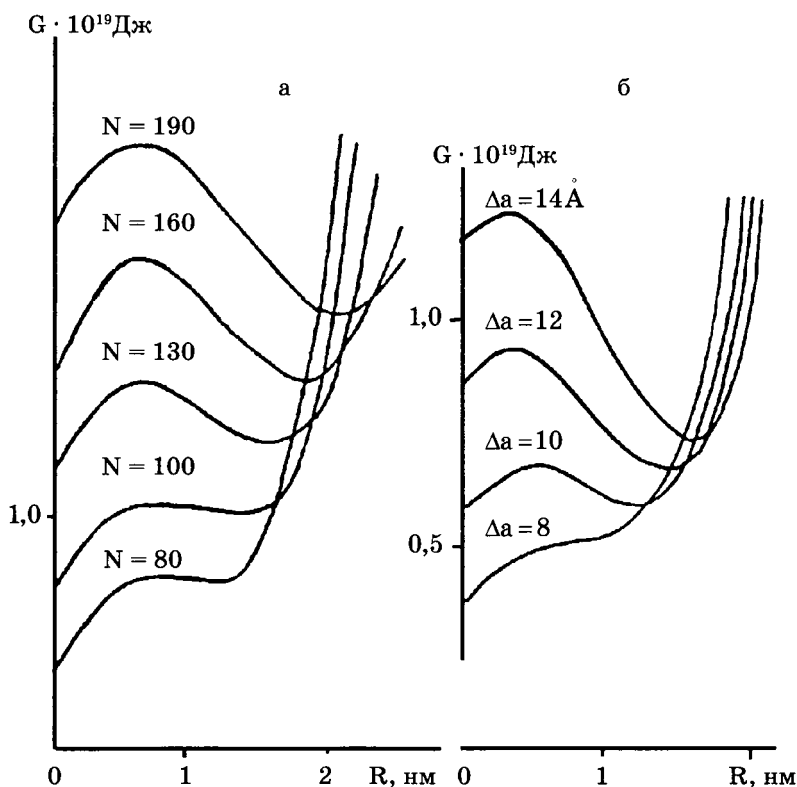


Рис. 2.18. Зависимость изменения энергии поры от радиуса, рассчитанная по уравнению (2.17); а – $\Delta a = 0,1 \text{ нм}^2$, N изменяется от 80 до 190 молекул. б – N молекул, Δa изменяется от 0,08 до 0,16 нм^2

Липидные поры и проницаемость мембран. С точки зрения проницаемости липидные поры принципиально отличаются от белковых каналов своим происхождением и исключительной динамичностью. В то время как белковые каналы имеют строго определенные размеры, сохраняющиеся в течение всей жизни клетки, размеры липидных пор в процессе затекания

варьируют в широких пределах. Однако эта изменчивость имеет предел. Если радиус поры меньше критического, то пора в процессе затекания должна пройти все промежуточные радиусы и достигнуть минимального размера. Вопрос о возможности полного затекания липидных пор остается открытым. Предполагается, что полному затягиванию поры препятствуют мощные силы гидратации, проявляющиеся при сближении стенок гидрофильных пор.

Липидные поры в отличие от белковых ионных каналов не обладают выраженной избирательностью, что коррелирует с их сравнительно большими исходными размерами (см. табл. 2.2). Ясно, однако, что в процессе затекания липидные поры могут достигать сколь угодно малых размеров, в том числе сравнимых с размерами белковых ионных каналов, что может приводить к перераспределению ионных токов в мембране, например, при возбуждении. Известно далее, что после выключения стрессового воздействия бислойная липидная мембрана может вернуться в состояние с низкой проводимостью, что подразумевает достижение порами размера, недостаточного для прохождения гидратированных ионов. Таким образом, гидрофильные липидные поры универсальны в том отношении, что могут быть использованы клеткой для транспорта высокомолекулярных веществ, ионов и молекул воды.

Исследования проницаемости липидных пор развиваются в настоящее время в двух направлениях: в первом исследуются максимально большие поры, во втором, наоборот, – липидные поры минимального радиуса. В первом случае речь идет об электротрансфекции – способе введения в живые клетки или липосомы молекул ДНК с целью переноса и внутриклеточного введения чужеродного генетического материала. Оказалось, что внешнее электрическое поле высокой напряженности способствует проникновению гигантской молекулы ДНК внутрь мембранной частицы. Как видно из табл. 2.2, максимальный размер критической поры соответствует жидкокристаллическому состоянию бислоя липидов в отсутствие внешнего электрического поля и равен 9 нм. Наложение внешнего электрического поля напряженностью 100 кВ/м понижает критический радиус поры до 1 нм за время 0,2 с. Поскольку при этом мембраны сохраняются, то размер липидных пор в них не превышает, очевидно, этого нижнего предела. Парадокс состоит в том, что эффективный диаметр статистического клубка ДНК, которая должна попасть внутрь частицы, достигает 2000 нм. Поистине задача про верблюда, проникающего сквозь игольное ушко. Поэтому очевидно,

что молекула ДНК должна проникать через мембрану в виде расплетенной одиночной нити. Известно, что конец нити имеет диаметр 2 нм и таким образом только-только может войти в пору. Однако свободная диффузия нити ДНК в пору при этом вряд ли возможна. К сожалению, механизм этого явления до конца не ясен. Предполагается, в частности, что молекула ДНК способна расширить пору и таким образом проскользнуть через мембрану. Проникновению ДНК могут способствовать дополнительные силы электрофореза и электроосмоса с учетом суммарного отрицательного заряда молекулы ДНК. Не исключено, что поры с фиксированными в них концами молекулы ДНК играют роль якоря, удерживающего молекулу в определенном месте у поверхности мембраны везикулы, а сам процесс переноса является разновидностью пиноцитоза. Исследование этого интересного с точки зрения проницаемости явления продолжается.

Второе направление исследования проницаемости мембран с участием липидных пор связано с трансмембранным переносом молекул и ионов воды. Известное в биологии явление высокой водной проницаемости клеточных мембран полностью воспроизводится на искусственных липидных бислоях, что подразумевает участие в этом процессе гидрофильных липидных пор. Большой интерес в этой связи представляют результаты опытов Эламрани и Блума с суспензией липосом из фосфатидной кислоты в температурной области фазового перехода липида из жидкокристаллического состояния в гель. Проницаемость бислоя для молекул воды измеряли в опытах с тяжелой водой, проницаемость для ионов воды – методом рН-скачка. Основные результаты представлены в табл. 2.4.

Первое, что можно отметить, это огромное различие между коэффициентом проницаемости липидного бислоя для гидратированных ионов (ион натрия) и молекул (ионов) воды. Это различие достигает 9 порядков. Столь значительное различие свидетельствует в пользу предположения о том, что в процессе затекания липидные поры могут достигать размера, недостаточного для прохождения гидратированных ионов, но доступного для прохождения более мелких частиц – молекул и ионов воды. Кроме того, фазовый переход мембранных липидов в гель-состояние сопровождается скачкообразным уменьшением коэффициента проницаемости для ионов и молекул воды. Отсюда следует, что в ходе фазового перехода из множества липидных пор отбираются те, радиус которых не превышает 2 нм. И наконец, обращает внимание количественное совпадение коэффициентов проницаемости бислоевой мембраны для мо-

лекул и ионов воды, а также их одинаковая динамика при фазовом переходе. Естественно предположить, что молекулы и ионы воды пересекают мембрану одним и тем же путем. Этот результат позволяет некоторым ученым вернуться к известной гипотезе о том, что липидный бислой насыщен дефектами типа трансмембранных цепочек молекул структурированной воды. С точки зрения молекулярной организации структура молекул воды в этом случае идентична структуре льда. Молекулы воды связаны между собой водородными связями. Предполагается, что протоны могут передвигаться по системе межмолекулярных водородных связей. Можно предложить, что такие льдоподобные цепочки воды возникают в липидном бислое в момент рождения или затекания липидных пор.

В пользу возможности протонной проводимости на границе раздела водной фазы с полярной частью фосфолипидного бислоя свидетельствуют данные о латеральной протонной проводимости на границе липидного бислоя с водой. Вдоль монослоя из фосфатидилэтаноламина создавался градиент pH и измерялась продольная скорость переноса протона путем регистрации флюоресценции меченого в полярной головке фосфолипида. Одновременно производили измерения поверхностного потенциала и поверхностного давления. Показано, что протон движется вдоль монослоя липида в том случае, если этот монослой организован и упорядочен. Скорость переноса значительно превышала скорость диффузии протонов в воде. Эффект был обнаружен в монослоях из большинства природных фосфолипидов. Полная дегидратация фосфолипидов в полярной области приводила к потере протонной проводимости. Авторы предполагают, что молекулы воды на границе раздела липид-раствор образуют четыре слоя: объемный слой раствора, слой гидратной воды, молекулы воды в котором непосредственно взаимодействуют с полярными группами молекулы липида; слой молекул воды, связанный водородной связью с молекулами липида на уровне карбонильной группы, и, наконец, трансмембранные водные мостики. В целом на поверхности липидного бислоя образуется сеть водородных связей, обеспечивающих быстрый перенос протонов. Предполагается при этом, что протоны, передвигающиеся в системе водородных связей на поверхности бислоя, не смешиваются с протонами объемного слоя воды. Таким образом, возможен мембранный обмен протонами между протонными каналами и протонными насосами, минуя раствор электролита, омывающего мембрану. Кроме того, молекулы липида в кромке липидной поры способны, как показано в последнее время, участвовать в

быстром флип-флоп обмене. В сочетании с латеральной миграцией протонов, этот механизм также способствует эффективно-му трансмембранному переносу протонов.

Таблица 2.4. Проницаемость липидного бислоя для молекул и ионов воды

Частица	Липид	Коэффициент проницаемости, см/с	Температура
Протон / гидроксил*	Димиристоилфосфатидная кислота	10^{-5}	$T < T_{ФП}$ **
Протон / гидроксил	Димиристоилфосфатидная кислота	10^{-3}	$T > T_{ФП}$
Молекула воды	Дипальмитоилфосфатидная кислота	$3,5 \cdot 10^{-5}$	$T < T_{ФП}$
Молекула воды	Дипальмитоилфосфатидная кислота	$2,4 \cdot 10^{-3}$	$T > T_{ФП}$
Ионы натрия	Яичный лецитин	$\sim 10^{-12}$	$T > T_{ФП}$

* Сочетание протон / гидроксил используется потому, что примененный метод не позволяет разделить потоки протонов и гидроксидов.

** $T_{ФП}$ – температура фазового перехода жидкокристаллическое состояние – гель.

Основной вывод состоит в том, что стабильность липидного бислоя и клеточной мембраны, лишенной белкового каркаса, определяется липидными порами. Эти поры образуются в местах дефектов жидкокристаллической структуры липидного бислоя. Липидные поры возникают в результате тепловых флуктуаций поверхности бислоя, а также могут рождаться при мембранном стрессе, сопровождающем фазовый переход мембранных липидов, при электрическом пробое и осмотической лизисе. Судьба мембраны в этих случаях будет зависеть вероятностным образом от того, будет ли липидная пора превышать некоторый критический размер или нет. В первом случае мембрана порвется, во втором случае ее структура сохранится. При сохранении стабильности мембран поры заживают, пробегая при этом все промежуточные значения радиусов. Минимальные радиусы липидных пор могут стать сравнимыми с размерами избирательных белковых каналов, регулирующих в норме ионную проницаемость клеточных мембран. На последних этапах затекания липидные поры мо-

гут превращаться в водные поры, доступные только для молекул и ионов воды.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ, ЗАДАЧИ, ЗАДАНИЯ

1. Критический радиус липидной поры в мембране зависит от краевого натяжения поры, поверхностного натяжения мембраны и мембранного потенциала. Вывести формулу для критического радиуса поры. Рассчитать критический радиус поры при отсутствии мембранного потенциала. Принять краевое натяжение поры 10^{-11} Н, поверхностное натяжение липидного бислоя $0,3$ мН / м.

2. Как изменится облегченная диффузия ионов калия с участием молекулы валиномицина после фазового перехода мембранных липидов из жидкокристаллического состояния в гель?

3. Осмотический эффект в живых клетках сопровождается их набуханием в гипотоническом растворе и сжатием в гипертоническом. Будет ли наблюдаться осмотический эффект при накоплении ионов натрия по схеме антипорта? -схеме симпорта?

4. Показать, что уравнение Нернста–Планка сводится к уравнению Фика для диффузий незаряженных частиц.

5. Фермент $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ Фаза в плазматической мембране эритроцита совершил шесть циклов. Какое количество ионов натрия и калия при этом было активно транспортировано? Сколько энергии было при этом израсходовано, если гидролиз одного моля АТФ сопровождается освобождением $33,6$ кДж? Эффективность процесса энергетического сопряжения считать 100% .

6. В клеточных мембранах известны три ионных насоса: $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -насос, протонный насос, кальциевый насос. Каким образом осуществляется при этом активный транспорт сахаров и аминокислот?

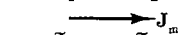
7. Возможен ли одновременный трансмембранный перенос ионов калия и натрия по схеме симпорта? По схеме антипорта? По схеме унипорта?

ТИПОВЫЕ ТЕСТЫ ТЕКУЩЕГО КОНТРОЛЯ

2.1. Перенос ионов происходит в направлении:

пассивный транспорт

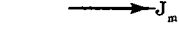
1. $\tilde{\mu}_1 > \tilde{\mu}_2$



2. $\tilde{\mu}_1 > \tilde{\mu}_2$

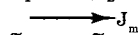


3. $\tilde{\mu}_1 < \tilde{\mu}_2$

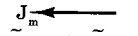


активный транспорт

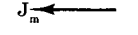
$\tilde{\mu}_1 > \tilde{\mu}_2$



$\tilde{\mu}_1 > \tilde{\mu}_2$



$\tilde{\mu}_1 < \tilde{\mu}_2$



2.2. Уравнение диффузии неэлектролитов (Фика) записывается:

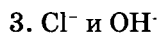
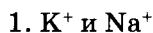
$$1. J_m = D \frac{dc}{dx}$$

$$3. J_m = -D \frac{dc}{dx}$$

$$2. J_m = D \frac{dc}{dt}$$

$$4. J_m = -D \frac{dc}{dt}$$

2.3. Молекула валиномицина переносит через мембрану:



2.4. Перенос вещества при облегченной диффузии идет по сравнению с простой диффузией:

1. в противоположную сторону
2. быстрее
3. медленнее
4. с такой же скоростью

ГЛАВА 3. БИОЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ ПОТЕНЦИАЛЫ

Одна из важнейших функций биологической мембраны – генерация и передача биопотенциалов. Это явление лежит в основе возбудимости клеток, регуляции внутриклеточных процессов, работы нервной системы, регуляции мышечного сокращения, рецепции. В медицине на исследование электрических полей, созданных биопотенциалами органов и тканей, основаны диагностические методы: электрокардиография, электроэнцефалография, электромиография и другие. Практикуется и лечебное воздействие на ткани и органы внешними электрическими импульсами при электростимуляции.

В процессе жизнедеятельности в клетках и тканях могут возникать разности электрических потенциалов:

- 1) окислительно-восстановительные потенциалы – вследствие переноса электронов от одних молекул к другим;
- 2) мембранные – вследствие градиента концентрации ионов и переноса ионов через мембрану.

Биопотенциалы, регистрируемые в организме, – это в основном мембранные потенциалы.

Мембранным потенциалом называется разность потенциалов между внутренней (цитоплазматической) и наружной поверхностями мембраны:

$$\Delta\varphi_m = \varphi_{\text{вн}} - \varphi_{\text{нар}}. \quad (3.1)$$

В дальнейшем во всех главах книги для упрощения написания формул величину $\Delta\varphi_m$ будем обозначать просто как φ_m .

Прогресс в исследовании биопотенциалов обусловлен:

1) разработкой микроэлектродного метода внутриклеточного измерения потенциалов;

2) созданием специальных усилителей биопотенциалов (УПТ);

3) выбором удачных объектов исследования крупных клеток и среди них гигантского аксона кальмара. Диаметр аксона кальмара достигает 0,5 мм, что в 100 – 1000 больше, чем диаметр аксонов позвоночных животных, в том числе человека. Гигантские, в сравнении с позвоночными, размеры аксона – этого проворного и ловкого головоногого моллюска – имеют большое физиологическое значение – обеспечивают быструю передачу нервного импульса по нервному волокну.

Для биофизики гигантский аксон кальмара послужил великолепным модельным объектом для изучения биопотенциалов (недаром выдвигались предложения поставить памятник кальмару – животному, которому так многим обязана наука, подобно существующим памятникам лягушке в Париже и собаке под С.-Петербургом).

В гигантский аксон кальмара можно ввести микроэлектрод, не нанеся аксону значительных повреждений.

Стеклянный микроэлектрод представляет собой стеклянную микропипетку с оттянутым очень тонким кончиком (рис. 3.1. а).

Металлический электрод такой толщины пластичен и не может проколоть клеточную мембрану, кроме того он поляризует. Для исключения поляризации электрода используются неполяризующиеся электроды, например серебряная проволока, покрытая солью AgCl . В раствор KCl или NaCl (желатинизированный агар-агаром), заполняющий микроэлектрод (рис. 3.1. б).

Второй электрод – электрод сравнения – располагается в растворе у наружной поверхности клетки (рис. 3.1в). Регистрирующее устройство Р, содержащее усилитель постоянного тока, измеряет мембранный потенциал:

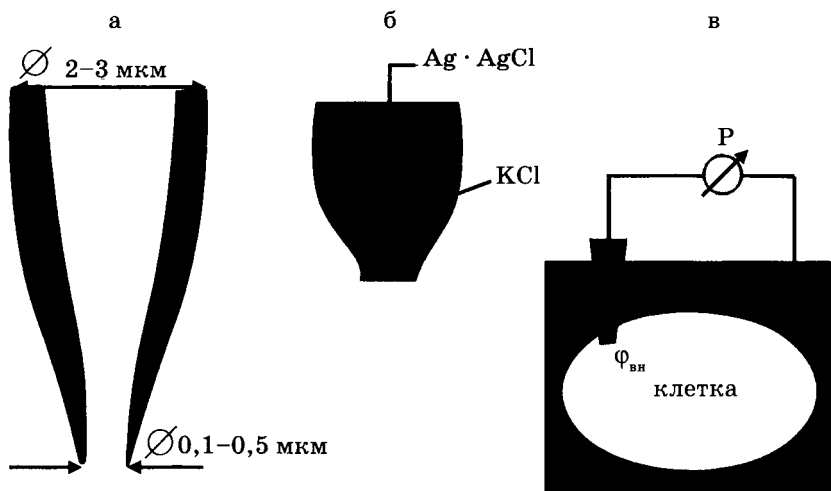


Рис. 3.1. Микроэлектродный метод измерения биопотенциалов: а – стеклянная микропипетка; б – стеклянный микроэлектрод; в – схема регистрации мембранного потенциала

$$\Phi_{\text{м}} = \Phi_{\text{вн}} - \Phi_{\text{нар}}.$$

Микроэлектродный метод дал возможность измерить биопотенциалы не только на гигантском аксоне кальмара, но и на клетках нормальных размеров: нервных волокнах других животных, клетках скелетных мышц, клетках миокарда и других.

Мембранные потенциалы подразделяются на потенциалы покоя и потенциалы действия.

§ 10. Потенциал покоя в клетках

Потенциал покоя – стационарная разность электрических потенциалов, регистрируемая между внутренней и наружной поверхностями мембраны в невозбужденном состоянии.

Потенциал покоя определяется разной концентрацией ионов по разные стороны мембраны и диффузией ионов через мембрану.

Если концентрация какого-либо иона внутри клетки $C_{\text{вн}}$ отличается от концентрации этого иона снаружи $C_{\text{нар}}$ и мембрана проницаема для этого иона, возникает поток заряженных частиц через мембрану, вследствие чего нарушается электрическая нейтральность системы, образуется разность потенциалов внутри и снару-

жи клетки $\Phi_M = \Phi_{\text{вн}} - \Phi_{\text{нар}}$, которая будет препятствовать дальнейшему перемещению ионов через мембрану. При установлении равновесия выравниваются значения электрохимических потенциалов по разные стороны мембраны: $\mu_{\text{вн}} = \mu_{\text{нар}}$.

Так как $\tilde{\mu} = \mu_0 + RT \ln C + ZF\phi$, то

$$RT \ln C_{\text{вн}} + ZF\phi_{\text{вн}} = RT \ln C_{\text{нар}} + ZF\phi_{\text{нар}}.$$

Отсюда легко получить формулу Нернста для равновесного мембранного потенциала

$$\Phi_M^p = \phi_{\text{вн}} - \phi_{\text{нар}} = -\frac{RT}{ZF} \ln \frac{C_{\text{вн}}}{C_{\text{нар}}}. \quad (3.2)$$

Если мембранный потенциал обусловлен переносом ионов K^+ , для которого $[K^+]_{\text{вн}} > [K^+]_{\text{нар}}$ и $Z = +1$, равновесный мембранный потенциал

$$\Phi_{M,K^+}^p = -\frac{RT}{F} \ln \frac{[K^+]_{\text{вн}}}{[K^+]_{\text{нар}}} < 0. \quad (3.2,a)$$

Для ионов Na^+ : $[Na^+]_{\text{вн}} < [Na^+]_{\text{нар}}$, $Z = +1$,

$$\Phi_{M,Na^+}^p = -\frac{RT}{F} \ln \frac{[Na^+]_{\text{вн}}}{[Na^+]_{\text{нар}}} > 0. \quad (3.2,b)$$

Для ионов Cl^- : $[Cl^-]_{\text{вн}} < [Cl^-]_{\text{нар}}$, $Z = -1$ и

$$\Phi_{M,Cl^-}^p = -\frac{RT}{F} \ln \frac{[Cl^-]_{\text{вн}}}{[Cl^-]_{\text{нар}}} < 0. \quad (3.2,c)$$

Если в формуле Нернста перейти от натурального логарифма к десятичному, то для положительного одновалентного иона ($Z = +1$)

$$\Phi_M^p = -\frac{RT}{F} \cdot 2,3 \cdot \lg \frac{C_{\text{вн}}}{C_{\text{нар}}}.$$

Примем температуру $T = 300 \text{ K}$, тогда

$$\frac{RT}{F} \cdot 2,3 = \frac{8,3 \text{ Дж}/(\text{моль} \cdot \text{К}) \cdot 300 \text{ К}}{96500 \text{ Кл}/\text{моль}} \cdot 2,3 \approx 0,06 \text{ В}.$$

$$\varphi_m^p \approx -0,06 \lg \frac{C_{\text{вн}}}{C_{\text{нар}}} \text{ (В)}.$$

Согласно Бернштейну (1902 г.), причина мембранного потенциала покоя – диффузия ионов калия из клетки наружу.

Примем в формуле Нернста $\frac{C_{\text{вн}}}{C_{\text{нар}}} \approx 100$, что по порядку величины соответствуют экспериментальным данным для калия (см. табл. 3.1):

$$\lg \frac{C_{\text{вн}}}{C_{\text{нар}}} = \lg 100 = 2, \text{ и мембранный потенциал}$$

$$|\varphi_m^p| = 0,06 \cdot 2 \text{ В} = 0,12 \text{ В} = 120 \text{ мВ},$$

что несколько больше модуля экспериментально измеренных значений потенциала покоя, и, пользуясь формулами электростатики, оценим, какое количество ионов должно перейти из цитоплазмы в неклеточную среду, чтобы создать такую разность потенциалов. Радиус клетки $r = 10 \text{ мкм} = 10^{-5} \text{ м}$. Удельная емкость мембраны (емкость на единицу площади) $C_{\text{уд}} \approx 10^{-2} \text{ Ф} / \text{м}^2$. Площадь мембраны $4\pi r^2 \approx 4\pi \cdot 10^{-10} \text{ м}^2 \approx 10^{-9} \text{ м}^2$. Тогда емкость мембраны $C = C_{\text{уд}} \cdot S \approx 10^{-2} \frac{\text{Ф}}{\text{м}^2} \cdot 10^{-9} \text{ м}^2$.

Абсолютная величина заряда каждого знака на поверхности мембраны, если ее представить себе как конденсатор,

$$|q| = C \Delta \varphi \approx 10^{-11} \text{ Ф} \cdot 10^{-1} \text{ В} = 10^{-12} \text{ Кл},$$

что соответствует

$$\frac{q}{F} \approx \frac{10^{-12} \text{ Кл}}{10^5 \text{ Кл}/\text{моль}} = 10^{-17} \text{ моль ионов}.$$

Объем клетки

$$V = \frac{4}{3}\pi r^3 \approx \frac{4}{3}\pi 10^{-15} \text{ м}^3 \approx 5 \cdot 10^{-15} \text{ м}^3.$$

Изменение концентрации ионов в клетке вследствие выхода из клетки 10^{-17} моль ионов составит

$$\Delta C = \frac{10^{-17} \text{ моль}}{5 \cdot 10^{-15} \text{ м}^3} \approx 2 \cdot 10^{-3} \text{ моль/м}^3 = 2 \cdot 10^{-3} \text{ ммоль/л.}$$

Это ничтожное изменение концентрации по сравнению с изменением концентрации ионов калия внутри клетки (см. табл. 3.1), составляет всего 10^{-4} % от концентрации калия внутри клетки. Таким образом, чтобы создать равновесный нернстовский мембранный потенциал, через мембрану должно пройти пренебрежимо малое количество ионов по сравнению с общим их количеством в клетке.

В табл. 3.1 приведены значения мембранного потенциала, рассчитанного по формуле Нернста для различных клеток и для различных ионов, и экспериментально полученные значения потенциала покоя для этих клеток Φ_M^n .

Из сравнения рассчитанных и экспериментальных значений мембранного потенциала видно, что потенциал покоя на самом деле ближе к потенциалу, рассчитанному по формуле Нернста для K^+ .

Вместе с тем, обращает на себя внимание значительное расхождение экспериментальных и теоретических значений. Причины расхождения в том, что не учтена проницаемость мембраны для других ионов.

Одновременная диффузия через мембрану ионов K^+ , Na^+ и Cl^- учитывается уравнением Гольдмана.

Уравнение Гольдмана можно вывести из уравнения Нернста-Планка (2.3).

$$j_m = -URT \frac{dC}{dx} - UCZF \frac{d\phi}{dx}.$$

Преобразуем это уравнение:

$$j_m = -URT \left(\frac{dC}{dx} + \frac{CZF}{RT} \cdot \frac{d\phi}{dx} \right).$$

$URT = D$ согласно соотношению Эйнштейна. Примем так называемое приближение постоянного поля Гольдмана. Будем считать напряжен-

Таблица 3.1. Содержание ионов K^+ , Na^+ , Cl^- , равновесные потенциалы и потенциалы покоя некоторых клеток

Объект	Концентрация, ммоль/л						Φ_M^p , мВ по формуле Нернста			Φ_M^p , мВ экспер
	[K ⁺]		[Na ⁺]		[Cl ⁻]		K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	
	вн.	нар.	вн.	нар.	вн.	нар.				
Гигантский аксон	360	10	70	420	160	500	-90	+50	-30	-60
Мышца лягушки	125	2,5	15	125	11	120	-98	+60	-87	-94

ность электрического поля в мембране постоянной и равной среднему значению градиента потенциала:

$$\frac{d\phi}{dx} \approx \frac{\Delta\phi}{\Delta x} = \frac{\Phi_{\text{вн}} - \Phi_{\text{нар}}}{l} = \frac{\Phi_M}{l},$$

где l – толщина мембраны.

Получим для плотности ионного потока через мембрану:

$$j_m = -D \left(\frac{dC}{dx} + \frac{CZF}{RT} \cdot \frac{\Phi_M}{l} \right).$$

Обозначим $\frac{ZF\Phi_M}{RT} = \psi$. Запишем $j_m = -D \left(\frac{dC}{dx} + \frac{C\psi}{l} \right)$.

Разделим переменные:

$$\frac{j_m}{D} = -\frac{dC}{dx} - \frac{C\psi}{l}; \quad \left(\frac{j_m}{D} + \frac{C\psi}{l} \right) = -\frac{dC}{dx}; \quad dx = -\frac{dC}{\frac{j_m}{D} + \frac{C\psi}{l}}.$$

Проинтегрируем левую часть дифференциального уравнения в пределах от 0 до 1, а правую от $C_{\text{нар}}^M = KC_{\text{нар}}$ до $C_{\text{вн}}^M = KC_{\text{вн}}$ (где K – коэффициент распределения)

$$\int_0^l dx = - \int_{KC_{\text{нар}}}^{KC_{\text{вн}}} \frac{dC}{\frac{j_m}{D} + \frac{C\psi}{l}}.$$

Получим:

$$-l = \frac{l}{\psi} \ln \frac{\frac{j_m}{D} + \frac{KC_{\text{вн}}\phi}{l}}{\frac{j_m}{D} + \frac{KC_{\text{нар}}\phi}{l}}.$$

После потенцирования

$$e^{-\psi} = \frac{\frac{j_m}{D} + \frac{KC_{\text{вн}}\phi}{l}}{\frac{j_m}{D} + \frac{KC_{\text{нар}}\phi}{l}}.$$

Выразим отсюда:

$$j_m = \psi \frac{DK}{l} \cdot \frac{(C_{\text{вн}} - C_{\text{нар}}e^{-\psi})}{e^{-\psi} - 1}.$$

Учитывая, что $\frac{DK}{l} = P$, получим:

$$j_m = \psi P \cdot \frac{(C_{\text{вн}} - C_{\text{нар}}e^{-\psi})}{e^{-\psi} - 1}.$$

В стационарном случае, когда, возникая на мембране, разность потенциалов – мембранный потенциал – тормозит дальнейший перенос ионов через мембрану, суммарный поток различных ионов становится равным нулю:

$$j_{\text{Na}^+} + j_{\text{K}^+} - j_{\text{Cl}^-} = 0.$$

Перед j_{Cl^-} стоит знак минус, учитывающий отрицательный заряд иона хлора. Однако, так как в создании мембранного потенциала участвуют различные ионы, равновесие при этом не наступает, потоки различных ионов не равны нулю по отдельности. Если учесть только потоки j_{K^+} и j_{Na^+} , то

$$j_{\text{K}^+} + j_{\text{Na}^+} = 0, \text{ или } j_{\text{K}^+} = -j_{\text{Na}^+}.$$

и, подставив, получим:

$$P_K \frac{[K^+]_{\text{вн}} - [K^+]_{\text{нар}}e^{-\psi}}{e^{-\psi} - 1} = P_{\text{Na}} \frac{[Na^+]_{\text{вн}} - [Na^+]_{\text{нар}}e^{-\psi}}{e^{-\psi} - 1}$$

и

$$e^{-\psi} = \frac{P_K [K^+]_{\text{вн}} + P_{Na} [Na^+]_{\text{вн}}}{P_K [K^+]_{\text{нар}} + P_{Na} [Na^+]_{\text{нар}}}$$

Отсюда:

$$-\psi = \ln \frac{P_K [K^+]_{\text{вн}} + P_{Na} [Na^+]_{\text{вн}}}{P_K [K^+]_{\text{нар}} + P_{Na} [Na^+]_{\text{нар}}}$$

Поскольку

$$\psi = \frac{ZF\phi_M}{RT} = \frac{F\phi_M}{RT} \quad (Z=1),$$

то

$$\phi_M = -\frac{RT}{F} \ln \frac{P_K [K^+]_{\text{вн}} + P_{Na} [Na^+]_{\text{вн}}}{P_K [K^+]_{\text{нар}} + P_{Na} [Na^+]_{\text{нар}}}.$$

Если учесть еще и поток ионов Cl^- , то, повторив предыдущие рассуждения, можно получить уравнение для мембранного потенциала, созданного потоками через мембрану трех видов ионов, **уравнение Гольдмана**:

$$\phi_M = -\frac{RT}{F} \ln \frac{P_K [K^+]_{\text{вн}} + P_{Na} [Na^+]_{\text{вн}} + P_{Cl} [Cl^-]_{\text{нар}}}{P_K [K^+]_{\text{нар}} + P_{Na} [Na^+]_{\text{нар}} + P_{Cl} [Cl^-]_{\text{вн}}}. \quad (3.3)$$

В числителе выражения, стоящего под знаком логарифма, представлены концентрации $[K^+]_{\text{вн}}$, $[Na^+]_{\text{вн}}$, но $[Cl^-]_{\text{нар}}$, а в знаменателе — $[K^+]_{\text{нар}}$, $[Na^+]_{\text{нар}}$, но $[Cl^-]_{\text{вн}}$, так как ионы хлора отрицательно заряжены.

В состоянии покоя проницаемость мембраны для ионов K^+ значительно больше, чем для Na^+ , и больше, чем для Cl^- :

$$P_K \gg P_{Na}, \quad P_K > P_{Cl}.$$

Для аксона кальмара, например,

$$P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1 : 0,04 : 0,45.$$

Переписав уравнение Гольдмана в виде:

$$\varphi_m = -\frac{RT}{F} \ln \frac{[K^+]_{вн} + \frac{P_{Na}}{P_K} [Na^+]_{вн} + \frac{P_{Cl}}{P_K} [Cl^-]_{нар}}{[K^+]_{нар} + \frac{P_{Na}}{P_K} [Na^+]_{нар} + \frac{P_{Cl}}{P_K} [Cl^-]_{вн}},$$

в случае, когда проницаемость мембраны для ионов натрия и хлора значительно меньше проницаемости для калия:

$$P_{Na} \ll P_K \text{ и } P_{Cl} \ll P_K,$$

из уравнения Гольдмана получим уравнение Нернста для мембранного потенциала покоя:

$$\varphi_m^п = -\frac{RT}{F} \ln \frac{[K^+]_{вн}}{[K^+]_{нар}}.$$

Таким образом, уравнение Нернста – частный случай уравнения Гольдмана.

Мембранный потенциал, рассчитанный по уравнению Гольдмана, оказался по абсолютной величине меньше мембранного потенциала, рассчитанного по формуле Нернста, ближе к экспериментальным его значениям в крупных клетках. И формула Нернста, и уравнение Гольдмана не учитывают активного транспорта ионов через мембрану, наличия в мембранах электрогенных (вызывающих разделение зарядов, а следовательно и возникновение разности потенциалов) ионных насосов, играющих важную роль в поддержании ионного равновесия в мелких клетках. В цитоплазматической мембране работают K^+Na^+ -АТФазы, перекачивающие калий внутрь клетки, а натрий из клетки. С учетом работы электрогенных ионных насосов для мембранного потенциала было получено уравнение Томаса (Томас, 1972 г.):

$$\varphi_m = -\frac{RT}{F} \ln \frac{mP_K [K^+]_{вн} + P_{Na} [Na^+]_{вн}}{mP_K [K^+]_{нар} + P_{Na} [Na^+]_{нар}}, \quad (3.4)$$

где m – отношение количества ионов натрия к количеству ионов калия, перекачиваемых ионными насосами через мембрану. Чаще всего K^+Na^+ -АТФаза работает в режиме, когда $m = 3/2$,

m всегда больше 1. (Нет ионных насосов, перекачивающих Cl^- , поэтому в уравнении Томаса отсутствуют члены $P_{\text{Cl}} [\text{Cl}^-]$.)

Коэффициент $m > 1$ усиливает вклад градиента концентрации калия в создание мембранного потенциала, поэтому мембранный потенциал, рассчитанный по Томасу, больше по абсолютной величине, чем мембранный потенциал, рассчитанный по Гольману, и дает совпадение с экспериментальными значениями для мелких клеток.

Нарушение биоэнергетических процессов в клетке и работы K^+ - Na^+ -АТФазы приводит к уменьшению $|\Phi_m|$, в этом случае мембранный потенциал лучше описывается уравнением Гольдмана.

Повреждение клеточной мембраны приводит к повышению проницаемости клеточных мембран для всех ионов: к повышению P_{K} , P_{Na} , и P_{Cl} . Вследствие уменьшения различия проницаемостей абсолютное значение мембранного потенциала $|\Phi_m|$ снижается.

Для сильно поврежденных клеток $|\Phi_m|$ еще меньше, но сохраняется отрицательный мембранный потенциал за счет содержащихся в клетке полианионов – отрицательно заряженных белков, нуклеиновых кислот и других крупных молекул, не могущих проникнуть через мембрану (доннановский потенциал).

§ 11. Потенциал действия

Посредством электрических нервных импульсов (потенциалов действия) в живом организме передается информация от рецепторов к нейронам мозга и от нейронов мозга к мышцам. Живой организм является полностью электрифицированной системой. Без электричества нет жизни.

Потенциал действия был открыт раньше потенциала покоя. Животное электричество известно давно. Разряды электрического угря (происходящие при напряжении до 600 В, с током около 60 А и длительностью порядка миллисекунды) использовались медициной еще в Древнем Риме для лечения подагры, головной боли, эпилепсии. Электрический нервный импульс открыл Луиджи Гальвани, профессор анатомии в г. Болонья. Результаты его электрофизиологических опытов изложены в книге “Трактат о силах электричества при мышечном движении” (1791 г.). Гальвани открыл, что мышечные сокращения конечностей препарированной лягушки могут вызваться электрическим импульсом и что сама живая систе-

ма является источником электрического импульса. Великое открытие Гальвани сыграло выдающуюся роль в развитии физики, электротехники, электрохимии, физиологии, биофизики, медицины. Однако огромная популярность идей Гальвани привела к их профанациям, следы которых остались до нашего времени (гальванизация трупов, гальванизм прикосновений и взглядов и т.д.), что вызывало недоверие к экспериментам Гальвани ученых-физиков. Младший современник Гальвани профессор физики Алессандро Вольта был яростным противником идеи животного электричества (за исключением особых случаев электрических рыб: электрического угря и электрического ската). В своих экспериментах он исключил биологический объект и показал, что электрический ток может быть получен при контакте набора металлов, разделенных электролитом (вольтов столб). Так был открыт химический источник тока (названный, однако, позже, в честь его научного противника гальваническим элементом).

В XIX веке утвердилось примитивное представление о распространении электрических токов по нервам, как по проводам. Однако Гельмгольцем (вторая половина XIX века) было показано, что скорость распространения нервного импульса составляет лишь 1 – 100 м/с, это значительно меньше, чем скорость распространения электрического импульса по проводам до $3 \cdot 10^8$ м/с. Поэтому к концу XIX века гипотеза электрической природы нервного импульса была отвергнута большинством физиологов. Было выдвинуто предположение о распространении по нервным волокнам химической реакции. На самом деле, как было показано позже, медленное распространение электрического нервного импульса связано с медленной перезарядкой конденсаторов, которые представляют собой клеточные мембраны, через большие сопротивления. Постоянная времени перезарядки мембраны $\tau = RC$ велика, так как велики емкость мембраны (C) и сопротивление R нервного волокна.

То, что нервный импульс представляет собой импульс электрического тока, было доказано лишь к середине 20-го века, в основном в работах английского физиолога А. Ходжкина и его сотрудников. В 1963 году Ходжкину, Хаксли и Икксу была присуждена Нобелевская премия по медицине “за оперирование нервных клеток”.

Потенциалом действия (ПД) называется электрический импульс, обусловленный изменением ионной проницаемости мембраны и связанный с распространением по нервам и мышцам волны возбуждения.

Опыты по исследованию потенциала действия проведены (в основном Ходжкиным и его сотрудниками) на гигантских аксона кальмара методом микроэлектродов с использованием высокоомных измерителей напряжения, а также методом меченых атомов. На рис. 3.2, а показаны схема опытов и результаты исследований.

В опытах по исследованию потенциала действия использовали два микроэлектрода, введенных в аксон. На первый микроэлектрод подается импульс с амплитудой V от генератора Γ прямоугольных импульсов, меняющий мембранный потенциал. Мембранный потенциал измеряется при помощи второго микроэлектрода высокоомным регистратором напряжения P .

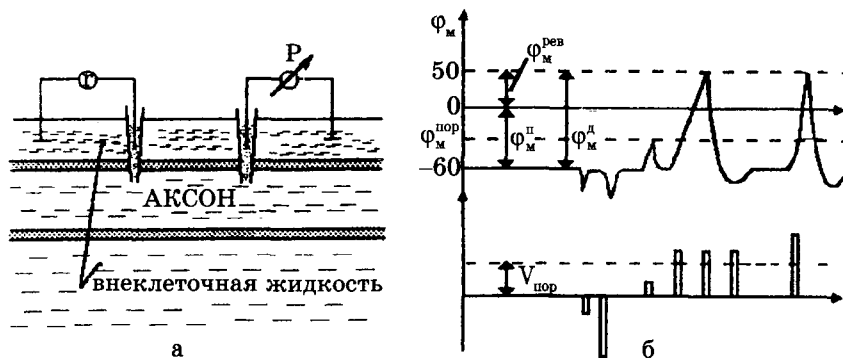


Рис. 3.2. Исследование потенциала действия:

а – схема опыта (Γ – генератор импульсов, P – регистратор напряжения); б – потенциал действия (Φ_m^0 – потенциал покоя, Φ_m^{rev} – потенциал реверсии, Φ_m^d – амплитуда потенциала действия, $\Phi_m^{пор}$ – пороговый потенциал)

Возбуждающий импульс вызывает лишь на короткое время смещение мембранного потенциала, который быстро пропадает и восстанавливается потенциал покоя. В том случае, когда возбуждающий импульс смещается еще дальше в отрицательную сторону, он сопровождается гиперполяризацией мембраны. Также не формируется потенциал действия, когда возбуждающий импульс положительный (деполяризующий), но его амплитуда меньше порогового значения $V_{пор}$. Однако, если амплитуда положительного, деполяризующего импульса окажется больше значения $V_{пор}$, Φ_m становится больше $\Phi_m^{пор}$ и в мембране развивается процесс, в результате которого происходит

резкое повышение мембранного потенциала и мембранный потенциал φ_m даже меняет свой знак – становится положительным ($\varphi_{вн} > \varphi_{нар}$), (рис. 3.2б).

Достигнув некоторого положительного значения $\varphi_m^{рев}$ – потенциала реверсии, мембранный потенциал возвращается к значению потенциала покоя $\varphi_m^п$, совершив нечто вроде затухающего колебания. В нервных волокнах и скелетных мышцах длительность потенциала действия около 1 мс (а в сердечной мышце около 300 мс (см. § 14). После снятия возбуждения еще в течение 1 – 3 мс в мембране наблюдаются некоторые остаточные явления, во время которых мембрана рефрактерна (невозбудима).

Новый деполяризующий потенциал $V > V^{пор}$ может вызвать образование нового потенциала действия только после полного возвращения мембраны в состояние покоя. Причем амплитуда потенциала действия

$$\varphi_m^д = \left| \varphi_m^п \right| + \varphi_m^{рев}$$

не зависит от амплитуды деполяризующего потенциала (если только $V > V^{пор}$). Если в покое мембрана поляризована (потенциал цитоплазмы отрицателен по отношению к внеклеточной среде), то при возбуждении происходит деполяризация мембраны (потенциал внутри клетки положителен) и после снятия возбуждения происходит реполяризация мембраны.

Характерные свойства потенциала действия:

1) наличие порогового значения деполяризующего потенциала;

2) закон “все или ничего”, то есть, если деполяризующий потенциал больше порогового, развивается потенциал действия, амплитуда которого не зависит от амплитуды возбуждающего импульса и нет потенциала действия, если амплитуда деполяризующего потенциала меньше пороговой;

3) есть период рефрактерности, невозбудимости мембраны во время развития потенциала действия и остаточных явлений после снятия возбуждения;

4) в момент возбуждения резко уменьшается сопротивление мембраны (y аксона кальмара от $0,1 \text{ Ом} \cdot \text{м}^2$ в покое до $0,0025 \text{ Ом} \cdot \text{м}^2$ при возбуждении).

Если обратиться к данным для значений равновесных нернстовских потенциалов, созданных различными ионами (табл. 3.1), естественно предположить, что положительный потенциал реверсии имеет натриевую природу, поскольку именно диффузия на-

трия создает положительную разность потенциалов между внутренней и наружной поверхностями мембраны.

Можно менять амплитуду импульса потенциала действия, изменяя концентрацию натрия в наружной среде. При уменьшении наружной концентрации натрия амплитуда потенциала действия уменьшается, так как меняется потенциал реверсии. Если из окружающей клетку среды полностью удалить натрий, потенциал действия вообще не возникает.

Опыты, проведенные с радиоактивным изотопом натрия, позволили установить, что при возбуждении проницаемость для натрия резко возрастает. Если в состоянии покоя соотношение коэффициентов проницаемости мембраны аксона кальмара для разных ионов:

$$P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1 : 0,04 : 0,45,$$

то в состоянии возбуждения:

$$P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1 : 20 : 0,45,$$

то есть, по сравнению с невозбужденным состоянием, при возбуждении коэффициент проницаемости для натрия возрастает в 500 раз.

Расчеты мембранного потенциала реверсии по уравнению Гольдмана, если в него подставить значения проницаемостей мембраны для возбужденного состояния, совпадают с экспериментальными данными.

Возбуждение мембраны описывается **уравнениями Ходжкина-Хаксли**. Одно из уравнений Ходжкина-Хаксли имеет вид:

$$I_m = C_m \frac{d\phi_m}{dt} + \sum I_i, \quad (3.5)$$

где I_m – ток через мембрану, C_m – емкость мембраны, $\sum I_i$ – сумма ионных токов через мембрану.

Электрический ток через мембрану складывается из ионных токов: ионов калия – I_{K^+} , натрия – I_{Na^+} и других ионов, в том числе Cl, так называемого тока утечки $I_{ут}$, а также емкостного тока. Емкостной ток обусловлен перезарядкой конденсатора, который представляет собой мембрана, перетеканием зарядов с одной ее поверхности на другую. Его величина определяется количеством заряда, перетекающего с одной обкладки на дру-

гую за единицу времени dq/dt , а поскольку заряд конденсатора $q = C_m \Delta\varphi = C_m \varphi_m$, то емкостной ток $C_m \frac{d\varphi_m}{dt}$.

Полный мембранный ток

$$I_m = C_m \frac{d\varphi_m}{dt} + I_{K^+} + I_{Na^+} + I_{yT}, \quad (3.6)$$

На рис. 3.3 представлена эквивалентная электрическая схема элемента возбудимой мембраны.

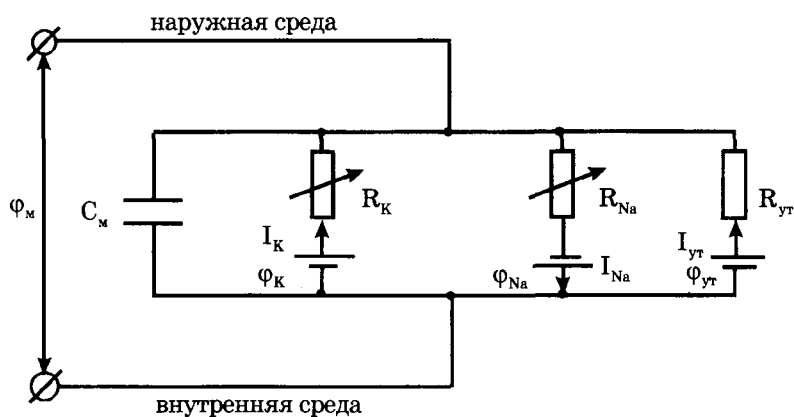


Рис. 3.3. Эквивалентная электрическая схема элемента возбудимой мембраны

Каждый ионный ток определяется разностью мембранного потенциала φ_m и равновесного нернстовского потенциала, создаваемого диффузией ионов данного типа φ_i^p :

$$I_i = g_i (\varphi_m - \varphi_i^p), \quad (3.7)$$

где $g_i = \frac{1}{R_i}$ — проводимость (величина, обратная сопротивлению элемента мембраны для ионов данного типа).

На эквивалентной электрической схеме элемента мембраны равновесные потенциалы Нернста моделируются источниками напряжений с электродвижущими силами: φ_K^p , φ_{Na}^p , φ_{yT}^p , а про-

водимости элемента мембраны для разных ионов моделируются резисторами R_K , R_{Na} , R_{yt} .

Воспользовавшись (3.7), запишем (3.6) в виде:

$$I_m = C_m \frac{d\varphi_m}{dt} + g_K (\varphi_m - \varphi_m^p) + g_{Na} (\varphi_m - \varphi_{Na}^p) + g_{yt} (\varphi_m - \varphi_{yt}^p) \quad (3.8)$$

Согласно теории Ходжкина–Хаксли, возбуждение элемента мембраны связано с изменениями проводимости мембраны для ионов Na^+ и K^+ : g_K и g_{Na} .

Проводимости мембраны сложным образом зависят от мембранного потенциала и времени (см. § 13).

Опыты с фиксацией напряжения. Для доказательства решающей роли ионных токов в генерации нервного импульса были поставлены знаменитые опыты с фиксацией мембранного потенциала $\varphi_m = \varphi_{вн} - \varphi_{нар}$ (Ходжкин, Хаксли и др.).

Поддержание постоянного напряжения φ_m при исследовании токов через возбужденную мембрану позволяло:

- 1) избавиться от емкостных токов $C_m d\varphi_m/dt$;
- 2) исключить изменение ионных проводимостей g_{Na} и g_K при изменении φ_m и изучить их изменение в различные фазы развития возбуждения: $g_i = f(t)$.

Постоянная разность потенциалов между внутренней и наружной поверхностями мембраны поддерживается при помощи специальной электронной схемы (рис. 3.4), ключевой элемент которого – операционный усилитель (ОУ). (В основном ОУ представляют собой усилители постоянного тока, охваченные глубокой отрицательной обратной связью по напряжению.)

Между входами в ОУ – разность потенциалов микроэлектрода, помещенного внутрь аксона кальмара (1), и электрода сравнения (2), то есть мембранный потенциал $\varphi_m = \varphi_{вн} - \varphi_{нар}$. На выходе операционного усилителя создается напряжение, компенсирующее изменение трансмембранного потенциала. Это напряжение подается на серебряный проводник (3), расположенный вдоль аксона, чтобы по всему волокну была одна и та же мембранная разность потенциалов. Электронная схема удерживает на выходе (внутри аксона) тот же потенциал, что и на входе ОУ, таким образом удерживается постоянный мембранный потенциал: $\varphi_m = \text{const}$. При помощи генератора постоянного напряжения (4) можно “ступенькой” изменить входное напряжение ОУ, например, поднять его выше порогового. Электронная схема будет удерживать это заданное напряжение во

время опыта. Амперметр (5) измеряет протекающий при этом через мембрану ток (между электродом сравнения (2) и выходящим электродом ОУ (3) (рис. 3.4). В опытах с фиксацией напряжения можно исследовать изменение мембранного тока во времени, при развитии возбуждения, задавая разные постоянные значения мембранного потенциала φ_m .

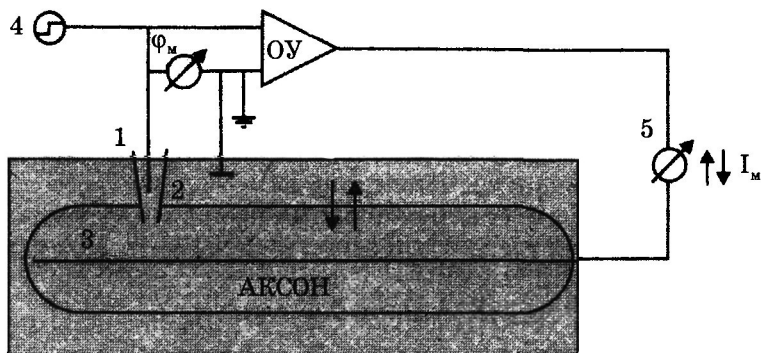


Рис. 3.4. Схема исследования токов через мембрану с фиксацией мембранного потенциала (1 – микроэлектрод, 2 – электрод сравнения, 3 – серебряный проводник, 4 – генератор постоянного напряжения, 5 – амперметр, ОУ – операционный усилитель)

Будем считать ток, направленный из клетки наружу в окружающий раствор положительным, а внутрь клетки из окружающего раствора – отрицательным.

Обнаружено, что, если поднять мембранный потенциал φ_m выше порогового (рис. 3.5а), сначала течет ток внутрь клетки, а затем из клетки наружу (рис. 3.5б).

В экспериментах, проведенных Ходжкиным, Хаксли, Бейкером, Шоу, было доказано, что фаза 1 мембранного тока связана с потоком ионов натрия из окружающей среды (где концентрация натрия больше) в клетку (где она меньше), а фаза два объясняется вытеканием ионов калия из клетки наружу.

В своих опытах Ходжкин и Хаксли изменяли ионный состав окружающего раствора. Было обнаружено, что, если снаружи убрали натрий, первая фаза мембранного тока (ток внутрь клетки) пропадала. Следовательно, на самом деле, первая фаза развития потенциала действия связана с увеличением проницаемости мембраны для ионов натрия. Поток положительных частиц в клетку приводит к деполяризации мембраны – внутренняя ее поверхность заряжается положительно по отношению к наружной.

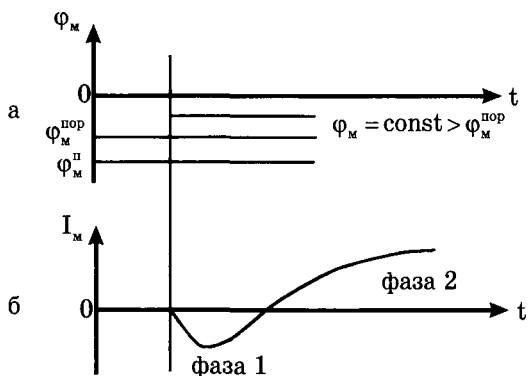


Рис. 3.5. Результаты исследований мембранного тока методом фиксации напряжения

Во второй фазе резко увеличивается проницаемость мембраны для калия и из клетки наружу выходят положительно заряженные ионы калия, в то время как натриевый ток уменьшается.

Ионный механизм развития потенциала действия был окончательно доказан в решающем эксперименте Ходжкина, Бейкера и Шоу, в котором аксоплазму препарированного аксона заменили на наружный раствор, а ионный состав наружного раствора сделали таким же, как у нормальной аксоплазмы. При такой замене ионных составов изменила знак разность потенциалов на мембране. Теперь в покое внутренняя ее поверхность была заряжена положительно по отношению к наружной. А потенциал действия оказался отрицательным.

Выдвинута гипотеза, что селективное (избирательное) изменение ионной проницаемости возбужденной мембраны: сначала для Na^+ , а потом для K^+ — объясняется тем, что в мембране имеются специальные ионные каналы (предположительно, это поры, образованные белковыми молекулами), см. § 15. Существуют отдельно натриевые и калиевые каналы, которые открываются и закрываются во время прохождения через данный участок мембраны нервного импульса. В первой фазе — открываются натриевые каналы, во второй фазе — калиевые. Соответственно, сначала закрываются натриевые каналы, а затем калиевые. Открывание и закрывание ионных каналов вызывается изменением мембранного потенциала.

Одно из доказательств наличия в мембране ионных каналов — существование веществ, блокирующих ионные потоки через мембрану.

Так, содержащийся в рыбе фугу тетродотоксин блокирует поступление внутрь клетки натрия и, таким образом, нарушает передачу нервного импульса, что может привести к летальному исходу. Доказано, что тетродотоксин не влияет на проницаемость клетки для калия, значит, ионы натрия и калия на самом деле проходят через разные каналы.

Из-за своего специфического строения молекулы тетродотоксина, по-видимому, застревают в натриевых каналах. Подсчитав число застрявших в мембране молекул тетродотоксина, удалось определить количество натриевых каналов. В разных нервных волокнах позвоночных оно было разным — от 3 до 75 каналов на один квадратный микрометр площади мембраны (для сравнения количество молекул фосфолипидов $\approx 2 \cdot 10^6$ 1/мкм²).

Был обнаружен и специфический ингибитор калиевых каналов — тетраэтиламмоний.

Если обработать мембрану тетродотоксином, блокирующим натриевые каналы, в опытах с фиксацией мембранного потенциала пропадает первая фаза (рис. 3.5), а тетраэтиламмоний, прекращающий перенос через мембрану калия, вызывает исчезновение второй фазы.

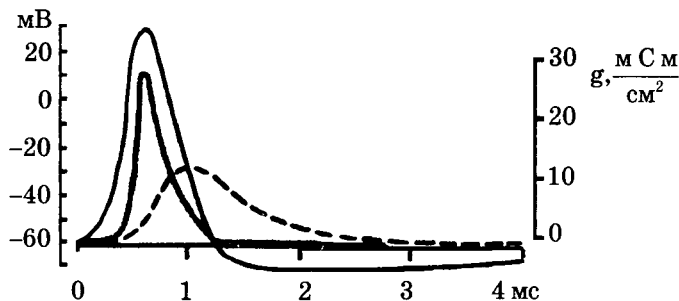


Рис. 3.6. Изменение проводимости мембраны для ионов калия (g_K) и натрия (g_{Na}) во время развития потенциала действия (справа шкала проводимости g , слева — потенциалы Φ_M)

Таким образом, установлено, что формирование потенциала действия вызывается ионными потоками через мембрану: сначала ионов натрия внутрь клетки, а затем — ионов калия из клетки в наружный раствор (рис. 3.5), что связано с изменением проводимости мембраны для ионов калия и натрия (рис. 3.6).

§ 12. Распространение нервного импульса вдоль возбудимого волокна

Если в каком-нибудь участке возбудимой мембраны сформировался потенциал действия, мембрана деполяризована, возбуждение распространяется на другие участки мембраны. Рассмотрим распространение возбуждения на примере передачи нервного импульса по аксону (рис. 3.7).

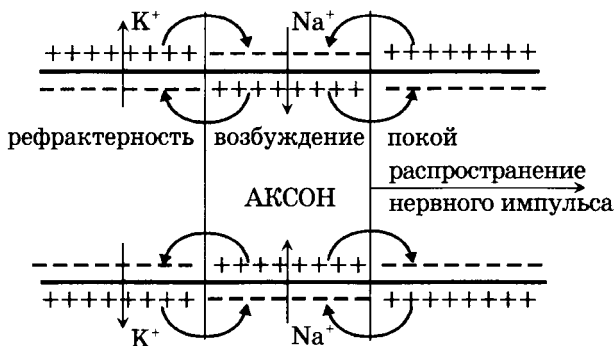


Рис. 3.7. Локальные токи при распространении нервного импульса по нервному волокну

И в аксоплазме, и в окружающем растворе возникают локальные токи: между участками поверхности мембраны с большим потенциалом (положительно заряженными) и участками с меньшим потенциалом (отрицательно заряженными).

Локальные токи образуются и внутри аксона, и на наружной его поверхности. Локальные электрические токи приводят к повышению потенциала внутренней поверхности невозбужденного участка мембраны $\varphi_{\text{вн}}$ к понижению $\varphi_{\text{нар}}$ наружного потенциала невозбужденного участка мембраны, оказавшегося по соседству с возбужденной зоной. Таким образом, отрицательный потенциал покоя $\varphi_{\text{м}}^{\text{п}}$ уменьшается по абсолютной величине, то есть повышается. В областях, близких к возбужденному участку, $\varphi_{\text{м}}$ повышается выше порогового значения. Под действием изменения мембранного потенциала открываются натриевые каналы и дальнейшее повышение происходит уже за счет потока ионов натрия через мембрану.

Происходит деполяризация мембраны, развивается потенциал действия. Затем возбуждение передается дальше на полежащие участки мембраны.

Может возникнуть вопрос, почему возбуждение распространяется по аксону не в обе стороны от зоны, до которой дошло возбуждение, ведь локальные токи текут в обе стороны от возбужденного участка. Дело в том, что возбуждение может распространяться только в область мембраны, находящуюся в состоянии покоя, то есть в одну сторону от возбужденного участка аксона. В другую сторону нервный импульс не может распространяться, так как области, через которые прошло возбуждение, некоторое время остаются невозбудимыми – рефрактерными.

Повышение мембранного потенциала – величина деполяризирующего потенциала V , передаваемого от возбужденных участков вдоль мембраны, зависит от расстояния x (как это следует из электродинамики) по формуле:

$$V(x) = V_0 \cdot e^{-\frac{x}{\lambda}},$$

V_0 – повышение мембранного потенциала в зоне возбуждения, x – расстояние от возбужденного участка; λ – константа длины нервного волокна, равная расстоянию, на котором деполярирующий потенциал уменьшается в e раз (рис. 3.8).

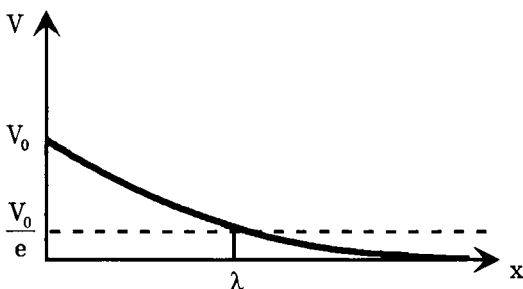


Рис. 3.8. Зависимость деполяризирующего потенциала от расстояния

Константа длины нервного волокна

$$\lambda = \sqrt{\frac{r_m \delta a}{2r_i}},$$

где r_m – удельное электрическое сопротивление оболочки волокна, δ – толщина оболочки, a – радиус нервного волокна, r_i – удельное электрическое сопротивление цитоплазмы. Чем больше константа длины мембраны, тем больше скорость рас-

пространения нервного импульса. Величина λ тем больше, чем больше радиус аксона и удельное сопротивление мембраны и чем меньше удельное сопротивление цитоплазмы.

Большую скорость распространения нервного импульса по аксону кальмара обеспечивает их гигантский по сравнению с аксонами позвоночных диаметр. У позвоночных большая скорость передачи возбуждения в нервных волокнах достигается другими способами. Аксоны позвоночных снабжены миелиновой оболочкой, которая увеличивает сопротивление мембраны и ее толщину.

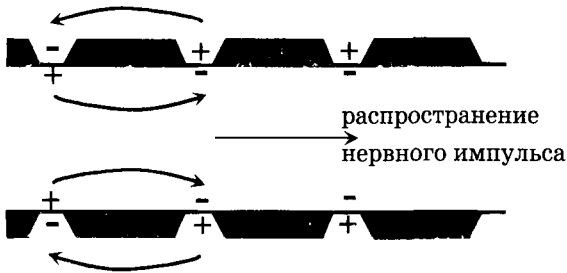


Рис. 3.9. Сальтаторное распространение потенциала действия по миелинизированному волокну

Возбуждение по миелинизированному волокну распространяется сальтаторно (скачкообразно) от одного перехвата Ранвье (участка, свободного от миелиновой оболочки) до другого. Нервные импульсы проводятся по аксонам в какой-то степени аналогично тому, как передаются электрические сигналы по кабельно-релейной линии. Электрический импульс передается без затухания за счет его усиления на промежуточных релейных станциях, роль которых в аксонах выполняют участки возбудимой мембраны, в которых генерируются потенциалы действия.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ, ЗАДАЧИ, ЗАДАНИЯ

1. Какой транспорт ионов создает мембранную разность потенциалов: пассивный или активный?
2. Что больше: скорость распространения электрического сигнала по проводам морского телеграфа или скорость распространения нервного импульса по мембране аксона? Почему?
3. Объясните биофизический механизм действия яда тетродотоксина и местного анестетика тетраэтиламмония.

4. Как соотносятся проницаемости мембраны аксона кальмара для различных ионов в покое и при возбуждении?

5. Как изменится вид графика потенциала действия, если поменять химический состав внутри аксона и снаружи: аксоплазму заменить на внеклеточную жидкость, а внеклеточную жидкость – на аксоплазму?

6. Чему равна напряженность электрического поля на мембране в состоянии покоя, если концентрация ионов калия внутри клетки 125 ммоль/л, снаружи – 2,5 ммоль/л, а толщина мембраны 8 нм?

(Ответ: $1,3 \cdot 10^7$ В/м.)

7. Рассчитайте амплитуду потенциала действия, если концентрация калия и натрия внутри клетки возбудимой ткани соответственно: 125 ммоль/л, 1,5 ммоль/л, а снаружи 2,5 ммоль/л и 125 ммоль/л.

(Ответ: 160 мВ.)

ТИПОВЫЕ ТЕСТЫ ТЕКУЩЕГО КОНТРОЛЯ

1. Мембранным потенциалом φ_m называется:

1. $\varphi_m = \varphi_{нар} - \varphi_{вн}$

2. $\varphi_m = \varphi_{вн} - \varphi_{нар}$

3. $\varphi_m = \varphi_{вн} + \varphi_{нар}$

2. Диаметр кончика внутриклеточного электрода, используемого для измерения мембранного потенциала:

1. соизмерим с размером клетки

2. много меньше размеров клетки

3. много больше размеров клетки

ГЛАВА 4. МЕХАНИЗМЫ ГЕНЕРАЦИИ ПОТЕНЦИАЛА ДЕЙСТВИЯ

Экспериментальные данные по генерации биопотенциалов и общие принципы возбудимости биологических мембран, изложенные в главе 3, получили математическое описание, биофизическое обоснование и структурную интерпретацию для ряда важных объектов: возбудимых мембран нервных волокон и мембран клеток сердечной мышцы – кардиомиоцитов.

В данной главе рассмотрены математические модели, раскрывающие механизмы генерации биопотенциалов, а также

структура и свойства элементарного проводника в биомембране – ионного канала.

§ 13. Ионные токи в аксоне. Модель Ходжкина-Хаксли

Экспериментальной базой для создания модели генерации потенциала действия явились результаты опытов по разделению ионных токов возбужденного аксона (рис. 4.1).

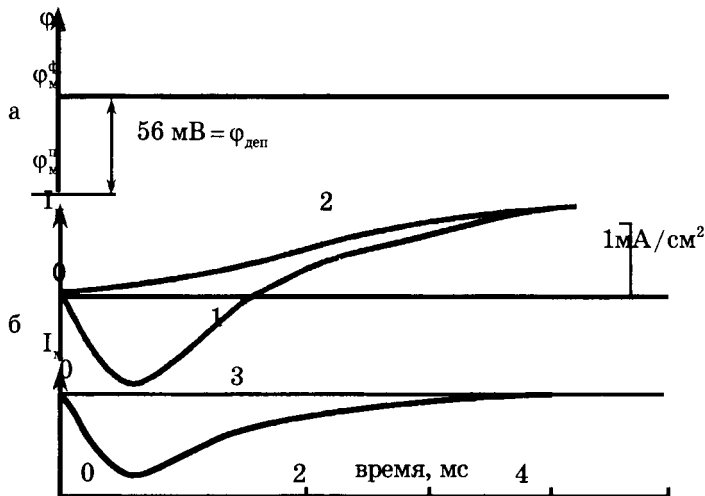


Рис. 4.1. Ионные токи (их плотность) через мембрану аксона кальмара при деполяризации: а – фиксированный потенциал мембраны φ_m^ϕ ; б – 1 – суммарный ток, 2 – выходящий наружу ток ионов K^+ , 3 – входящий в клетку ток ионов Na^+

Для разделения токов использовали блокатор натриевого тока – тетродотоксин (ТТХ) и блокатор калиевого тока – тетраэтиламмоний (ТЭА).

Измерение входящих и выходящих токов проводилось в режиме фиксации потенциала. При введении в раствор тетродотоксина регистрировали временную зависимость выходящего тока K^+ , $I_K(t)$ (кривая 2, рис. 4.1) при данном фиксированном значении мембранного потенциала φ_m^ϕ :

$$\varphi_m^\phi = \varphi_m^п + \varphi_{деп},$$

где: $\varphi_{деп}$ – потенциал деполяризации, который задается схемой фиксации потенциала (рис. 3.4). Затем величину фиксирован-

ного деполяризирующего потенциала изменяли ступенькой и снова строили кривую $I_K(t)$ (кривая 2). При действии на мембрану тетраэтиламмонием регистрировали временную зависимость входящего тока Na^+ , $I_{Na}(t)$ (кривая 3) при тех же значениях деполяризирующего потенциала, что и для калиевого тока.

Семейство кривых для натриевого и калиевого токов в режиме фиксации потенциала представлено для различных значений фиксированного потенциала представлены на рисунке 4.2.

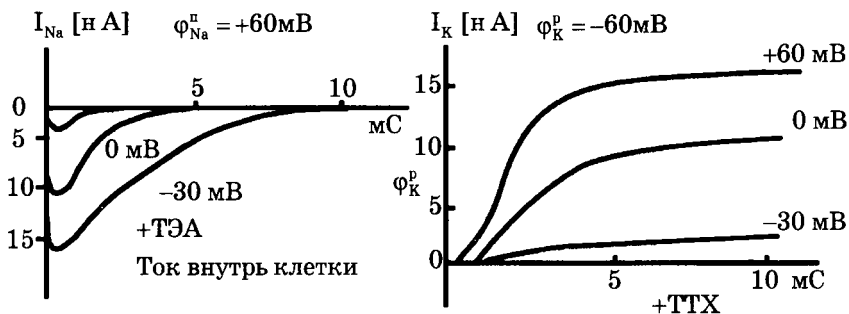


Рис. 4.2. Натриевый (а) и калиевый (б) токи через мембрану миелинизированного аксона лягушки для фиксированных потенциалов для $\phi_m^\phi = -30, 0, +30$ мВ для I_{Na} и $\phi_m^\phi = +60, 0, -30$ мВ для I_K .

На рис. а) и б) указаны равновесные потенциалы для Na^+ и K^+

Из представленных рисунков следует, что, во-первых: чем ближе смещается ϕ_m^ϕ к значению равновесного потенциала, определяемого по уравнению Нернста (3.2) для ионов Na^+ и K^+ , тем меньше значение соответствующего тока. Так, при стремлении ϕ_m^ϕ к $+60$ мВ натриевый ток падает до нуля. То же происходит и с калиевым током при достижении ϕ_m^ϕ величины -60 мВ. И во-вторых, меняется временной ход I_K и I_{Na} при изменениях ϕ_m^ϕ . Так, ток натрия при $\phi_m^\phi \rightarrow \phi_{Na}^p$ быстрее уменьшается до нуля (более 10 мс при $\phi_m^\phi = -30$ мВ и около 2 мс при $\phi_m^\phi = +30$ мВ), а у тока калия при ϕ_m^ϕ увеличивается задержка роста.

Таким образом, семейство кривых для токов I_K и I_{Na} при различных значениях фиксированных ϕ_m^ϕ экспериментально показывает зависимости этих токов и от ϕ_m^ϕ , и от времени.

Впоследствии по семейству полученных кривых были построены зависимости изменения параметров натриевых и калиевых токов в процессе генерации потенциала действия.

В серии опытов на аксоне кальмара было показано:

1) образование потенциала действия связано с переносом ионов Na^+ и K^+ через мембрану;

2) проводимость мембраны для этих ионов меняется в зависимости от величины мембранного потенциала и времени:

$$g_{\text{Na}}(\varphi_m, t), \quad g_{\text{K}}(\varphi_m, t).$$

В дальнейшем Ходжкин и Хаксли предложили математическую модель, которая описывала изменения проводимостей, а следовательно, и токов ионов Na^+ и K^+ через мембрану в процессе возбуждения.

Основными постулатами этой модели являются:

1) в мембране существуют отдельные каналы для переноса ионов Na^+ и K^+ ;

2) во внутренней структуре мембраны существуют некоторые заряженные частицы, управляющие проводимостью каналов. В зависимости от величины напряженности приложенного электрического поля эти гипотетические частицы могут передвигаться в мембране, и тем самым увеличивать или уменьшать потоки ионов Na^+ и K^+ через каналы.

Предполагается, что ионы калия могут проходить через канал, если к его участку под действием электрического поля подойдут одновременно четыре однозарядные частицы. Обозначим n – вероятность подхода одной такой частицы. Тогда проводимость ионов калия:

$$g_{\text{K}} = \bar{g}_{\text{K}} \cdot n^4, \quad (4.1)$$

где \bar{g}_{K} – максимальная проводимость канала для ионов K^+ . Четвертая степень при n определялась эмпирически. Величина n^4 объяснялась как вероятность нахождения одновременно четырех активирующих частиц в некотором определенном участке мембраны.

Изменение проводимости для ионов Na^+ описывалось более сложным выражением. Для натриевого канала предполагалось, что он открывается, если одновременно в данный участок попадают три активирующие частицы и удаляется одна блокирующая. Тогда, обозначив m – вероятность прихода активирующей частицы, а h – вероятность удаления блокирующей, получаем:

$$g_{\text{Na}} = \bar{g}_{\text{Na}} \cdot m^3 h, \quad (4.2)$$

где \bar{g}_{Na} – максимальная проводимость канала для ионов Na^+ .

Здесь введены два типа частиц, активирующие и блокирующие, так как натриевый ток в условиях фиксированного потенциала (рис. 4.1 кривая 3) сначала нарастает до максимума – активация, а затем уменьшается до 0 – инактивация. Степени при m и h также подбирались эмпирически, чтобы наилучшим образом описать кинетику токов. Численные значения n , m и h имеют смысл вероятности нахождения соответствующей частицы в данном месте канала, а величины их могут меняться от 0 (отсутствие частицы) до 1 (нахождение ее в заданном месте).

Кинетика перераспределения частиц через мембрану при действии электрического поля описывается системой однотипных уравнений.

Так, для калиевого канала уравнение кинетики записывается в виде:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1-n) - \beta_n n, \quad (4.3)$$

где α_n и β_n – константы скорости перескока частицы, активирующей калиевый канал, к нему и от него соответственно.

Константы скорости α_n и β_n являются функциями мембранного потенциала, $\alpha_n = \alpha_n(\varphi_m)$, $\beta_n = \beta_n(\varphi_m)$. Если мембранный потенциал скачком увеличивать от значения φ_m покоя до некоторого значения $\varphi_m = \varphi$, то вероятность открытого состояния калиевого канала описывается уравнением:

$$n(t) = n_\infty - (n_\infty - n_0)e^{-t/\tau}, \quad (4.4)$$

где постоянная времени

$$\tau = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n}. \quad (4.5)$$

Для стационарного состояния $dn/dt = 0$ значение n_∞ с учетом (4.3) имеет вид:

$$n_\infty = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n}. \quad (4.6)$$

При потенциале покоя $\alpha_n = 0$, то есть $n_0 = 0$, тогда для начальных условий: при $t = 0$ $n(0) = 0$ – канал закрыт, при $t = \infty$ состояние ионного канала определяется значением n_∞ , функция $n(t)$ имеет вид:

$$n(t) = n_{\infty} (1 - e^{-t/\delta}).$$

Кинетические уравнения для параметров m и h аналогичны уравнениям (4.3) – (4.6) с учетом иных величин констант α_m , β_m для активирующих частиц и α_h , β_h – для инактивирующей частицы натриевого канала.

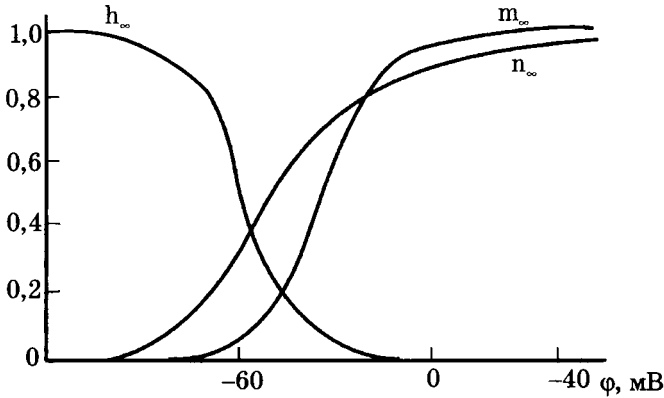


Рис. 4.3. Зависимости стационарных значений параметров Na^+ – канала n_{∞} , m_{∞} и h_{∞} от мембранного потенциала

Для описания ионных токов при возбуждении аксона (3.8) с учетом зависимостей $g_{\text{Na}}(\varphi_M)$ и $g_K(\varphi_M)$ были подобраны функции $\alpha(\varphi_M)$ и $\beta(\varphi_M)$ для n , m и h параметров и построены зависимости стационарных значений n_{∞} , m_{∞} и h_{∞} для различных величин мембранного потенциала, представленные на рис. 4.3.

Уравнение (3.8) с учетом (4.1) и (4.2) теперь можно представить в виде:

$$I_M = C_m \frac{d\varphi_M}{dt} + \bar{g}_K n^4 (\varphi_M - \varphi_K^p) + \bar{g}_{\text{Na}} m^3 h (\varphi_M - \varphi_{\text{Na}}^p) + g_{\text{ут}} (\varphi_M - \varphi_{\text{ут}}^p). \quad (4.7)$$

Для моделирования изменений, после скачка напряжения, калиевых и натриевых токов, изображенных на рис. 4.2, в уравнение (4.7) были представлены значения φ_M и решения уравнений типа (4.4) для каждого из n , m и h параметров.

Для расчета формы потенциала действия необходимо было решить существенно более сложную систему уравнений: уравнения для мембранного тока (4.7), три уравнения типа (4.3) для n , m и h параметров, в которых коэффициенты α_n , β_n , α_m , β_m и

α_n, β_n являются сложными, эмпирически подобранными функциями мембранного потенциала (φ_M), и так называемое кабельное уравнение, описывающее изменение трансмембранного тока вдоль аксона.

Ходжкин и Хаксли решили эту задачу и получили форму потенциала действия и скорость его распространения по аксону, которые совпадали с экспериментом с точностью до 10 %.

Таким образом, исходя из выбранных предположений и эмпирически подобранных констант, Ходжкин и Хаксли обосновали ионную теорию возбудимых мембран и смогли удовлетворительно описать в рамках этой теории изменение ионной проводимости и процесс генерации потенциала действия нервной клетки. Модель Ходжкина–Хаксли не объясняла природу активирующих и блокирующих частиц и механизм их влияния на проводимость ионного канала.

Физическая интерпретация модели Ходжкина–Хаксли требовала наличия внутри мембраны некоторых заряженных частиц, причем эти частицы должны передвигаться в зависимости от внешнего электрического поля. Таким образом, для подтверждения второго постулата модели необходимо было зарегистрировать перемещения заряженных частиц внутри мембраны при изменении мембранного потенциала, то есть зарегистрировать так называемые воротные токи. Трудность обнаружения воротных токов заключалась в том, что активирующих частиц внутри мембраны очень мало и, следовательно, мало значение воротного тока по сравнению с ионными токами, проходящими через мембрану.

Для обнаружения воротных токов с помощью блокаторов ТТХ и ТЭА, а также заменой ионов Na^+ в наружном растворе на ионы триса, исключали ионные токи; затем ступеньками меняли напряжение на мембране и регистрировали появление воротного тока натриевого канала, который оказался в 10^3 раз слабее натриевого тока.

Изменение во времени воротного тока в аксоне кальмара было взаимосвязано с изменением натриевого тока. Таким образом на опыте было показано существование воротных токов, предсказанных в модели Ходжкина–Хаксли.

§ 14. Ионные каналы клеточных мембран

Модель возбудимой мембраны по теории Ходжкина–Хаксли предполагает регулируемый перенос ионов через мембрану. Однако непосредственный переход иона через липидный бислой

весьма затруднен. Поэтому величина коэффициента распределения K в формулах (2.7, а, б) очень мала, а следовательно, был бы мал и поток ионов, если бы ион переходил непосредственно через липидную фазу мембраны.

Действительно, для перехода из раствора с диэлектрической проницаемостью $\epsilon_p = 80$ в мембрану с $\epsilon_m \approx$ одного моля ионов необходимо преодолеть потенциальный барьер ΔW , высота которого по теории Борна определяется соотношением:

$$\Delta W = \frac{(Ze)^2 N_A}{4\pi\epsilon_0 r} \left(\frac{1}{\epsilon_m} - \frac{1}{\epsilon_{mp}} \right),$$

где e – заряд электрона, r – радиус иона. Для ионов Na^+ и K^+ величина ΔW составляет 350 – 400 кДж / моль. Для сравнения, энергия тепловых колебаний при температуре 300 К составляет всего $RT \approx 2,4$ кДж / моль.

Вероятность перехода иона из раствора в липидную фазу

$$P \sim e^{-\frac{\Delta W}{RT}}.$$

Для приведенных числовых значений ΔW можно оценить вероятность

$$P \sim e^{-\frac{400}{2.5}} \approx e^{-160},$$

следовательно, в этом случае коэффициент распределения K в формулах (2.7, а, б) очень мал. Таким образом, непосредственный перенос ионов через липидный бислой только за счет диффузии маловероятен.

Это и ряд других соображений дали основание считать, что в мембране должны быть некоторые специальные структуры – проводящие ионы. Такие структуры были найдены и названы ионными каналами. Подобные каналы выделены из различных объектов: плазматической мембраны клеток, постсинаптической мембраны мышечных клеток и других объектов. Известны также ионные каналы, образованные антибиотиками.

Основные свойства ионных каналов:

- 1) селективность;
- 2) независимость работы отдельных каналов;
- 3) дискретный характер проводимости;
- 4) зависимость параметров каналов от мембранного потенциала.

Рассмотрим их по порядку.

1. Селективностью называют способность ионных каналов избирательно пропускать ионы какого-либо одного типа.

Еще в первых опытах на аксоне кальмара было обнаружено, что ионы Na^+ и K^+ по-разному влияют на мембранный потенциал. Ионы K^+ меняют потенциал покоя, а ионы Na^+ – потенциал действия. В модели Ходжкина–Хаксли (см. § 13) это описывается путем введения независимых калиевых и натриевых ионных каналов. Предполагалось, что первые пропускают только ионы K^+ , а вторые – только ионы Na^+ .

Измерения показали, что ионные каналы обладают абсолютной селективностью по отношению к катионам (катион-селективные каналы) либо к анионам (анион-селективные каналы). В то же время через катион-селективные каналы способны проходить различные катионы различных химических элементов, но проводимость мембраны для неосновного иона, а значит, и ток через нее, будет существенно ниже, например, для Na^+ -канала калиевый ток через него будет в 20 раз меньше. Способность ионного канала пропускать различные ионы называется относительной селективностью и характеризуется рядом селективности – соотношением проводимостей канала для разных ионов, взятых при одной концентрации. При этом для основного иона селективность принимают за 1. Например, для Na^+ -канала этот ряд имеет вид:

$$\text{Na}^+ : \text{K}^+ = 1 : 0,05.$$

2. Независимость работы отдельных каналов. Прохождение тока через отдельный ионный канал не зависит от того, идет ли ток через другие каналы. Например, K^+ -каналы могут быть включены или выключены, но ток через Na^+ -каналы не меняется. Влияние каналов друг на друга происходит опосредованно: изменение проницаемостей каких-либо каналов (например, натриевых) меняет мембранный потенциал, а уже он влияет на проводимости прочих ионных каналов (см. § 13).

3. Дискретный характер проводимости ионных каналов. Ионные каналы представляют собой субъединичный комплекс белков, пронизывающий мембрану. В центре его существует трубка, сквозь которую могут проходить ионы. Количество ионных каналов на 1 мкм^2 поверхности мембраны определяли с помощью радиоактивно меченного блокатора натриевых каналов – тетродотоксина. Известно, что одна молекула ТТХ связывается только с одним каналом. Тогда измерение радио-

активности образца с известной площадью позволило показать, что на 1 мкм^2 аксона кальмара находится около 500 натриевых каналов.

Те трансмембранные токи, которые измеряют в обычных экспериментах, например, на аксоне кальмара длиной 1 см и диаметром 1 мм, то есть площадью $3 \cdot 10^7 \text{ мкм}^2$, обусловлены суммарным ответом (изменением проводимости) $500 \cdot 3 \cdot 10^7 \sim 10^{10}$ ионных каналов. Для такого ответа характерно плавное во времени изменение проводимости (рис. 3.6). Ответ одиночного ионного канала меняется во времени принципиально иным образом: дискретно для Na^+ -каналов (см. рис. 4.5), и для K^+ -, и для Ca^{2+} -каналов (см. описание ниже).

Впервые это было обнаружено в 1962 г. в исследованиях проводимости бислойных липидных мембран (БЛМ) при добавлении в раствор, омывающий мембрану, микроколичеств некоторого вещества, индуцировавшего возбуждение. На БЛМ подавали постоянное напряжение и регистрировали ток $I(t)$. Запись тока во времени имела вид скачков между двумя проводящими состояниями.

Одним из эффективных методов экспериментального исследования ионных каналов стал разработанный в 80-е годы метод локальной фиксации потенциала мембраны ("Patch Clamp"), (рис. 4.4).

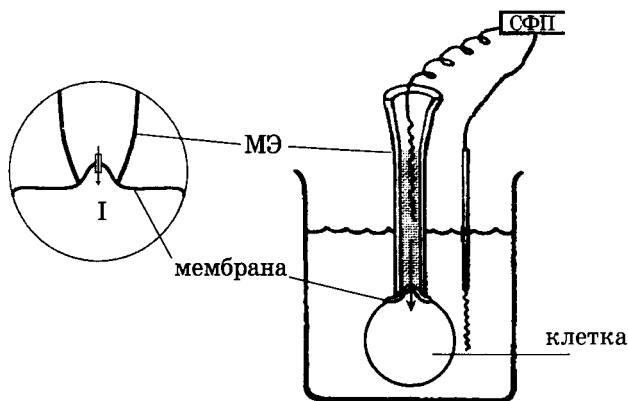


Рис. 4.4. Метод локальной фиксации потенциала мембраны. МЭ – микроэлектрод, ИК – ионный канал, М – мембрана клетки, СФП – схема фиксации потенциала, I – ток одиночного канала

Суть метода заключается в том, что микроэлектрод МЭ (рис. 3.1.) тонким концом, имеющим диаметр $0,5 - 1 \text{ мкм}$, присасыва-

вается к мембране таким образом, чтобы в его внутренний диаметр попал ионный канал. Тогда, используя схему фиксации потенциала (рис. 3.4), можно измерять токи, которые проходят только через одиночный канал мембраны, а не через все каналы одновременно, как это происходит при использовании стандартного метода фиксации потенциала, описанного в § 12.

Результаты экспериментов, выполненных на различных ионных каналах, показали, что проводимость ионного канала дискретна и он может находиться в двух состояниях: открытом или закрытом. Переходы между состояниями происходят в случайные моменты времени и подчиняются статистическим закономерностям. Нельзя сказать, что данный ионный канал откроется именно в этот момент времени. Можно лишь сделать утверждение о вероятности открывания канала в определенном интервале времени.

Рассмотрим токи через одиночные Na^+ -каналы.

На рис. 4.5 приведены результаты опытов, при которых на мембрану N раз подавали деполяризующий сдвиг фиксированного потенциала $\varphi_m^\Phi = -40$ мВ и регистрировали ток одиночного канала с помощью метода локальной фиксации потенциала. Результаты опытов располагали один под другим: 1-й, 2-й... .. N -й опыт (рис. 4.5, б). Эти токи текут внутрь клетки, их средняя амплитуда $\approx 1,6$ пА ($1,6 \cdot 10^{-12}$ А).

Канал за время одного такого деполяризующего сдвига открывался лишь один раз на время $t_{\text{и}}$, которое будем называть временем открытого состояния канала.

Среднее значение $t_{\text{и}}$ для Na^+ -канала $\approx 0,7$ мс (от 0,3 до 1,5 мс).

Одиночный канал может открыться раньше (1-й опыт) или позже (N -й опыт). *Время, в течение которого вероятность открывания отдельного канала велика, будем называть временем жизни каналов:* $T_{\text{Na}}, T_{\text{Ca}}$. Для натриевых каналов $T_{\text{Na}} \approx 2$ мс.

Таким образом, процесс открытия натриевых каналов – процесс стохастический: сдвиг φ_m выше порогового значения увеличивает вероятность открывания каналов, то есть идет процесс их активации. По прошествии времени жизни каналов T_{Na} вероятность их открывания падает до нуля и этот процесс называется инактивацией Na^+ -тока.

Экспериментальные записи токов одиночных каналов сложнее приведенных на рис. 4.5. Это определяется, во-первых, малыми величинами регистрируемых токов по сравнению с токами шумов и, во-вторых, нестабильностью работы самих каналов.

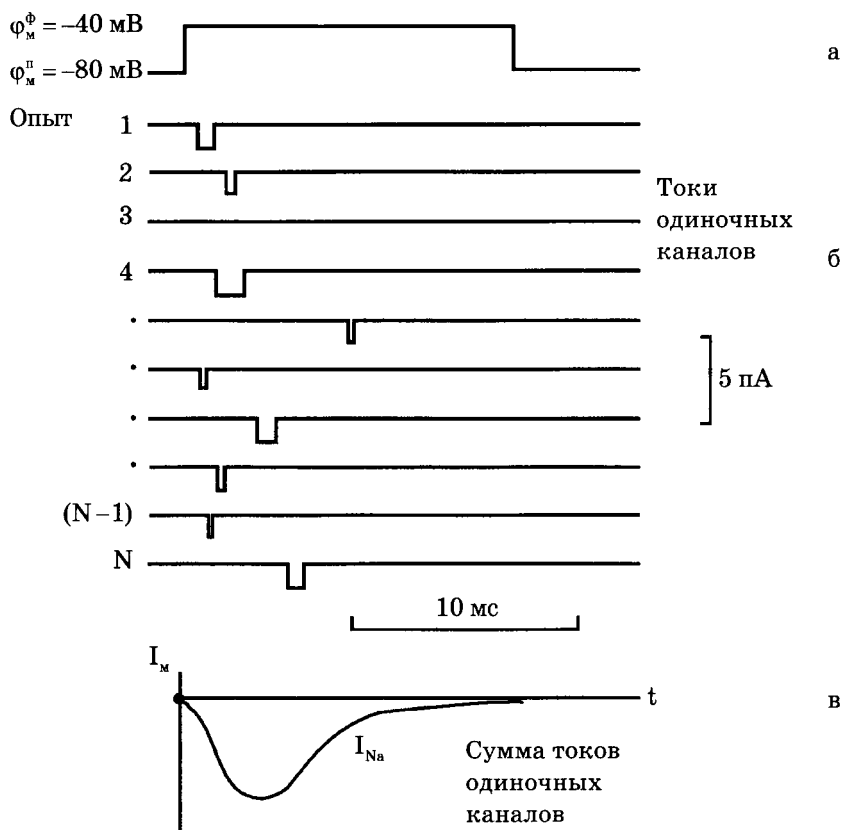


Рис. 4.5. Токи через одиночные натриевые каналы:

- а) деполяризующий сдвиг трансмембранного потенциала от потенциала $\phi_m^\pi = -80 \text{ мВ}$ до фиксированного потенциала $\phi_m^\phi = -40 \text{ мВ}$; время сдвига – 14 мс;
- б) дискретные токи через одиночный канал при подаче последовательно N деполяризующих сдвигов потенциала;
- в) сумма токов через одиночные натриевые каналы

Несмотря на то, что ток через каждый ионный канал меняется скачком, зависимость суммарного трансмембранного тока во времени плавная (см. рис. 4.8). Этот феномен можно объяснить, используя методы статистической физики.

Суммарный ток I через N одиночных ионных каналов:

$$I = \sum_{n=1}^N i_n,$$

где i_n – ток через n -й канал.

Среднее значение \bar{I} суммарного тока в случае одинаковых каналов определяется средним током \bar{i} в каждом канале:

$$\bar{I} = N\bar{i}.$$

Относительная флуктуация тока в одиночном канале велика:

$$\frac{\sqrt{(\Delta i)^2}}{\bar{i}} \approx 1.$$

В случае N статистически независимых каналов относительную флуктуацию суммарного тока следует рассматривать как флуктуацию среднего значения случайной величины, измененную N раз. При этом, как известно из математической статистики, возникает поправочный множитель (корень из N), а именно:

$$\frac{\sqrt{(\Delta I)^2}}{\bar{I}} = \frac{1}{\sqrt{N}} \cdot \frac{\sqrt{(\Delta i)^2}}{\bar{i}} \sim \frac{1}{\sqrt{N}}.$$

При больших N относительные флуктуации ничтожны. Для совокупности $N = 10^{10}$ ионных каналов, расположенных на участке аксона кальмара, флуктуация тока составляет 10^{-5} (0,001 %) от среднего значения тока через мембрану, то есть флуктуации тока при измерениях в этом случае практически не заметны. Для маленьких клеток, в которых может быть порядка 10^3 ионных каналов, относительные флуктуации более существенны: $1/\sqrt{10^3}$ (3%) см. (рис. 4.5, в).

Токи одиночных K^+ -каналов имеют амплитуду до 2 пА, а среднее время открытого состояния $t_n \approx 5$ мс. Однако за это время канал может несколько раз открыться и закрыться на короткое время, то есть могут происходить осцилляции тока. В отличие от натриевых, K^+ -каналы не инактивируются, пока Φ_m выше порогового значения. Отдельные каналы во время деполяризации могут открываться по несколько раз.

Токи одиночных Ca^{2+} -каналов кардиомиоцитов имеют более сложный характер по сравнению с Na^{+} - и K^{+} -токами аксонов. Во время последовательных скачков деполяризации в 70 % случаев Ca^{2+} -канал открывается на время ≈ 1 мс; затем через каждые 0,2 мс он закрывается и вновь открывается и пропускает ток с амплитудой импульса ≈ 1 пА. Такой процесс активации Ca^{2+} -тока длится около 130 – 200 мс, а затем наступает инактивация Ca^{2+} -тока. В 30 % скачков деполяризаций кальциевый канал остается закрытым.

4. Зависимость параметров канала от мембранного потенциала. Ионные каналы нервных волокон чувствительны к мембранному потенциалу, например натриевый и калиевый каналы аксона кальмара. Это проявляется в том, что после начала деполяризации мембраны соответствующие токи начинают изменяться с той или иной кинетикой (рис. 4.2). На языке ионных каналов этот процесс происходит следующим образом. Ион-селективный канал имеет сенсор – некоторый элемент своей конструкции, чувствительный к действию электрического поля (рис. 4.6). При изменении мембранного потенциала меняется величина действующей на него силы, в результате эта часть ионного канала перемещается и меняет вероятность открывания или закрывания ворот – своеобразных заслонок, действующих по закону “все или ничего”. Экспериментально показано, что под действием деполяризации мембраны увеличивается вероятность перехода натриевого канала в проводящее состояние. Скачок напряжения на мембране, создаваемый при измерениях методом фиксации потенциала (рис. 3.5 и 4.2), приводит к тому, что большое число каналов открывается. Через них проходит больше зарядов, а значит, в среднем, протекает больший ток. Существенно, что процесс роста проводимости канала определяется увеличением вероятности перехода канала в открытое состояние, а не увеличением диаметра открытого канала. Таково современное представление о механизме прохождения тока через одиночный канал.

Плавные кинетические кривые токов, регистрируемых при электрических измерениях на больших мембранах, получают вследствие суммации многих скачкообразных токов, протекающих через отдельные каналы. Их суммирование, как показано выше, резко уменьшает флуктуации и дает достаточно гладкие зависимости трансмембранного тока от времени.

Ионные каналы могут быть чувствительны и к другим физическим воздействиям: механическим деформациям, связыва-

нию химических веществ и т.д. В этом случае они являются структурной основой, соответственно, механорецепторов, хеморецепторов и т.д.

Изучение ионных каналов в мембранах есть одна из важных задач современной биофизики.

Структура ионного канала. Ион-селективный канал состоит из следующих частей (рис. 4.6): погруженной в бислой белковой части, имеющей субъединичное строение; селективного фильтра, образованного отрицательно заряженными атомами кислорода, которые жестко расположены на определенном расстоянии друг от друга и пропускают ионы только определенного диаметра; воротной части.

Ворота ионного канала управляются мембранным потенциалом и могут находиться как в закрытом состоянии (штриховая линия), так и в открытом состоянии (сплошная линия). Нормальное положение ворот натриевого канала – закрытое. Под действием электрического поля увеличивается вероятность открытого состояния, ворота открываются и поток гидратированных ионов получает возможность проходить сквозь селективный фильтр.

Если ион подходит по диаметру, то он сбрасывает гидратную оболочку и проскакивает на другую сторону ионного канала. Если же ион слишком велик по диаметру, как, например, тетраэтиламмоний, он не в состоянии пролезть сквозь фильтр и не может пересечь мембрану. Если же, напротив, ион слишком мал, то у него возникают сложности в селективном фильтре, на сей раз связанные с трудностью сброса гидратной оболочки иона.

Блокаторы ионных каналов либо не могут пройти сквозь него, застревая в фильтре, либо, если это большие молекулы, как ТТХ, они стерически соответствуют какому-либо входу в канал. Так как блокаторы несут положительный заряд, их заряженная часть втягивается в канал к селективному фильтру как обычный катион, а макромолекула закупоривает его.

Таким образом, изменения электрических свойств возбудимых биомембран осуществляется с помощью ионных каналов. Это белковые макромолекулы, пронизывающие липидный бислой, которые могут находиться в нескольких дискретных состояниях. Свойства каналов, селективных для ионов K^+ , Na^+ и Ca^{2+} , могут по-разному зависеть от мембранного потенциала, что и определяет динамику потенциала действия в мембране, а также отличия таких потенциалов в мембранах разных клеток.



Рис. 4.6. Схема строения натриевого ионного канала мембраны в разрезе

§ 15. Механизм генерации потенциала действия кардиомиоцита

Потенциал действия мышечной клетки сердца отличается от потенциала действия нервного волокна и клетки скелетной мышцы прежде всего длительностью возбуждения – деполяризации (рис. 4.7).

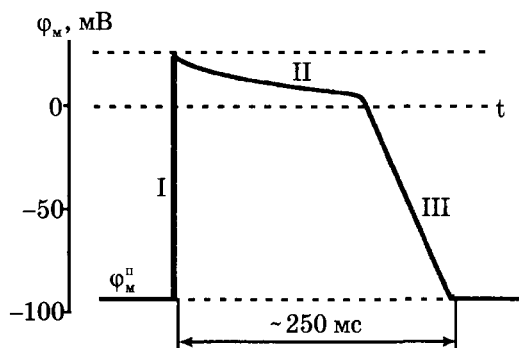


Рис. 4.7. Потенциал действия кардиомиоцита

Если длительность ПД аксона составляет 1 мс, клетки скелетной мышцы 2 – 3 мс, то длительность потенциала действия клетки сократительного миокарда желудочка и сердца составляет 250 – 300 мс. Как будет показано ниже (гл.5, 7), это позволяет осуществить синхронное возбуждение и сокращение структур сердца для обеспечения выброса крови.

Такие особенности ПД кардиомиоцита обеспечиваются распределением ионов внутри и снаружи клетки, представленным на рис. 4.8.

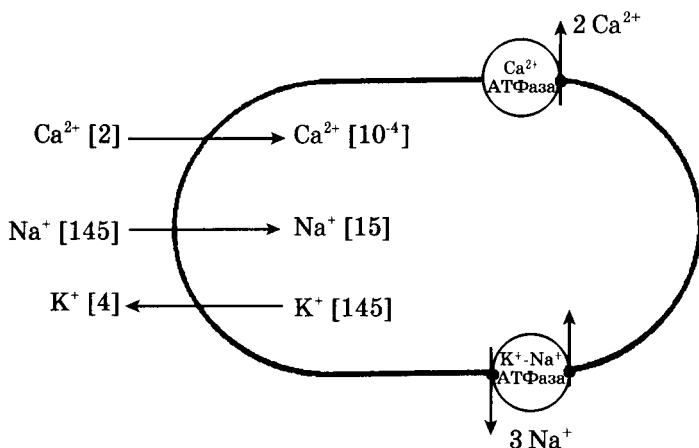


Рис. 4.8. Распределение концентрации ионов внутри и снаружи кардиомиоцита позвоночных (ммоль/л).

Показаны K^+ - Na^+ - и Ca^{2+} - насосы, поддерживающие концентрации ионов на указанных уровнях; горизонтальными стрелками указаны направления пассивных потоков ионов при открытом состоянии соответствующих каналов, вертикальными – направление активного переноса ионов

Распределение ионов K^+ и Na^+ в кардиомиоцитах близко к распределению этих ионов в скелетной мышце (табл. 3.1). Однако в кардиомиоците при формировании ПД и в процессе сокращения существенную роль играют и ионы Ca^{2+} . Их концентрация снаружи клетки составляет около 2 ммоль/л, но внутри клетки концентрация свободных ионов Ca^{2+} очень мала: 10^{-4} ммоль/л. При сокращении концентрация свободных ионов Ca^{2+} внутри клетки может возрастать до 10^{-3} ммоль/л, но в фазе реполяризации избыток этих ионов удаляется из клетки.

Ионные насосы миокардиальных клеток. Сохранение ионного баланса в кардиомиоцитах обеспечивает K^+ - Na^+ - и Ca^{2+} -насосы, активно перекачивающие ионы Na^+ и Ca^{2+} наружу, а ионы K^+ – внутрь клетки (см. рис. 4.8). Работу этих насосов обеспечивают ферменты K^+ - Na^+ - АТФаза и Ca^{2+} -АТФаза, находящиеся в сарколемме миокардиальных клеток.

Плотность молекул K^+ - Na^+ -насоса в мембране, оцениваемая по специфическому связыванию [3H] – оубаина, составляет

около 1000 на 1 мкм^2 , то есть 10^{11} насосов на см^2 . Число циклов насоса оценивается ≈ 20 в секунду. Тогда на 1 см^2 за одну секунду происходят $2 \cdot 10^{12}$ циклов насосов. Так как за каждый цикл насос переносит 3 иона Na^+ , то всего переносится $6 \cdot 10^{12}$ ионов за 1 с на 1 см^2 . Разделив этот результат на число Авогадро ($6,02 \cdot 10^{23} \text{ моль}^{-1}$), получаем $10 \cdot 10^{-12} \text{ моль/см}^2 \cdot \text{с}$, то есть по расчету через 1 см^2 за 1 с насос перекачивает 10 пмоль ионов Na^+ . Близкий результат был получен и в эксперименте.

В покое проницаемость мембраны для ионов Na^+ и Ca^{2+} весьма мала: $P_{\text{Na}} / P_{\text{K}} \approx 0,05$; отношение $P_{\text{Ca}} / P_{\text{K}}$ также мало, мала и концентрация ионов Ca^{2+} вне клетки. Поэтому потенциал покоя, как и в нервных волокнах, определяется в основном разностью концентраций ионов K^+ по обе стороны клеточной мембраны (см. § 10).

Потенциал действия клетки миокарда имеет три характерные фазы: деполяризация (I), плато (II) и реполяризация (III).

I фаза – деполяризация, как и в аксоне, определяется резким ростом проницаемости мембраны для ионов натрия: $P_{\text{K}} : P_{\text{Na}} = 1 : 20$ в момент превышения $\varphi_{\text{м}}$ порогового значения при возбуждении. Порог активации натриевых каналов примерно -60 мВ , а время жизни $1 - 2 \text{ мс}$ и может достигать до 6 мс .

I фаза – плато – характерна медленным спадом $\varphi_{\text{м}}$ от пикового значения ($\approx +30 \text{ мВ}$) до нуля. В этой фазе одновременно работают два типа каналов – медленные кальциевые каналы и калиевые каналы.

Кальциевые каналы имеют порог активации около -30 мВ , а время их жизни примерно 200 мс . В результате открывания кальциевых каналов возникает деполяризующий медленный входящий в клетку кальциевый ток:

$$I_{\text{Ca}} = g_{\text{Ca}} (\varphi_{\text{м}} - \varphi_{\text{Ca}}^{\text{p}}),$$

где g_{Ca} – проводимость мембраны для ионов Ca^{2+} .

Этот ток обеспечивается пассивным переносом в соответствии с градиентом электрохимического потенциала для ионов Ca^{2+} (см. рис. 4.8).

Равновесный кальциевый потенциал по уравнению Нернста:

$$\varphi_{\text{Ca}}^{\text{p}} = -\frac{RT}{2F} \ln \frac{10^{-7}}{2 \cdot 10^{-3}} \approx +130 \text{ мВ}.$$

Одновременно с ростом кальциевого тока растет проводимость для ионов калия g_{K} , что приводит к возникновению вытекающего калиевого тока, реполяризующего мембрану.

Во II фазе g_{Ca} уменьшается, а g_K увеличивается (см. рис. 4.9), происходит постепенное выравнивание текущих навстречу друг другу токов, а потенциал мембраны φ_m понижается почти до нуля. Для II фазы характерно, что суммарный ток мембраны I_m стремится к 0, то есть

$$|g_{Ca}(\varphi_m - \varphi_{Ca}^p)| \approx |g_K(\varphi_m - \varphi_K^p)|.$$

Изменения проводимостей ионов натрия, кальция и калия при формировании ПД кардиомиоцита показаны на рис. 4.9.

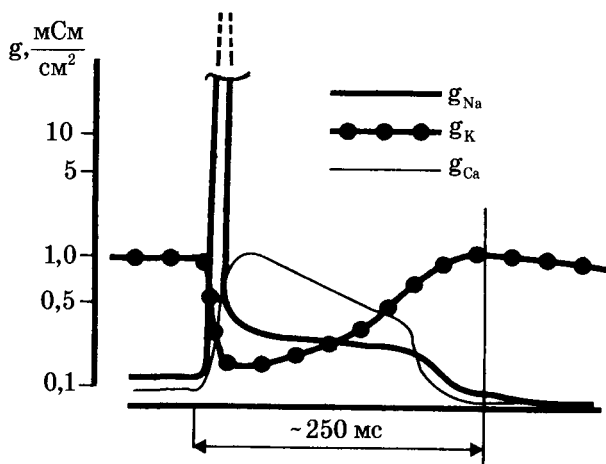


Рис. 4.9. Изменение проводимостей для ионов Na^+ , Ca^{2+} , K^+ при возбуждении кардиомиоцита

III фаза — реполяризация — характеризуется закрытием кальциевых каналов, ростом величины g_K и усилением выходящего тока K^+ .

Модифицируя уравнение (3.8), можно получить уравнение для мембранного тока при возбуждении кардиомиоцита:

$$I_m = C \frac{d\varphi_m}{dt} + g_{Na}(\varphi_m - \varphi_{Na}^p) + g_{Ca}(\varphi_m - \varphi_{Ca}^p) + g_K(\varphi_m - \varphi_K^p) + I_{yt}. \quad (4.8)$$

Второе и третье слагаемое — составляющие входящих деполяризующего быстрого тока Na^+ и медленного Ca^{2+} , четвертое — выходящий реполяризующий ток K^+ . Необходимо учитывать, что в соответствии с теорией Ходжкина–Хаксли проводимость g_{Na} , g_K , а также и g_{Ca} являются потенциалозависимыми вели-

чинами: $g_i = f(\varphi_m, t)$. Для кальциевого канала, так же как и для натриевого, предполагается существование активирующих и инактивирующих частиц, состояние которых описывается некоторыми параметрами d и f соответственно. Тогда проводимость канала g_{Ca} в уравнении (4.8)

$$g_{Ca} = g_{Ca} \cdot d \cdot f,$$

где g_{Ca} – максимальная проводимость открытого кальциевого канала.

Описание кинетики параметров активации d и инактивации f является сложной научной задачей, поиски решения которой в настоящее время интенсивно ведутся.

Кратко резюмировать характеристики процессов, происходящих при формировании потенциала действия кардиомиоцита, можно таблицей 4.1. Стрелки в таблице указывают направление соответствующего тока, зачерненные каналы закрыты, T_K , T_{Na} , и T_{Ca} – характерные времена жизни соответствующих каналов.

Таблица 4.1. Процессы, происходящие при формировании ПД кардиомиоцита

Фаза	Параметры каналов	Состояние каналов	Направление токов
I Деполаризация	$T_{Na} \approx 1-2 \text{ мс}$ $\varphi_{Na}^{пор} \approx -60 \text{ мВ}$		
II Плато	$T_{Ca} \approx 200 \text{ мс}$ $\varphi_{Ca}^{пор} \approx -30 \text{ мВ}$		
III Реполаризация	$T_K \approx 50 \text{ мс}$		

Процессы возбуждения кардиомиоцита изучаются с помощью ряда специальных методов.

Один из них – это метод блокаторов (антагонистов) ионов кальция. Были найдены специфические блокаторы кальциевого тока в миоците: препараты Д-600, верапамил, катионы ме-

таллов La^{3+} , Mn^{2+} и некоторые другие. Эти вещества прекращают доступ кальция внутрь клетки и тем самым изменяют и величину, и форму потенциала действия. Интересно отметить, что кальциевые каналы не блокируются тетродотоксином (блокатором ионов Na^+), что дает основание допускать существование в кардиомиоцитах отдельных кальциевых каналов.

Второй метод – люминесцентный анализ. Он позволяет регистрировать в эксперименте перенос ионов кальция с помощью белка экворина, получаемого из светящихся медуз. Особенность этого белка заключается в том, что, обладая высоким сродством к ионам Ca^{2+} , он люминесцирует в их присутствии. Экворин вводится в препарат сердечной мышцы, и с помощью специальной оптической аппаратуры регистрируется изменение интенсивности свечения во времени. Полученные результаты позволяют описать процессы переноса ионов кальция при генерации потенциала действия в мышце сердца.

Распределение ионов кальция по сердечной мышце в норме и патологии изучается с помощью метода радионуклидной диагностики. Для этого используют радиоактивный изотоп кальция – Ca^{45} , β – излучение которого регистрируется сканерами.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ, ЗАДАЧИ, ЗАДАНИЯ

1. Почему на рис. 4.1 суммарный ток I_M 1 вначале идет ниже оси t , а затем пересекает ее и идет выше? Чем это определяется?
2. Как с помощью уравнений 3.7 и 3.8 можно объяснить характер изменений токов I_{Na} и I_K при изменениях φ_m^ϕ ?
3. Рассчитайте равновесные потенциалы для ионов Ca^{2+} , Na^+ и K^+ для кардиомиоцита. Сравните их с этими потенциалами для нервного волокна.
4. Возможен ли процесс на мембране возбудимой клетки, при котором одновременно навстречу текут потоки различных ионов, имеющих одинаковый знак заряда?
5. В чем смысл выражения

$$\left| g_{\text{Ca}} (\varphi_m - \varphi_{\text{Ca}}^p) \right| \approx \left| g_{\text{K}} (\varphi_m - \varphi_{\text{K}}^p) \right|$$

для II фазы потенциала действия кардиомиоцита?

6. В чем принципиальное отличие метода фиксации потенциала от метода локальной фиксации потенциала (patch clamp)? Одинаковые ли формы токов I_{Na} получаются при использовании этих методов?
7. В чем причина того, что ток через канал дискретный, а через мембрану – непрерывный, плавно изменяющийся?

8. Ток какого минимального количества каналов необходимо суммировать, чтобы флуктуации (колебания тока) составили 0,1 от его средней величины?

ТИПОВЫЕ ТЕСТЫ ТЕКУЩЕГО КОНТРОЛЯ

4.1. В фазе деполяризации при возбуждении аксона потоки ионов Na^+ направлены:

- | | |
|----------------------------------|-------------|
| а. J_{Na} внутрь клетки | г. пассивно |
| б. J_{Na} наружу | д. активно |
| в. $J_{\text{Na}} = 0$ | |

1. ад 2. бд 3. ад 4. в 5. аг

4.2. В фазе реполяризации аксона потоки ионов направлены:

- | | |
|----------------------------------|---------------------------------------|
| а. J_{Na} внутрь клетки | г. $J_{\text{K}} = J_{\text{Na}} = 0$ |
| б. J_{K} внутрь клетки | д. активно |
| в. J_{K} наружу | е. пассивно |

1. ад 2. бд 3. бе 4. г

4.3. Длительность потенциала действия кардиомиоцита по сравнению с потенциалом действия аксона

1. больше 2. меньше 3. равна

4.4. Фаза плато в кардиомиоците определяется потоками ионов:

- | | | |
|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| а. J_{Na} внутрь | в. J_{Na} наружу | д. J_{K} внутрь |
| б. J_{K} наружу | г. J_{Ca} внутрь | е. J_{Ca} наружу |

1. аб 2. вг 3. бг 4. ае

4.5. Ионные каналы проводят ионы через биологическую мембрану:

- а. независимо от $\Delta\varphi_{\text{м}}$
- б. проводимость каналов зависит от $\Delta\varphi_{\text{м}}$
- в. канал проводит одинаково K^+ , Na^+ и Ca^{2+}
- г. существуют отдельные каналы для различных видов ионов

1. ав 2. аг 3. бв 4. бг

РАЗДЕЛ II.

БИОФИЗИКА КЛЕТОК И ОРГАНОВ

ГЛАВА 5. ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ОРГАНОВ

Как было показано в главе 3, функционирование живых клеток сопровождается возникновением трансмембранных электрических потенциалов. Клетки, образуя целостный орган, формируют сложную картину его электрической активности. Она определяется как электрической активностью отдельных клеток, так и взаимодействием между ними, устройством самого органа, неоднородностью структуры этого органа, процессами регуляции в нем и целым рядом других причин.

Электрическая активность в большой степени отражает функциональное состояние клеток, тканей и органов. Регистрация и анализ электрической активности позволяют проводить биофизические и медико-биологические исследования с целью изучения работы органов и проведения клинической диагностики.

§ 16. Внешние электрические поля органов. Принцип эквивалентного генератора

При переходе от клеточного уровня на органной (следующий уровень организации живых систем) возникает задача описания распределения электрических потенциалов на поверхности этого органа в результате последовательного возбуждения отдельных его клеток. В процессе жизнедеятельности состояние органа, а следовательно, и его электрическая активность меняются с течением времени. Это вызвано прежде всего распространением волн возбуждения по нервным и мышечным волокнам. В исследовательских целях можно измерять разность потенциалов непосредственно на поверхности или на внутренних структурах изучаемого органа (сердца, мозга и др.). Однако в клинической практике такое прямое измерение раз-

ности потенциалов на органе трудно осуществимо. Но даже в случаях, когда удастся измерить разности потенциалов непосредственно на внутренних органах, то их картирование и описание изменений во времени представляет собой трудноразрешимую задачу.

Поэтому для оценки функционального состояния органа по его электрической активности используется принцип эквивалентного генератора. Он состоит в том, что изучаемый орган, состоящий из множества клеток, возбуждающихся в различные моменты времени, представляется моделью единого эквивалентного генератора. Считается, что этот эквивалентный генератор находится внутри организма и создает на поверхности тела электрическое поле, которое изменяется в соответствии с изменением электрической активности изучаемого органа.

Термин “эквивалентный” означает, что распределение потенциалов на поверхности тела и их изменение во времени, порождаемое органом, должны быть близки таковым, порождаемым гипотетическим (воображаемым) генератором. Так, например, в теории Эйнтховена сердце, клетки которого возбуждаются в сложной последовательности, представляется токовым диполем (эквивалентный генератор). Причем считается, что изменение потенциалов электрического поля на поверхности грудной клетки, вызываемое изменением электрического момента диполя, такое же, как и от работающего сердца.

Метод исследования работы органов или тканей, основанный на регистрации во времени потенциалов электрического поля на поверхности тела, называется **электрографией**. Два электрода, приложенные к разным точкам на поверхности тела, регистрируют меняющуюся во времени разность потенциалов. Временная зависимость изменения этой разности потенциалов $\Delta\varphi(t)$ называется **электрограммой**.

Название электрограммы указывает на органы (или ткани), функционирование которых приводит к появлению регистрируемых изменений разности потенциалов: сердца – ЭКГ (электрокардиограмма), сетчатки глаза – ЭРГ (электроретинограмма), головного мозга – ЭЭГ (электроэнцефалограмма), мышц – ЭМГ (электромиограмма), кожи – КГР (кожногальваническая реакция) и др.

В электрографии существуют две фундаментальные задачи:

1) прямая задача – расчет распределения электрического потенциала на заданной поверхности тела по заданным характеристикам эквивалентного генератора;

2) обратная задача – определение характеристик эквивалентного генератора (изучаемого органа) по измеренным потенциалам на поверхности тела.

Обратная задача – это задача клинической диагностики: измеряя и регистрируя, например, ЭКГ (или ЭЭГ), определять функционально состояние сердца (или мозга).

§ 17. Физические основы электрокардиографии

Наибольшее распространение в медицинской практике в настоящее время получило изучение электрической активности сердца – **электрокардиография**.

Экспериментальные данные показывают, что процесс распространения возбуждения по различным частям сердца сложен. Скорости распространения возбуждения варьируются в сердце по направлению и величине. В стенках предсердий возбуждение распространяется со скоростью 30 – 80 см/с, в атриовентрикулярном узле оно задерживается до 2 – 5 см/с, в пучке Гиса скорость максимальна – 100 – 140 см/с.

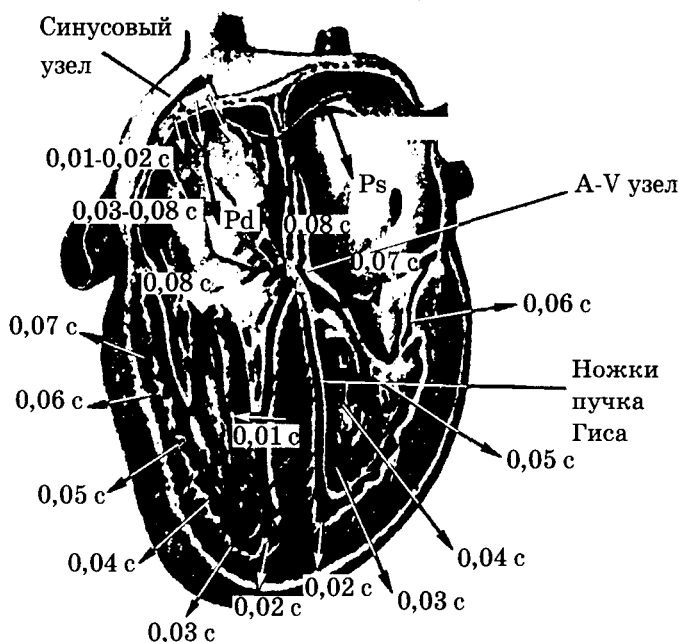


Рис. 5.1. Последовательность распространения волны возбуждения по отделам сердца. Стрелки указывают направления и времена прихода возбуждения в данный участок сердечной мышцы

В результате длины волн возбуждения:

$$\lambda = RV,$$

где R – период рефрактерности, в различных отделах системы проведения возбуждения также будут различаться: так в предсердиях $\lambda \approx 12$ см, в атриовентрикулярном узле $\lambda \approx 0,6$ см, в ножках пучка Гиса $\lambda \approx 30$ см.

Полное описание электрического состояния сердца, математическое описание распределения мембранных потенциалов по всему объему сердца в каждой клетке и описание изменения этих потенциалов во времени невозможно.

Поэтому, в соответствии с принципом эквивалентного генератора, сердце заменяют эквивалентным генератором тока, электрическое поле которого близко по свойствам электрическому полю, созданному сердцем. Токовый генератор с электродвижущей силой ε имеет такое большое внутреннее сопротивление $r > R$, что созданный им ток $I = \varepsilon / (r + R)$ не зависит от сопротивления нагрузки R (рис. 5.2): $I \approx \varepsilon / r$.

Для расчета потенциалов электрического поля, созданного генератором тока в однородной проводящей среде, генератор представляют в виде токового электрического диполя – системы из положительного и отрицательного полюса (источка и стока электрического тока), расположенных на небольшом расстоянии l друг от друга. Важнейший параметр токового диполя – дипольный момент $D = Il$.

Вектор \vec{D} направлен от “–” к “+”, от стока к источку, то есть по направлению электрического тока во внутренней цепи генератора тока. Если в условиях опыта l можно считать пренебрежимо малым $l \rightarrow 0$, то диполь называется точечным.

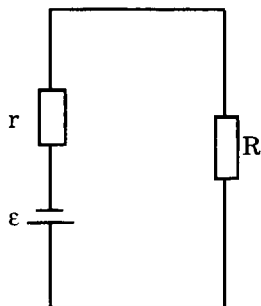


Рис. 5.2. Генератор тока

Для расчета потенциалов электрического поля токового диполя сначала рассматривается поле униполя – отдельно рассматриваемого одного из полюсов диполя.

Потенциал электрического поля униполя (рис. 5.3) можно рассчитать на основе закона Ома в дифференциальной форме.

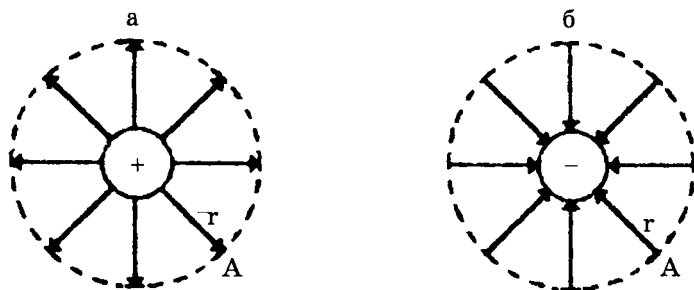


Рис. 5.3. К расчету потенциала электрического поля униполя: а – истока; б – стока

Плотность электрического тока j , то есть электрический ток через единицу площади: $j = I / S$, согласно закону Ома:

$$j = -\frac{1}{\rho} \cdot \frac{d\phi}{dr}, \quad (5.1)$$

где ρ – удельное сопротивление среды, в которой работает токовый генератор, ϕ – потенциал электрического поля, r – расстояние от униполя.

С другой стороны, по определению

$$j = \frac{I}{4\pi r^2}, \quad (5.2)$$

здесь I – ток, генерируемый генератором тока, а $4\pi r^2$ – площадь сферы радиуса r , через которую течет ток I . Из (5.1) и (5.2) следует:

$$\frac{I}{4\pi r^2} = -\frac{1}{\rho} \cdot \frac{d\phi}{dr}.$$

Отсюда:

$$d\phi = \frac{I}{4\pi r^2} \rho dr. \quad (5.3)$$

Считая проводящую среду безгранично большой по сравнению с размером диполя и интегрируя (5.3) от ∞ до r , можно найти потенциал φ_a точки А, отстоящей от униполя на расстоянии r :

$$\varphi_a = \int_{\infty}^r d\varphi = - \int_{\infty}^r \frac{I}{4\pi r^2} \rho dr = - \frac{\rho I}{4\pi} \int_{\infty}^r \frac{dr}{r^2} = - \frac{\rho I}{4\pi} \left(-\frac{1}{r} \right) \Big|_{\infty}^r = \frac{\rho I}{4\pi r} \Big|_{\infty}^r = \frac{\rho I}{4\pi r},$$

$$\varphi_a = \frac{\rho I}{4\pi r}.$$

Это выражение для потенциала электрического поля положительного униполя (источка). В этом случае интегрирование производится от ∞ до r , так как при $r \rightarrow \infty$ $\varphi = 0$, потенциал уменьшается по направлению тока. Для поля отрицательного униполя (стока) потенциал

$$\varphi_a = - \frac{\rho I}{4\pi r}.$$

Для электрического поля диполя (рис. 5.5) потенциал φ_a складывается из потенциалов электрических полей, создаваемых униполями обоого знака + (источка) и - (стока):

$$\varphi_a = \frac{\rho I}{4\pi r_1} - \frac{\rho I}{4\pi r_2} = \frac{\rho I}{4\pi} \cdot \frac{(r - r_1)}{r_1 \cdot r}, \quad (5.4)$$

где r – расстояние от положительного полюса, а r_1 – от отрицательного полюса диполя.

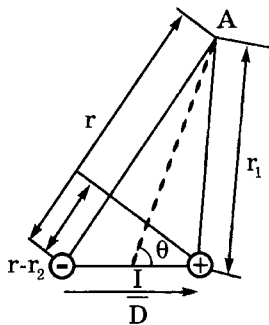


Рис. 5.4. К расчету потенциала электрического поля диполя

Если $l \ll r$ (диполь точечный), можно принять (рис. 5.4)

$$r \cdot r_1 \approx r^2, \quad r - r_1 \approx l \cos \theta, \quad (5.5)$$

где θ – угол между вектором \vec{D} и направлением от диполя к точке А.

Подставив (5.5) в (5.4), получим

$$\varphi_a = \frac{\rho I l}{4\pi r^2} \cos\theta = \frac{\rho D}{4\pi r^2} = kD \cos\theta$$

где $D = Il$, $k = \frac{\rho}{4\pi r^2}$.

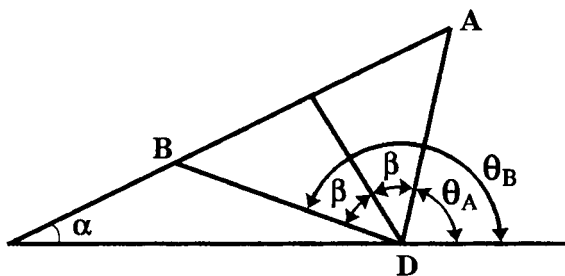


Рис. 5.5. К расчету разности потенциалов электрического поля диполя

Разность потенциалов двух точек поля, созданного токовым диполем (рис. 5.5):

$$\Delta\varphi = \varphi_a - \varphi_b = kD \cos \theta_a - kD \cos \theta_b = kD (\cos \theta_a - \cos \theta_b) \quad (5.6)$$

если точки A и B находятся на одинаковом расстоянии r от диполя.

Согласно формулам тригонометрии, можно показать, что

$$\Delta\varphi = \varphi_a - \varphi_b = 2k \sin\beta \cdot D \cos\alpha .$$

Введя коэффициент пропорциональности

$$K = \frac{\rho}{2\pi r^2} \sin \beta, \quad (5.7)$$

получим:

$$\Delta\varphi = K \cdot D \cos \alpha = KD_{AB}, \quad (5.8)$$

где D_{AB} – проекция вектора \vec{D} на прямую AB.

Разность потенциалов $\Delta\varphi$ электрического поля диполя тем больше, чем больше удельное сопротивление проводящей среды ρ , чем ближе точки A и B к диполю (чем меньше r) и чем больше β (чем больше расстояние между точками A и B).

Таким образом, разность потенциалов двух точек поля точечного электрического диполя, расположенных на одинаковом расстоянии от диполя, пропорциональна проекции дипольного момента на прямую, на которой лежат эти точки.

Исследуя изменения разности потенциалов на поверхности человеческого тела, можно судить о проекциях дипольного момента сердца, следовательно, о биопотенциалах сердца. Эта идея положена в основу модели Эйнтховена, голландского ученого, создателя электрокардиографии, нобелевского лауреата 1924 г.

Основные постулаты этой модели:

1. Электрическое поле сердца представляется как электрическое поле точечного токового диполя с дипольным моментом \vec{E} , называемым интегральным электрическим вектором сердца (ИЭВС) (складывается из диполей разных частей сердца: $\vec{E} = \sum D_i$).

2. ИЭВС находится в однородной изотропной проводящей среде, которой являются ткани организма.

3. Интегральный электрический вектор сердца \vec{E} меняется по величине и направлению. Его начало неподвижно и находится в атриовентрикулярном узле, а конец описывает сложную пространственную кривую, проекция которой на фронтальную плоскость образует за цикл сердечной деятельности (в норме) три петли: P, QRS и T.

Очевидно, в этом случае в разных точках поверхности грудной клетки человека в некоторый момент времени будут возникать различные по величине и знаку электрические потенциалы. В следующий момент времени распределение этих потенциалов на поверхности тела изменится.

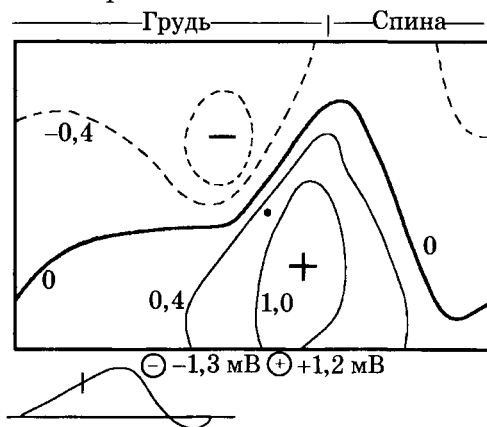


Рис. 5.6. Распределение (карта) электрических потенциалов на поверхности тела в момент формирования комплекса QRS

Приблизительно 2/3 карты соответствуют грудной поверхности, а оставшаяся треть справа – спине. Распределение потенциалов показано для некоторого одного момента времени, отмеченного черточкой на комплексе QRS опорной ЭКГ, показанной внизу. Сплошными линиями отмечены изопотенциальные кривые для положительных потенциалов, прерывистыми – для отрицательных. Толстой линией отмечена кривая нулевого потенциала. Значения наибольшего и наименьшего потенциалов, наблюдающиеся в данный момент времени, приведены снизу под картой, а положения максимума и минимума отмечены на карте большими знаками “+” и “-”. Возникновение такого распределения можно объяснить, полагая, что области отрицательного потенциала проецируются на те участки стенки желудочков сердца, которые уже возбуждены, а положительные потенциалы – на участки стенки, где продолжает развиваться возбуждение.

Изменение величины и направления вектора \vec{E} за один цикл сокращения сердца объясняется последовательностью распространения волн возбуждения по сердцу: волна начинает распространяться от синусового узла по предсердиям (петля Р), атриоventрикулярному узлу, по ножкам пучка Гиса к верхушке сердца и далее охватывает сократительные структуры к базальным отделам (комплекс QRS). Петле Т соответствует фаза реполяризации кардиомиоцитов.

Эйнтховен предложил измерять разности потенциалов между двумя из трех точек, представляющих вершины равнобедренного треугольника, в центре которого находится начало ИЭВС (рис. 5.7).

В практике электрокардиографии разности потенциалов измерялись между левой рукой (ЛР) и правой рукой (ПР) – I отведение, между левой ногой (ЛН) и правой рукой (ПР) – II отведение, между левой ногой (ЛН) и левой рукой (ЛР) – III отведение. Руки и ноги рассматривались как проводники, отводящие потенциалы от вершин **треугольника Эйнтховена**.

Предполагается, что расстояния от центра треугольника Эйнтховена до вершин одинаково, и поэтому для расчета разности потенциалов каждого отведения можно воспользоваться формулой (5.8):

$$\text{I отведение:} \quad \Delta\varphi_{\text{I}} = \varphi_{\text{лр}} - \varphi_{\text{пр}} = \text{KE}_{\text{I}}$$

$$\text{II отведение:} \quad \Delta\varphi_{\text{II}} = \varphi_{\text{лн}} - \varphi_{\text{пр}} = \text{KE}_{\text{II}}$$

$$\text{III отведение:} \quad \Delta\varphi_{\text{III}} = \varphi_{\text{лн}} - \varphi_{\text{лр}} = \text{KE}_{\text{III}} .$$

Разность потенциалов i -го отведения прямо пропорциональна проекции E_i интегрального электрического вектора сердца \vec{E} на линию этого отведения:

$$\Delta\phi_i \sim E_i.$$

Электрокардиограмма – это график временной зависимости разности потенциалов в соответствующем отведении, а значит и временной зависимости проекции ИЭВС на линию отведения (рис. 5.7).

Электрокардиограмма представляет собой сложную кривую с, соответственно петлям, пятью зубцами P, Q, R, S, T и тремя интервалами нулевого потенциала. Для любого выбранного момента времени направление и модуль интегрального электрического вектора сердца имеют определенную величину, но проекции этого вектора на три отведения различны. Поэтому ЭКГ в I, во II и в III отведениях имеют разные амплитуды и конфигурации одноименных зубцов.

Гармонический спектр электрокардиограммы (набор простых синусоидальных колебаний, на которые, согласно теореме Фурье, можно разложить сложное колебание), в основном содержит частоты от 0 до 100 Гц.

Три отведения не дают полной информации о работе сердца. Поэтому современная кардиология использует 12 стандартных отведений и ряд специальных.

Однако модель Эйнтховена не является строгой. Она имеет ряд допущений:

1. Организм не является однородной электропроводной средой: кровь, лимфа, сосуды, мышцы и другие ткани имеют различные удельные проводимости. Кроме того, проводимость меняется со временем, например, при вдохе и выдохе.

2. Вектор \vec{E} , вращаясь, создает сложную объемную фигуру, а не проекцию лишь на одну плоскость, и начало его может смещаться.

3. Не представляется возможным точно описать изменения \vec{E} сердца только изменением момента одного точечного диполя.

Однако медицинская практика показывает, что эти недостатки не столь существенны. Модель Эйнтховена успешно используется в электрокардиографии.

В научных исследованиях разработана более точная мульти-полная модель сердца, учитывающая то, что сердце имеет конечные размеры. В этой модели сердце представляется не одним, а многими диполями.

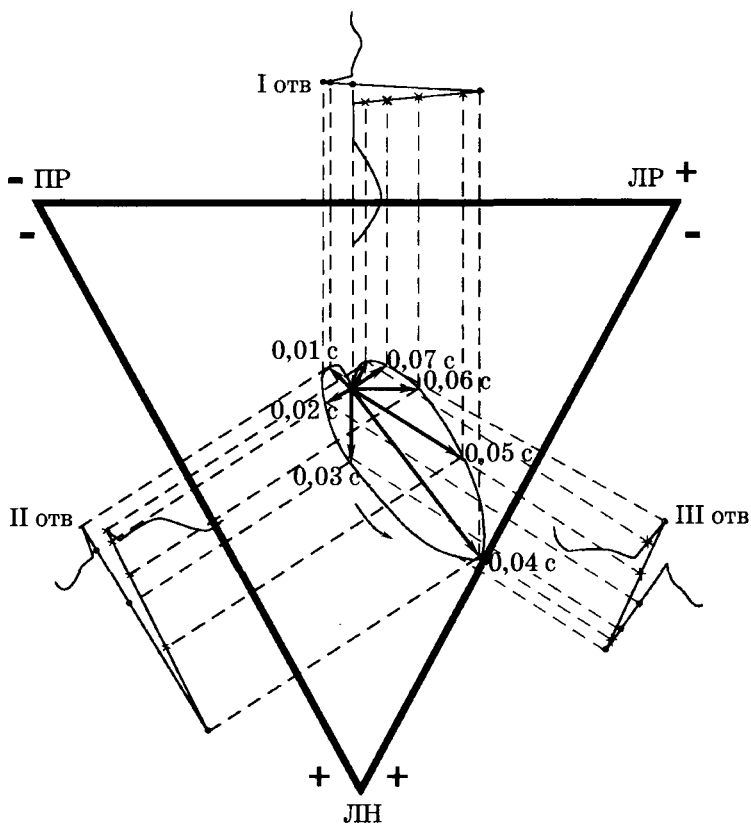


Рис. 5.7. Схема регистрации комплекса QRS электрокардиограммы в трех стандартных отведениях. Знаки + и - соответствуют знакам на осях ЭКГ в соответствующих отведениях

Векторэлектрокардиография (ВЭКГ) – методика, позволяющая судить об изменении ИЭВС в пространстве. Регистрируются проекции сложной пространственной кривой, описываемой концом вектора \vec{E} , на фронтальную, сагитальную и горизонтальную плоскости.

Для получения векторэлектрокардиограммы используется электронный осциллограф. На экране осциллографа происходит сложение двух взаимно перпендикулярных колебаний (фигуры Лиссажу). На горизонтально отклоняющие пластины осциллографа подается разность потенциалов I отведения, а на вертикально отклоняющие пластины – напряжение другого отведения.

Так получают проекцию на фронтальную плоскость. Для получения проекций на другие плоскости используют другие электроды, в частности электрод, накладываемый на спину около угла левой лопатки. Различные положения установки электродов позволяют получить ВЭКГ на различных плоскостях.

§ 18. Метод исследования электрической активности головного мозга – электроэнцефалография

Регистрация и анализ временных зависимостей разностей потенциалов, созданных мозгом на поверхности головы, используется для диагностики различных видов патологии нервной системы: травм, эпилепсии, психических расстройств, нарушений сна. Электроэнцефалография применяется в медицине для определения области опухоли мозга, для оценки функционального состояния мозга до и после введения лекарственного препарата.

Регистрируемые разности потенциалов в 100 раз слабее, чем в ЭКГ: 0,1 – 5 мВ в ЭКГ; 0,001 – 0,05 мВ в ЭЭГ. Поэтому у усилителей биопотенциалов ЭЭГ должны быть достаточно большие коэффициенты усиления: $10^3 - 10^4$ – в ЭКГ; $10^5 - 10^6$ – в ЭЭГ.

Электроэнцефалограмма – это график изменения разности потенциалов между различными участками (точками съема) поверхности головы человека во времени. Количество точек съема может существенно меняться (от 2 до нескольких десятков) в зависимости от целей исследования.

Пример регистрации и вид ЭЭГ представлен на рис. 5.8.

ЭЭГ отражает интегральную активность огромного числа нейронов коры головного мозга и распространение волн возбуждения в нейронных сетях.

Электроэнцефалограмма имеет вид сложных регулярных колебаний с различными частотами и амплитудой. Для исследования электрической активности мозга при различных функциональных состояниях обычно рассматриваются спектральные составляющие (простые синусоидальные колебания различных частот и амплитуд, на которые, согласно теореме Фурье, можно разложить сложное колебание – электроэнцефалограмму). У взрослого бодрствующего человека доминирует α -ритм – колебания с частотой 8 – 13 Гц. Кроме того, при исследовании электрической активности головного мозга наблюдается β -ритм с частотой 14 – 35 Гц, γ -ритм – 35 – 70 Гц. Выделяют еще δ -ритм – 0,5 – 3 Гц, θ -ритм – 4 – 7 Гц и др. По виду электроэнцефалограмм, по появлению или исчезновению определенных ритмов можно судить о характере и степени сдвигов функционального

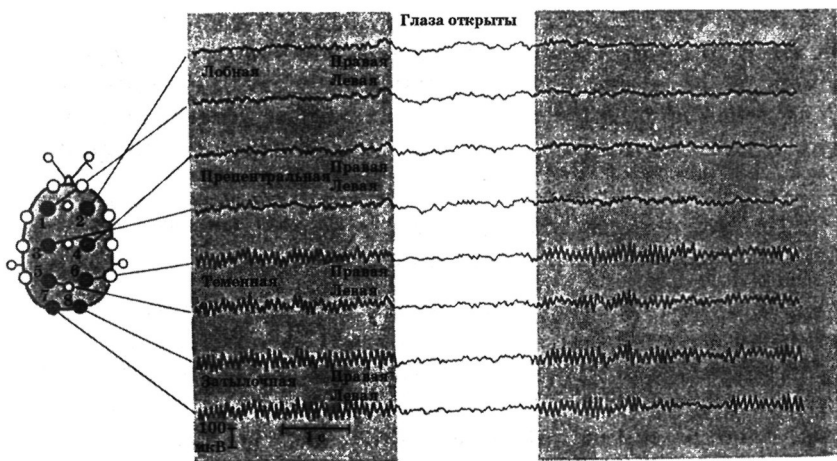


Рис. 5.8. Пример регистрации ЭЭГ с 8 электродов.

состояния нервных структур головного мозга, о динамике изменений, обнаруживать область коры головного мозга, где эти изменения наиболее выражены. Так, при переходе от бодрствования ко сну α и β -ритмы замещаются существенно более медленными (δ и θ -ритмами). Существенно меняется спектральный состав ЭЭГ при наркозе различной глубины, физической нагрузке. В неврологической клинике анализ спектрального состава электрической активности мозга широко используется для оценки патологических состояний. Основные ритмы ЭЭГ отсутствуют или меньше проявляются при тяжелых формах эпилепсии, опухолях коры больших полушарий и др.

В настоящее время для моделирования электрической активности коры головного мозга в качестве эквивалентного генератора выбирают системы, состоящие из большого количества токовых диполей. Причем учитываются некоторые виды взаимодействия диполей между собой и геометрия их расположения. Однако эти модели воспроизводят лишь небольшую часть процесса генеза ЭЭГ и требуют дальнейшего совершенствования.

Анализ реализаций ЭЭГ представляет собой сложную задачу. Для сжатия информации и представления ее в удобном для понимания виде строят частотные спектры сигналов ЭЭГ на некотором информативном интервале. После этого частотные спектры можно развернуть во времени и получить временной "ландшафт".

В настоящее время, используя компьютерную технику, электрическую активность мозга анализируют с помощью картирова-

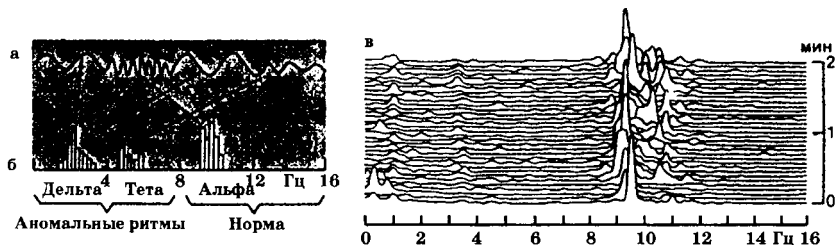


Рис. 5.9. Автоматизированный анализ ЭЭГ. а) четырехсекундные реализации ЭЭГ, б) частотный Фурье-анализ этих реализаций; в) временной ландшафт ЭЭГ-изменения α -ритма во времени

ния поверхности головы. Метод построения карт электрической активности мозга описан ниже в § 51, на форзаце и на табл III.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ, ЗАДАЧИ, ЗАДАНИЯ

1. В чем состоит принцип эквивалентного генератора? Приведите примеры использования этого принципа.

2. Почему именно обратная задача электрографии является задачей диагностики, а не прямая?

3. Каков механизм образования карты электрических потенциалов на поверхности тела человека?

4. Карта электрических потенциалов на поверхности грудной клетки постоянна или ее вид может меняться с течением времени? Почему?

5. По рис. 5.6 определите, какова максимальная разность потенциалов на поверхности грудной клетки в момент регистрации? Между какими точками она возникла?

6. Почему необходимо регистрировать минимум 3 отведения ЭКГ, а не, например, одно?

ТИПОВЫЕ ТЕСТЫ ТЕКУЩЕГО КОНТРОЛЯ

5.1. При моделировании ЭКГ полагают, что окружающая диполи среда

- а. однородна
- б. изотропна
- в. ограничена

- а'. неоднородна
- б'. анизотропна
- в'. бесконечна

1. абв 2. а'б'в' 3. аб'в 4. абв'

5.2. Что является причиной изменений величины и направления интегрального электрического вектора сердца за цикл его работы?

1. сокращение желудочков сердца
2. последовательный охват волной возбуждения различных структур сердца
3. метаболическая активность кардиомиоцитов
4. замедление скорости проведения волны в атриовентрикулярном узле

5.3. Почему амплитуды одних и тех же зубцов ЭКГ в один и тот же момент времени в различных отведениях не одинаковы?

1. для разных отведений различна величина интегрального электрического вектора \vec{E}
2. в различных отведениях поворот вектора \vec{E} различен
3. проекции вектора \vec{E} на различные отведения не одинаковы
4. для каждого отведения существует свой вектор \vec{E}

5.4. Интегральный электрический вектор сердца \vec{E} описывает петли P, QRS, T:

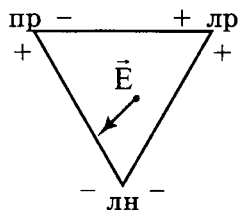
1. в горизонтальной плоскости
2. в плоскости поверхности грудной клетки
3. в объемном пространстве XYZ
4. в плоскости, соединяющей точки правой, левой руки и левой ноги

5.5 Регистрируемые разности потенциалов

при ЭКГ:	при ЭЭГ:
а. 0,1 – 5 мВ	г. 0,01 – 0,05 мВ
б. 1 – 200 мВ	д. 10^{-5} мВ
в. 1 – 10 мВ	е. 1 В

1. аг 2. бе 3. вг 4. дв

5.6. Разности потенциалов $\Delta\phi$ в I, II и III отведениях для представленного случая:



- | | | |
|-----------------------|--------------------------|---------------------------|
| а. $\Delta\phi_I > 0$ | г. $\Delta\phi_{II} > 0$ | и. $\Delta\phi_{III} > 0$ |
| б. $\Delta\phi_I < 0$ | д. $\Delta\phi_{II} < 0$ | к. $\Delta\phi_{III} < 0$ |
| в. $\Delta\phi_I < 0$ | е. $\Delta\phi_{II} < 0$ | л. $\Delta\phi_{III} < 0$ |

1. адл 2. бек 3. вги

ГЛАВА 6. АВТОВОЛНОВЫЕ ПРОЦЕССЫ В АКТИВНЫХ СРЕДАХ

Автоволновыми процессами называют процессы распространения волн возбуждения в активных средах.

Стимулом к изучению автоволновых процессов явилось открытие в 1959 г. Б.П. Белоусовым автоколебательных процессов при реакции окисления лимонной кислоты броматом с катализатором – ионами церия. Наблюдались периодические переходы церия из трехвалентной в четырехвалентную форму и обратно: $\text{Ce}^{3+} \rightleftharpoons \text{Ce}^{4+}$. Процесс сопровождался периодическими изменениями окраски: от розовой к голубой и обратно. Исследования, проведенные А.М. Жаботинским с сотрудниками в 70-е гг., доказали существование автоколебаний и автоволн не только в различных химических системах, но и в биологических процессах, таких, как гликолиз, фотосинтез и др.

В организме волны возбуждения обеспечивают электромеханическое сопряжение и координацию сокращений мышечных структур, синхронизацию отдельных частей и систем органов, работу двигательного аппарата, осуществляют многие жизненно важные функции.

Нарушение распространения автоволн может приводить к нарушениям функционирования различных органов и систем организма. Такие нарушения могут возникнуть в проводящей и мышечной системах сердца, в нейронных сетях головного мозга, в гладкомышечных структурах сосудов, в сетчатке глаза и других системах. Показано, что нарушение распространения автоволн в сердце может вызывать различные виды аритмий, а образование источников спиральных и концентрических автоволн – фибрилляцию желудочков.

В настоящее время изучению автоволн посвящено большое число экспериментальных работ, а также разработан математический аппарат, описывающий распространение автоволн в самых разных по своей природе активных средах. Автоволновые процессы являются одним из характерных проявлений самоорганизации систем.

В данной главе рассмотрены основные свойства автоволн и некоторые механизмы нарушений распространения автоволн в сердце, приводящих к сердечным патологиям.

§ 19. Автоколебания и автоволны в органах и тканях

Процессы, которые повторяются во времени, называют колебаниями. В биологических объектах наблюдаются колебания

различных видов на всех уровнях их организации. Так, в клетках периодически меняется концентрация ионов, замыкаются и размыкаются мостики в саркомере, совершаются механические колебания в стенках сосудов, ритмически сокращаются легкие и сердце, многие жизненные функции подчиняются биоритмам и так далее.

Различают свободные, вынужденные и автоколебания.

Свободные, то есть колебания, совершающиеся без подвода энергии извне, являются затухающими колебаниями. К ним можно отнести колебания тканей при перкуссии.

Вынужденные колебания совершаются под воздействием внешней, периодически изменяющейся силы. Такие колебания совершаются, например, голосовыми связками под действием воздушного потока.

Многие важные функции организма осуществляются автоколебательными системами. В этих системах восполнение затрачиваемой энергии происходит за счет внутреннего источника энергии, содержащегося в самой автоколебательной системе, а обеспечение необходимой фазы подачи энергии осуществляется при помощи цепей обратной связи. К автоколебательным системам относится, например, синусовый узел сердца. В нем имеется некоторое небольшое количество клеток – “истинных водителей ритма”. В таких клетках за фазой реполяризации следует фаза самостоятельной медленной деполяризации, приводящая к повышению φ_m до порогового уровня и генерации потенциала действия. Потенциалы действия пейсмекерных клеток сердца представлены на рис. 6.1. В таких клетках есть собственный источник энергии – энергия метаболизма клеток, колебательная система состоит из мембраны и ионных каналов с регулируемой проводимостью g_i для каждого сорта ионов, а обратная связь осуществляется потенциалзависимой функцией проводимости:

$$g_i = f(\varphi_m, t),$$

В пейсмекерных клетках формируется потенциал действия длительностью 200 – 300 мс с частотой около 1 Гц в норме. Многие виды возмущений (механические, электрические, химические и др.) могут передаваться по структурам организма в виде волн.

Волна – это процесс распространения колебаний или отдельных возмущений в пространстве, например, механические, электромагнитные волны.

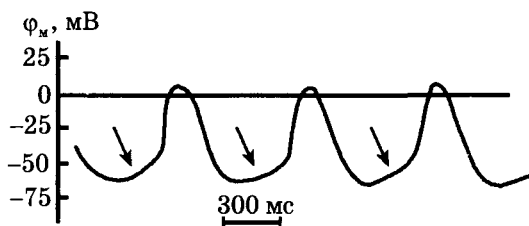


Рис. 6.1. Потенциал действия ведущего пейсмекера (стрелки – фазы медленной деполяризации)

Основным механизмом передачи потенциалов действия в живом организме является распространение волн возбуждения. Так например, автоколебания φ_m , возникающие в пейсмекере, распространяются по нервным волокнам и мышечным структурам сердца (см. рис. 5.1). Волны возбуждения могут также распространяться по клеткам скелетной мускулатуры, мочевого пузыря, кровеносных сосудов и другим структурам.

Процесс распространения волн возбуждения в тканях организма имеет ряд существенных особенностей по сравнению с механическими и электромагнитными волнами.

Во-первых, эти волны распространяются по активным средам. **Активная среда (АС)** – это среда, состоящая из большого числа отдельных элементов (например, клеток), каждый из которых является автономным источником энергии. Элементы активной среды имеют контакт между собой и могут передавать импульс возбуждения от одной клетки к другой.

Примером активной среды в организме являются нервные волокна и нейронные сети, мышечные структуры сердца, гладкомышечные волокна сосудов, желудка, а также другие ткани. В таких средах распространяются волны возбуждения, называемые автоволнами. **Автоволны** – это самоподдерживающиеся волны возбуждения в активной среде, сохраняющие свои характеристики постоянными за счет распределенных в среде источников энергии. Характеристики волны – период, длина волны, скорость распространения, амплитуда и форма – в установившемся в режиме зависят только от локальных свойств активной среды и не зависят от начальных условий.

Механические и электромагнитные волны в неактивной среде переносят энергию от источника возмущения. Интенсивность волны при этом уменьшается по мере удаления от источника возмущения, то есть волна затухает.

Электрические импульсы возбуждения – потенциалы действия распространяются по нервным и мышечным волокнам без затухания, так как в каждой точке возбудимой активной среды, до которой дошло возбуждение, заново генерируется потенциал действия. Мышечные и нервные волокна являются средами с распределенными источниками энергии метаболизма клеток.

Считается, что при распространении волны в активных средах не происходит переноса энергии. Энергия не переносится, а освобождается, когда до участка АС доходит возбуждение. Можно провести аналогию с пожаром в степи. Пламя распространяется по области с распределенными запасами энергии (по сухой траве). Каждый последующий элемент (сухая травинка) загорается от предыдущего. И таким образом распространяется фронт волны возбуждения (пламя) по активной среде (степи). В реальной системе некоторая часть ΔE собственной энергии элемента расходуется на возбуждение последующего элемента, который в свою очередь выделяет собственную энергию E . При этом в активных средах будет выполняться неравенство: $\Delta E \ll E$.

Для описания процесса распространения нервного импульса по аксону представим полный ток через мембрану I_m :

$$I_m = \frac{1}{r_i} \cdot \frac{\partial^2 \phi_m}{\partial x^2}, \quad (6.1)$$

где r_i – сопротивление аксоплазмы на единицу длины. Тогда с учетом (3.6) зависимость $\phi_m(x, t)$ описывается уравнением

$$\frac{1}{r_i} \cdot \frac{\partial^2 \phi_m}{\partial x^2} = I_K + I_{Na} + I_{yt} + C \frac{\partial \phi_m}{\partial t}, \quad (6.2)$$

где C – емкость мембраны, приходящаяся на единицу длины волокна, I_i – ионные токи через мембрану. Воспользовавшись уравнением Ходжкина–Хаксли, получаем для аксона:

$$\frac{1}{r_i} \cdot \frac{\partial^2 \phi_m}{\partial x^2} = C \frac{\partial \phi_m}{\partial t} + g_{Na} (\phi_m - \phi_{Na}^p) + g_K (\phi_m - \phi_{Na}^p) + I_{yt}. \quad (6.3)$$

Уравнения, описывающие распространение волны возбуждения по структурам сократительного миокарда, существенно усложняются тем, что в кардиомиоците потенциал действия формируется дополнительно медленными входящими токами (см. § 15) сложными процессами сопряжений токов в нем.

§ 20. Распространения автоволн в однородных средах

Математическое описание процессов распространения автоволн в активных средах связано с решением систем уравнений вида (6.3). Решение этих систем представляет значительные трудности. Поэтому для описания автоволновых процессов используются модели формальных активных сред, например, модель, предложенная Винером и Розенблютом, называемая τ -моделью.

В этой модели постулируется, что каждая клетка, являющаяся элементом активной среды, может находиться в одном из трех состояний:

1) **возбуждение** – τ , если ее $\varphi_m > \varphi_m^{\text{пор}}$; в этом состоянии клетка не возбудима, но может возбудить соседнюю клетку, находящуюся в покое;

2) **“рефрактерный” хвост** – $(R-\tau)$, если $\varphi_m^{\text{п}} < \varphi_m < \varphi_m^{\text{пор}}$; в этом состоянии эта клетка не возбудима, но не может возбудить клетку, находящуюся в покое;

3) **покой** – ее $\varphi_m = \varphi_m^{\text{п}}$; в этом состоянии клетка может быть возбуждена соседней при условии, что трансмембранный потенциал соседней клетки выше значения порога рассматриваемой.

Значения φ_m для каждого из трех возможных состояний клетки сократительного миокарда представлены на рис. 6.2.

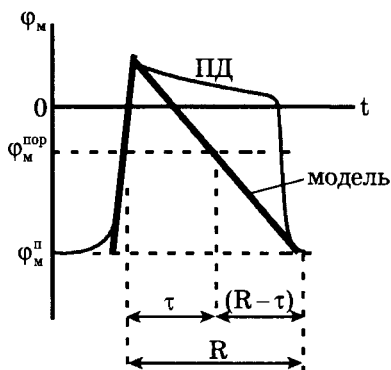


Рис. 6.2. Графическое представление τ -модели, R – рефрактерность

Допущения модели:

а) конфигурация потенциала действия упрощена и близка к прямоугольному треугольнику; б) не учитываются состояния относительной рефрактерности, а весь период R считается абсолютно рефрактерным.

Тогда волну возбуждения можно представить в виде некоторой зоны, состоящей из n клеток, находящихся в рефрактерной фазе R ,двигающейся по области покоящихся клеток с постоянной скоростью V (рис. 6.3, *a*).

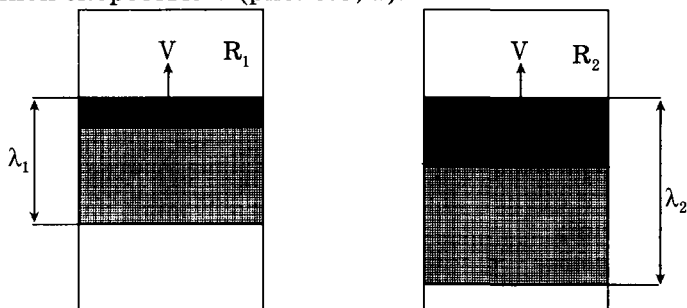


Рис. 6.3. Плоская волна возбуждения в АС, распространяющаяся со скоростью V : λ_1 и λ_2 – длина волн в средах с рефрактерностями клеток R_1 и R_2 соответственно, $R_2 > R_1$

На рис. 6.3 в зоне темной штриховкой показаны клетки, находящиеся в состоянии возбуждения – τ -зона. Светлой штриховкой обозначена зона, состоящая из клеток в состоянии $(R - \tau)$ – рефрактерный хвост, и незаштрихованное пространство – клетки, находящиеся в покое.

Основные свойства автоволн в АС.

1. Автоволна распространяется без затухания.
2. Автоволны не интерферируют и не отражаются от препятствий.
3. Направление распространения автоволны определяется зонами рефрактерности и покоя.

Длина волны возбуждения λ определяется соотношением, введенным Винером:

$$\lambda = R \cdot V \quad (6.4)$$

Отсюда следует, что если рефрактерность клеток некоторого участка (рис. 6.3, *б*) повышена по сравнению с R_1 на рис. 6.3, *а* (то есть длительность потенциала действия больше), то и длина волны возбуждения в этом участке больше: $\lambda_2 > \lambda_1$. Длины волн возбуждения для различных отделов сердца указаны в § 17.

В однородных средах, в которых R и V одинаковы в любом участке, длина волны возбуждения постоянна. В таких средах две встречные волны гасят друг друга, поскольку каждая из волн накладывается на невозбудимую зону встречной волны (рис. 6.4).

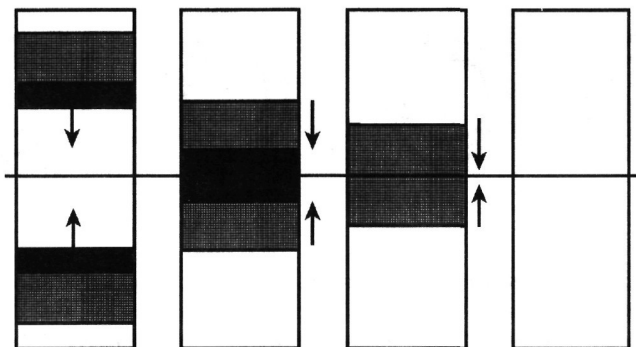


Рис. 6.4. Аннигиляция плоских автоволн в АС

Аналогично два встречных фронта пламени степного пожара гасят друг друга. Позади огненного фронта каждого остается черная, выжженная зона – зона рефрактерности, лишенная источников энергии.

В неоднородных средах процесс распространения автоволн усложняется.

Неоднородной называется активная среда, в различных участках которой значения R и V могут быть не одинаковыми. Активная среда организма, например мышечная ткань, неоднородна. В разных участках мышцы могут проходить кровеносные сосуды, нервные волокна и другие включения. При патологиях, например при возникновении зон некроза, свойства этих зон могут существенно отличаться и по рефрактерности R , и по скорости проведения волны V от этих параметров в участках нормальной мышцы. Очевидно (рис. 6.3), что длины автоволн в различных участках неоднородных активных сред будут неодинаковыми. При выполнении определенных условий это может приводить к сердечным аритмиям, некоторые механизмы которых рассматриваются ниже.

§ 21. Циркуляция волн возбуждения в кольце

В проводящей системе сердца, а также в самой сердечной мышце могут образовываться замкнутые пути, по которым циркулирует волна возбуждения. Модельно это явление можно представить последовательностью прохождения двух волн возбуждения в гипотетическом кольце. Если кольцо однородно по рефрактерности, то две волны возбуждения, идущие по кольцу от источника возбуждения A , аннигилируют в точке B (рис. 6.5).

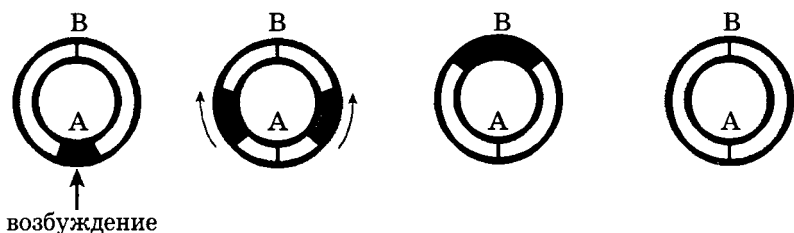


Рис. 6.5. Аннигиляция волн в кольце однородной активной среды

Если в кольце активной среды имеется участок CD, период рефрактерности элементов которого R_2 больше, чем период рефрактерности остальной среды R_1 (рис. 6.6), то в этом случае может возникнуть циркуляция возбуждения в нем. Это произойдет, если в точке внешнее воздействие создает подряд два возбуждения. Причем вторая волна возникает через время, меньшее периода рефрактерности участка CD: $T < R_2$. Тогда волна II может дойти до участка CD к моменту времени, когда он еще остается рефрактерным, и гасится. Остается одна волна I. Если она дойдет до участка CD через время, за которое он успеет прийти в состояние покоя, волна I пройдет дальше и в кольце так и будет продолжаться незатухающий процесс – циркуляция возбуждения (рис. 6.6).

Условия возникновения циркуляции:

1) время между посылкой двух импульсов возбуждения T должно быть меньше периода рефрактерности R_2 :

$$T < R_2 V.$$

2) длина окружности кольца $l = 2\pi r$ должна быть больше длины волны возбуждения:

$$l > \lambda.$$

Длина циркулирующей волны в путях проведения при $V \approx 3$ м/с и $R \approx 0,3$ с может составлять величину около 1 м, что анатомически исключает ее появление в этих путях. Однако в узлах медленного проведения возбуждения ($V \approx 0,01$ м/с) λ может иметь порядок нескольких миллиметров и в этом случае механизм циркуляции волны возбуждения может быть реализован в сердце.

Такая рециркуляция может наблюдаться в области атриоventрикулярного узла и в зонах с замедленным проведением автоволны.

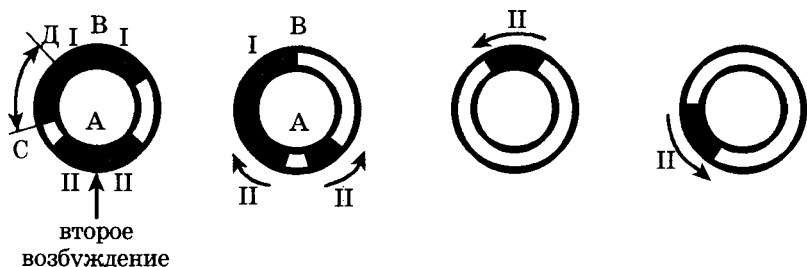


Рис. 6.6. Циркуляция возбуждения в кольце неоднородной по рефрактерности активной среды

§ 22. Ревербератор в среде с отверстием

На основе методов математического моделирования была показана возможность существования принципиально иного механизма циркуляции автоволн в активных средах.

В этой модели рассматривается плоская однодальная активная среда, имеющая отверстие (например, отверстие, образованное полый веней в предсердии), вокруг которого циркулирует волна возбуждения. Важнейшая особенность такого процесса заключается в том, что фронт автоволны распространяется по активной среде не прямолинейно (рис. 6.2), а закручивается в виде спирали вокруг отверстия. Качественно процесс образования спиральной волны показан на рис. 6.7, результат эксперимента на форзаце табл. I. Автоволна касается края отверстия и, переходя от положения 1 к положению 2 и далее к 3, 4, вращается вокруг границы этого отверстия и становится источником циркулирующих спиральных волн в активной среде.

Ревербераторами называются источники спиральных волн в АС. Период вращения автоволн ревербератора:

$$T = \frac{l}{V},$$

где l – периметр отверстия или ядра ревербератора.

Величины l и V зависят от параметров активной среды. Показано, чем большую кривизну имеет фронт волны (она наибольшая на границе ядра), тем меньше его скорость, поэтому λ автоволны в этом случае может быть непостоянной.

Ядро ревербератора может представлять собой анатомическое отверстие (по Винеру), но может быть и невозбудимой зоной, или, наконец, зоной с существенно пониженной возбудимостью. Образованием таких зон могут сопровождаться сердечные патоло-

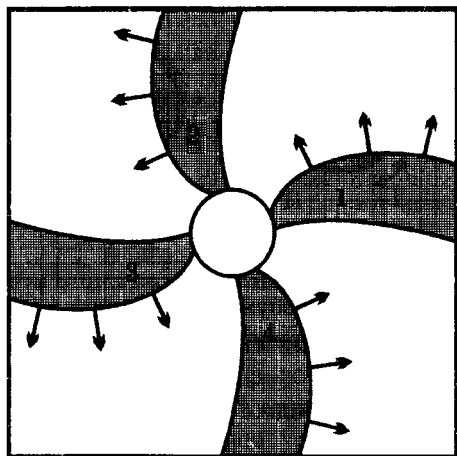


Рис. 6.7. Ревербератор в АС вокруг отверстия
(стрелки – направления распространения фронта волны)

гии (некроз, ишемия и др.). Возникновение спиральных волн возбуждения вокруг отверстий полых вен в предсердиях, объясняет механизм ряда предсердных аритмий.

Возникновение ревербератора обычно связано с разрывом фронта волны, механизм которого обсуждается ниже.

§ 23. Трансформация ритма в неоднородной активной среде

На рис. 6.8 представлена схема трансформации ритма в неоднородной среде, состоящей из двух областей с различающимися периодами рефрактерности так, что $R_2 > R_1$.

Если период рефрактерности выделенного участка среды R_2 больше периода рефрактерности остальной части среды R_1 и если интервал между посылкой двух импульсов возбуждения T меньше периода рефрактерности R_2 : $T < R_2$, вторая волна не может возбудить область с $R_2 > R_1$.

Это происходит потому, что τ -зона второго импульса на границе неоднородности касается зоны затянувшегося рефрактерного хвоста первого импульса. Это место обведено на рис. 6.8б кружком. Возникнет разрыв фронта волны. В данном примере каждая вторая волна в области с R_2 будет выпадать. Таким образом, получив два стимулирующих импульса, активная среда в зоне с R_1 проведет их без изменений оба, а в зоне с R_2 пройдет лишь только первый импульс и в ней возникнет аритмия. Если бы второй импульс пошел после окончания рефрактерно-

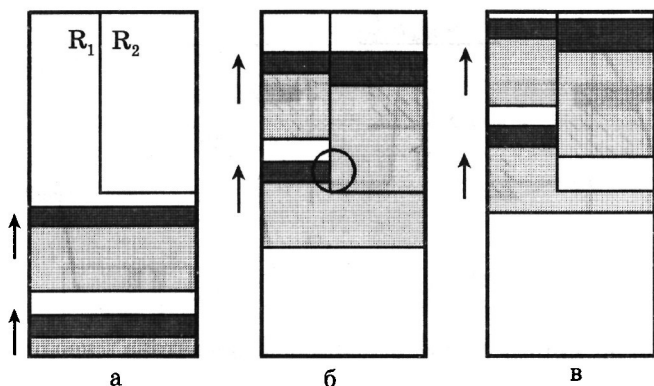


Рис. 6.8. Трансформация ритма в неоднородной по рефрактерности АС

го хвоста первого импульса в зоне с R_2 , то трансформации ритма не было бы. Различные поражения сердечной мышцы могут приводить к увеличению ее неоднородности по рефрактерности, к увеличению $\Delta R = R_2 - R_1$. Это, в свою очередь, увеличивает вероятность появления трансформации ритма.

Трансформация ритма может возникнуть и при однопроводной блокаде (возникает экстрасистола). (см. табл. II на форзаце)

§ 24. Ревербераторы в неоднородных средах

Ревербераторы – источники спиральных волн возбуждения – могут возникнуть в неоднородных активных средах без отверстий. Этот процесс происходит на границе раздела участков активной среды с разными параметрами элементов этой среды, например, с разными рефрактерностями.

Рассмотрим две зоны активной среды с R_1 и R_2 , разделенные криволинейной границей СВ, и будем считать, что $R_2 > R_1$ (рис. 6.9).

По активной среде распространяются две волны возбуждения, причем вторая (2) посылается сразу вслед за первой так, что $T > R_2$. Возникает трансформация ритма, и в силу этого волна 2 распространяется только слева от границы СВ по зоне с R_1 (рис. 6.9, а). Волна 2, двигаясь с той же скоростью V , что и волна 1, начинает на границе СВ отставать от нее. Это вызвано тем, что путь волны 1 к точке В идет по прямой АВ (она одинаково проходит по зоне с R_1 – слева, и по зоне с R_2 – справа от СВ). А путь волны 2 к точке В идет по кривой СВ, то есть путь второй

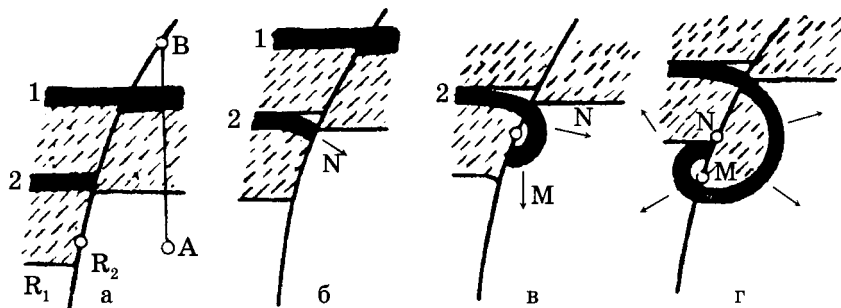


Рис. 6.9. Механизм возникновения ревербератора в неоднородной по R активной среде (стрелки указывают направление распространения фронта волны)

волны к точке В длиннее, чем первой. Причем, чем больше кривизна линии СВ, тем больше отставание второй волны. В некоторый момент времени вторая волна отстанет настолько, что ее τ-зона выйдет из-под рефрактерного хвоста волны 1 и коснется покоящихся клеток в зоне с R_2 в точке N (рис. 6.9, б). Далее, в соответствии с принципом Гюйгенса, волна 2 начинает распространяться по зоне R_1 в виде спирали (рис. 6.9 в). По прошествии еще некоторого времени спиральная волна 2, выйдя из-под собственного рефрактерного хвоста (точка М на рис. 6.9, в), устремляется вниз по границе СВ, перейдет границу раздела и начнет разворачивать спираль уже в зоне R_1 (рис. 6.9, г). Линия NM называется фокусом ревербератора.

Свойства ревербераторов.

1. Главная особенность ревербераторов заключается в том, что в активной среде, в которой нет собственных источников возбуждения, возникает источник, посылающий волны возбуждения в окружающую среду (рис. 6.10). В норме от пейсмекера распространяется волна, проходящая через точку А, вызывающая в ней потенциал действия в момент времени t' (рис. 6.10, а). Ревербератор, возникший около точки А, вызовет в ней целую серию электрических ответов, определяемых не ритмом пейсмекера, а только свойствами самого ревербератора (рис. 6.10, б).

2. Время жизни ревербератора в неоднородной активной среде конечно. Оно определяется числом оборотов n волны возбуждения вокруг линии, разделяющей зоны R_1 и R_2 , то есть числом импульсов, проходящих через некоторую точку в активной среде:

$$n = 1 + \frac{\tau}{R_2 - R_1}.$$

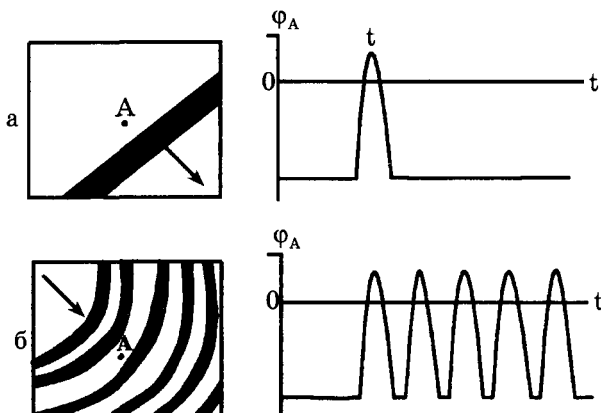


Рис. 6.10. Процесс возбуждения в точке А активной среды в норме (а) и при возникшем ревербераторе (б)

Исчезновение ревербератора объясняется тем, что после каждого оборота размер фокуса NM уменьшается и после n оборотов он сходится в точку.

Таким образом, чем больше неоднородность, тем короче время жизни ревербератора, тем меньше импульсов возбуждения пройдет через активную среду от этого источника (рис. 6.10б).

3. Частота волн, посылаемых ревербератором, есть максимально возможная частота возбуждения данной среды. Иными словами, спиральная волна в неоднородной среде неправильная: она имеет период $T_2 \sim R_2$ справа от линии СВ и $T_1 \sim R_1$ слева от этой линии. Поэтому спиральные волны от ревербераторов в принципе не синхронизируются.

4. Размер ревербератора определяется фокусом (рис. 6.9г):

$$l_{\min} = (R_2 - \tau) \cdot V$$

и может быть меньше длины волны λ .

5. Ревербераторы могут размножаться на границах неоднородностей активной среды.

Из указанных свойств следует:

1. Если скорость размножения ревербераторов больше скорости их исчезновения, начинается цепной процесс увеличения количества ревербераторов (аналогично цепной реакции при взрыве урановой бомбы). Вся активная среда покрывается источниками спиральных волн с разными частотами. Этот случай соответствует фибрилляции активной среды (миокарда сердца).

2. На основе анализа математической модели установлено, что цепные процессы размножения ревербераторов возникают, когда число возникших ревербераторов больше некоторого критического K_{\min} . Эта величина сильно зависит от отношения времени возбуждения τ к периоду рефрактерности R (рис. 6.11):

$$K_{\min} = \frac{2 + \tau(R_2 - R_1)}{\tau(R_2 - R_1) - (R_1 - \tau)(R_2 - R_1)} + 1.$$

В случае малой разницы периодов рефрактерности двух областей ($R_1 \approx R_2 = R$) для $\frac{\tau}{R} > \frac{1}{2}$ можно записать:

$$K_{\min} \approx \frac{\tau}{2\tau - R_1}.$$

Таким образом, показано, что существует некоторая критическая масса миокарда $m_{\text{кр}}$, в которой могут возникнуть размножающиеся ревербераторы. Если масса сократительного миокарда меньше $m_{\text{кр}}$, то в ней одновременно может появиться лишь малое число источников спиральных волн. Оно будет недостаточно для образования цепной реакции их размножения. Очевидно, что чем больше величина K_{\min} , тем меньше вероятность лавинного увеличения числа ревербераторов. Как следует из рисунка 6.11, в целях уменьшения риска сердечных аритмий может оказаться эффективным уменьшение параметра τ/R .

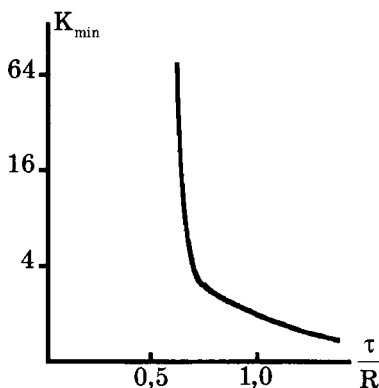


Рис. 6.11. Минимальное число ревербераторов, вызывающих незатухающие автоволновые процессы в активных средах

При разработке антиаритмиков биофизики исследовали связанный с параметром τ , параметр θ – время возникновения ответа на подаваемый импульс, то есть латентный период. Параметр θ можно измерить электрофизиологическими методами. Исследования автоволновых процессов показали, что опасность возникновения ревербераторов возрастает при увеличении θ/R .

В настоящее время установлено, что медицинские приложения теории автоволновых процессов не ограничиваются фибрилляцией миокарда. Открыты, например, патологические автоволновые процессы, возникающие в нервных сетях коры головного мозга при эпилепсии. Показан автоволновой процесс распространения депрессии в сетчатке глаза и др.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ, ЗАДАЧИ, ЗАДАНИЯ

1. В чем состоит принципиальное отличие автоволн в активных средах от механических волн в упругих средах?

2. Почему автоволна распространяется в активной среде без затухания?

3. Наблюдается ли в активных средах интерференция автоволн?

4. От чего зависят параметры автоволны в активной среде?

5. Потенциал порока для клеток участка миокарда равен – 30 мВ. Трансмембранный потенциал клеток этого участка в некоторый момент времени достиг величины – 40 мВ. Может ли по данному участку миокарда передаваться волна возбуждения?

6. Две автоволны движутся навстречу друг другу (рис. 6.4) с одинаковыми скоростями. Рефрактерность первой зоны 100 мс. При каких условиях волна, входя в вторую зону, не аннигилирует?

ТИПОВЫЕ ТЕСТЫ ТЕКУЩЕГО КОНТРОЛЯ

6.1. Волна возбуждения (автоволна), распространяясь по активной среде (например, по структуре миокарда), не затухает:

1. за счет передачи энергии от одной клетки к другой
2. за счет высвобождения энергии, запасенной каждой клеткой
3. в результате передачи механической энергии сокращения миокарда
4. в результате использования энергии электрического поля

6.2. Длина волны возбуждения в активной среде зависит от:

- а. амплитуды потенциала действия кардиомиоцита
- б. от скорости распространения волны по миокарду
- в. от частоты импульсов пейсмекера
- г. от длительности рефрактерного периода возбужденной клетки

1. аб 2. бг 3. вг 4. аг

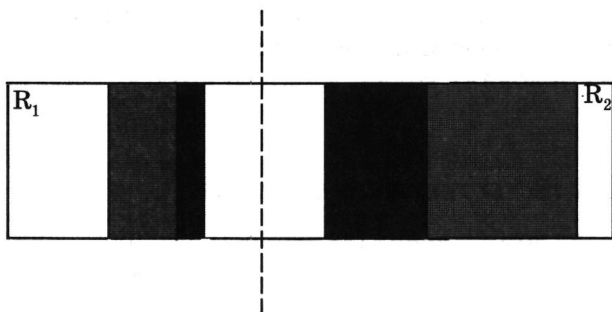
6.3. Циркуляция автоволны (reentry) длительностью λ в кольце с периметром l может возникнуть при условии:

1. $\lambda = 2l$ 2. $\lambda \gg l$ 3. $\lambda < l$

6.4. Если в неоднородной активной среде имеются зоны с рефрактерностями R_1 и R_2 ($R_2 > R_1$) и импульсы от пейсмекера следуют с периодом T , то трансформация ритма может возникнуть при условии:

1. $T < R_2$ 2. $T > R_1$ 3. $T = R_2 - R_1$

6.5. Две волны возбуждения движутся по активной среде (миокарду). Их параметры заданы на рисунке. В какую сторону движутся волны? Каково условие прохождения волны II в зону R_1 (пунктир – граница между зоной с рефрактерностью R_1 и R_2 , скорости волн V одинаковы)?



- а. обе волны движутся влево
- б. волны движутся навстречу
- в. волны взаимно удаляются
- г. $VR_1 > V\tau_2$
- д. $VR_1 < V\tau_2$
- е. $VR_1 > VR_2$

1. вд 2. бе 3. аг 4. бд

6.6. Возникновение спирального источника волны возбуждения (ревербератора) в некоторой зоне миокарда вызывает в окрестности этой зоны:

1. увеличение частоты сокращений
2. уменьшение частоты сокращений
3. не изменяет частоту сокращений
4. прекращает сокращения зоны

6.7. Вероятность возникновения множества спиральных источников волн возбуждения в сердце (фибрилляция) возрастает, если:

- а. увеличивается сократимость миокарда
- б. появляются зоны неоднородности по рефрактерности
- в. появляются зоны неоднородности по скорости проведения волны
- г. появляются дефекты в работе клапанов
- д. возникают частые ранние импульсы возбуждения

1. абв
2. вгд
3. бвд
4. адг

ГЛАВА 7. БИОФИЗИКА МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ

Мышечная активность – это одно из общих свойств высокоорганизованных живых организмов. Вся жизнедеятельность человека связана с мышечной активностью. Независимо от назначения, особенностей строения и способов регуляции принцип работы различных мышц организма одинаков.

Мышечная клетка отличается от других возбудимых клеток таким специфическим свойством, как сократимость, то есть способность генерировать механическое напряжение и укорачиваться. Кроме того, мышцы являются генератором тепла, причем не только при мышечной работе, холодовой дрожи, но и в режиме нетонического термогенеза.

Мышечная активность в процессе жизнедеятельности обеспечивает работы отдельных органов и целых систем: работу опорно-двигательного аппарата, легких, сосудистую активность, желудочно-кишечного тракта, сократительную способность сердца. Нарушение работы мышц (например, определя-

ющих функционирование легких, сердца) может приводить к патологиям, а ее прекращение – даже к летальному исходу.

§ 25. Структура поперечно-полосатой мышцы.

Модель скользящих нитей

Мышечная ткань представляет собой совокупность мышечных клеток (волокон), внеклеточного вещества (коллаген, эластин и др.) и густой сети нервных волокон и кровеносных сосудов. Мышцы по строению делятся на: *гладкие* – мышцы кишечника, стенки сосудов, и *поперечно-полосатые* – скелетные, мышцы сердца. Независимо от строения все они имеют близкие механические свойства, одинаковый механизм активации и близкий химический состав.

Поперечно-полосатая структура мышечных волокон может наблюдаться под обычным микроскопом. Отдельное мышечное волокно имеет диаметр 20 – 80 мкм и окружено плазматической мембраной толщиной 10 нм. Каждое отдельное волокно – это сильно вытянутая клетка. Длина отдельных волокон (клеток) может существенно варьироваться, в зависимости от вида мышцы, от сотен микрон до нескольких сантиметров. Внутри волокна, кроме известных органелл (ядро, ядрышко, митохондрии, аппарат Гольджи и др.), находятся сократительный аппарат клетки, состоящий из 1000 – 2000 параллельно расположенных миофибрилл диаметром 1 – 2 мкм, а также клеточные органеллы: саркоплазматический ретикулум и система поперечных трубочек – Т-система.

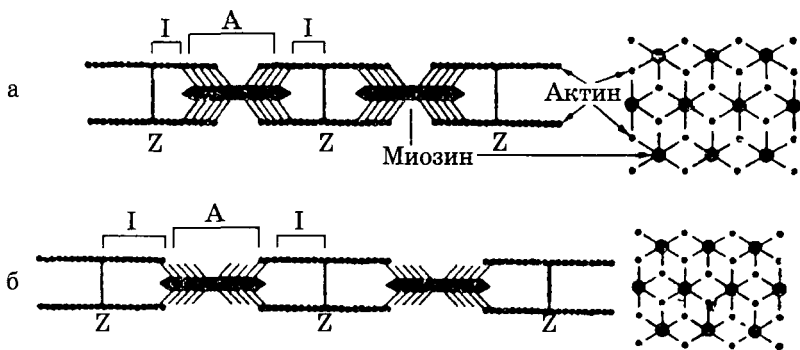


Рис. 7.1. Схематическое изображение миофибриллы мышечного волокна: а – состояние покоя, б – растяжение (подробности в тексте).

Справа – схема расположения актина и миозина на поперечном срезе

В миофибриллах различают (рис. 7.1): А-зону – темные полосы, которые в поляризованном свете дают двойное лучепреломление, то есть обладают свойством анизотропии (отсюда и название: А-зона), I-зону – светлые полосы, не дающие двойного лучепреломления, то есть изотропные (отсюда название: I-зона). В области I-зоны проходит темная узкая полоса – Z-диск (от нем. *zwischen-scheibe* – промежуточный диск). Промежуток между двумя Z-дисками называется саркомером и является элементарной сократительной единицей мышечной клетки.

Саркомер – это упорядоченная система толстых и тонких нитей, расположенных гексагонально в поперечном сечении. Толстая нить имеет толщину ≈ 12 нм и длину $\approx 1,5$ мкм и состоит из белка миозина. Тонкая нить имеет диаметр 8 нм, длину 1 мкм и состоит из белка актина, прикрепленного одним концом к Z-диску.

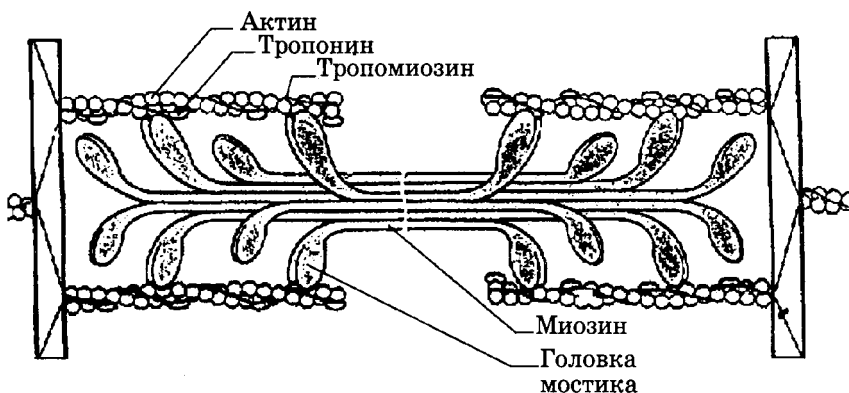


Рис. 7.2. Микроструктура саркомера

Актиновая нить состоит из двух закрученных один вокруг другого мономеров актина толщиной по 5 нм (рис. 7.2). Эта структура похожа на две нитки бус, скрученные по 14 бусин в витке. В цепях актина регулярно примерно через 40 нм встроены молекулы тропонина, а сама цепь охватывает нить тропомиозина. При сокращении мышцы тонкие нити вдвигаются между толстыми. Происходит относительное скольжение нитей без изменения их длины. Этот процесс обусловлен взаимодействием особых выступов миозина – поперечных мостиков с активными центрами, расположенными на актине. Мостики отходят от толстой нити периодически на расстоянии 14,5 нм друг от друга.

В расслабленном состоянии миофибрилл молекулы тропомиозина блокируют прикрепление поперечных мостиков к ак-

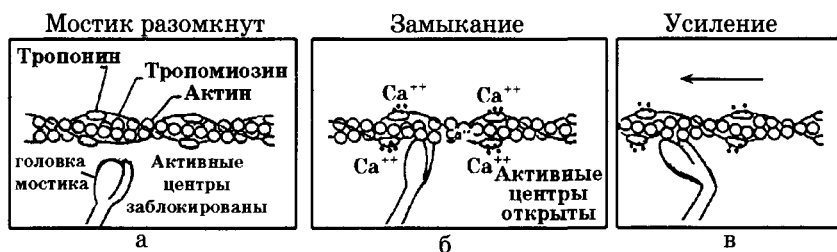


Рис. 7.3. Процесс активации мостика и генерации усилия в саркомере

тиновым цепям (рис. 7.3, а). Ионы Ca^{2+} активируют мостики и открывают участки их прикрепления к актину (рис. 7.3, б). В результате мостики миозина прикрепляются к актиновым нитям, расщепляются молекулы АТФ и изменяется конформация мостиков: их головки поворачиваются внутрь саркомера (рис. 7.3, в). Это приводит к генерации силы, скольжению актина относительно толстой нити миозина к центру саркомера, что вызывает укорочение мышцы. После окончания активации мостик размыкается и саркомер возвращается в исходное состояние. При укорочении объем саркомера практически не меняется, а следовательно, он становится толще, что и подтверждается на снимках поперечного сечения мышц с помощью электронной микроскопии. Каждое замыкание-размыкание сопровождается расщеплением одной молекулы АТФ. Таким образом, актин-миозиновый комплекс является механохимическим преобразователем энергии АТФ. Рассмотренная структура и последовательность процессов называется моделью скользящих нитей.

Впервые скольжение нитей в саркомере было обнаружено английским ученым Х.Хаксли. Он же сформулировал модель скользящих нитей. Существенный вклад в разработку теории скользящих нитей внес В.И. Дещеревский.

Представленная структурная модель скользящих нитей надежно подтверждена экспериментально и является опытным фактом, на котором основаны все современные теории мышечного сокращения.

Экспериментальные данные о микроструктуре мышц были изучены с помощью электронной микроскопии, рентгеноструктурного анализа и метода дифракции синхротронного излучения.

Основные положения модели скользящих нитей:

1. Длины нитей актина и миозина в ходе сокращения не меняются.

2. Изменение длины саркомера при сокращении – результат относительного продольного смещения нитей актина и миозина.

3. Поперечные мостики, отходящие от миозина, могут присоединяться к комплементарным центрам актина.

4. Мостики прикрепляются к актину не одновременно.

5. Замкнувшиеся мостики подвергаются структурному переходу, при котором они развивают усилие, после чего происходит их размыкание.

6. Сокращение и расслабление мышцы состоит в нарастании и последующем уменьшении числа мостиков, совершающих цикл замыкания-размыкания.

7. Каждый цикл связан с гидролизом одной молекулы АТФ.

8. Акты замыкания-размыкания мостиков происходят не независимо друг от друга.

На рис. 7.4 представлена зависимость максимального значения развиваемой силы от степени перекрытия актиновых и миозиновых нитей.

Возможность саркомера сократиться и развить усилие в большой степени зависит от начальных условий. Если саркомер изначально растянут (его длина 3,65 мкм), то мостики не перекрываются с актиновыми нитями и при стимуляции такого элемента усилие не формируется (стрелка 1 на рис. 7.4, а и фрагмент 1 на рис. 7.4, б). Если саркомер находится в рабочем начальном состоянии (размер саркомера 2,2 мкм), то при стимуляции он разовьет максимальную силу (стрелка 2, рис. 7.4, а и фрагмент 2, рис. 7.4, б). Если начальный размер саркомера слишком короток, генерация усилия уменьшается (стрелка и фрагмент 5).

§ 26. Биомеханика мышцы

Мышцы можно представить как сплошную среду, то есть среду, состоящую из большого числа элементов, взаимодействующих между собой без соударений и находящихся в поле внешних сил. Мышца одновременно обладает свойством упругости и вязкости, то есть является вязко-упругой средой. Для такой среды предполагаются справедливыми законы классической механики.

Фундаментальными понятиями механики сплошных сред являются деформация, напряжение, упругость, вязкость, а также энергия и температура.

а). *Упругость* – свойство тел менять размеры и форму под действием сил и самопроизвольно восстанавливать их при прекращении внешних

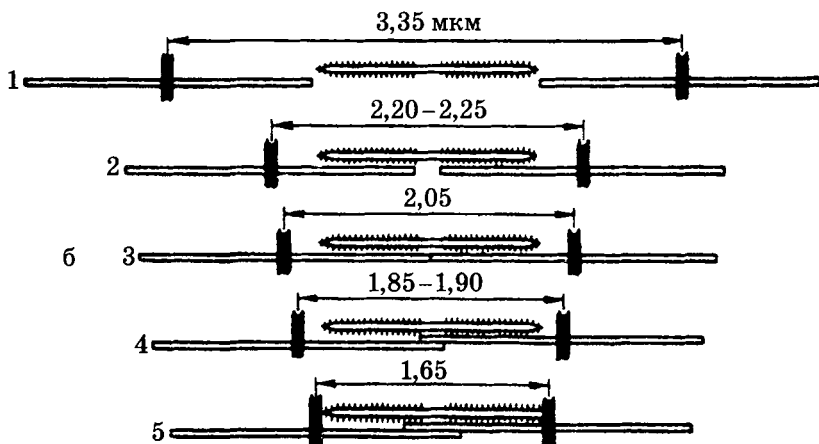
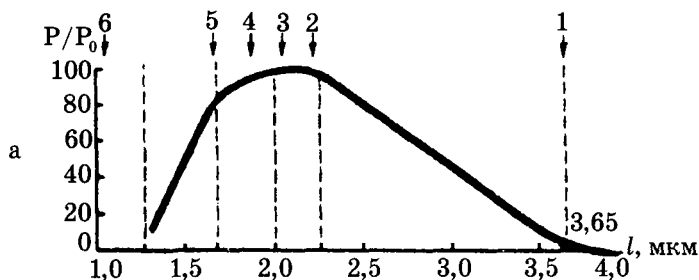


Рис. 7.4. Зависимость максимального значения силы P , развиваемой при изометрическом сокращении, от начальной длины саркомера l (а) и степени перекрытия актиновых и миозиновых нитей (б)

воздействий. Упругость тел обусловлена силами взаимодействия его атомов и молекул. При снятии внешнего воздействия тело самопроизвольно возвращается в исходное состояние.

б). *Вязкость* – внутреннее трение среды.

в). *Вязкоупругость* – это свойство материалов твердых тел сочетать упругость и вязкость.

г). *Деформация* – относительное изменение длин:

$$\varepsilon = \frac{\Delta l}{l},$$

где l – начальная длина, Δl – значение удлинения, Δl может менять знак.

д). *Напряжение механическое* σ – мера внутренних сил, возникающих при деформации материала. Для однородного стержня:

$$\sigma = \frac{F}{S},$$

где S – площадь сечения, F – сила, приложенная к стержню.

Упругая деформация возникает и исчезает одновременно с нагрузкой и не сопровождается рассеянием энергии. Для упругой деформации справедлив закон Гука:

$$\sigma_y = \epsilon E,$$

где E – модуль Юнга, определяемый природой вещества.

При растяжении различных материалов, в общем случае, $E = f(\epsilon)$. При малых растяжениях считают $E = \text{const}$. В табл. 7.1 приведены значения E для различных материалов.

Таблица 7.1. Значения модуля Юнга для различных материалов

Материал	Модуль Юнга (Па)
Эластин	$6 \cdot 10^5$
Коллаген	10^9
Кость	10^{10}
Резина	10^6
Дуб	10^{10}
Сталь	$2 \cdot 10^{10}$

Эластин – упругий белок позвоночных, находится, в основном, в стенках артерий. Коллаген – волокнистый белок. В мышцах 20 % всех белков – коллаген. Находится также в сухожилиях, хрящах, кости.

В случае вязкой среды напряжение σ_v определяется скоростью деформации $d\epsilon / dt$:

$$\sigma_v = \eta \frac{d\epsilon}{dt},$$

где η – коэффициент вязкости среды.

Для вязкоупругой деформации характерна явная зависимость ϵ от процесса нагружения во времени, причем при снятии нагрузки деформация с течением некоторого времени самопроизвольно стремится к нулю.

Пассивные механические свойства вязкоупругой среды можно моделировать сочетанием упругих и вязких элементов.

Вязкость моделируется (изображается) демпфером η , а упругость пружиной E .

Мышца не является ни чисто упругим, ни чисто вязким элементом. Мышца – вязкоупругий элемент.

Пассивное растяжение. На основании расчетных и экспериментальных данных показано, что наиболее простой моделью, дающей достаточно хорошее приближение к механическим свойствам мышцы, является трехкомпонентная модель Хилла (рис. 7.5).

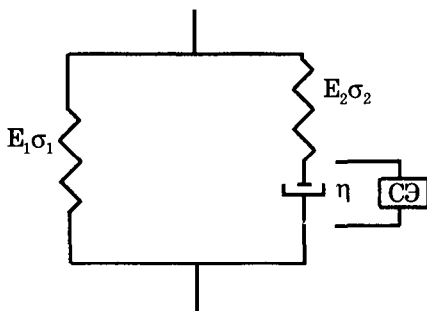


Рис. 7.5. Трехкомпонентная модель мышцы
(СЭ – сократительный элемент)

Для установления характерной зависимости деформации мышцы во времени при приложении к ней мгновенного воздействия упростим модель (рис. 7.5). Допустим, что элемент E_2 отсутствует ($\sigma_2 = 0$). Тогда для вязкоупругой среды напряжение σ в системе будет определяться упругой σ_y и вязкой σ_v составляющими:

$$\sigma = \sigma_y + \sigma_v,$$

$$\sigma = E\varepsilon + \eta \frac{d\varepsilon}{dt}.$$

Найдем зависимость $\varepsilon(t)$, решая дифференциальное уравнение и считая, что в начальный момент времени $t = 0$ деформация $\varepsilon = 0$.

В результате получим:

$$\varepsilon(t) = \frac{\sigma}{E} \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau}}\right) \quad (7.1)$$

где величина $\tau = \eta / E$ называется временем запаздывания.

Скорость нарастания деформации максимальна при $t = 0$:

$$\left(\frac{d\varepsilon}{dt}\right)_{\max} = \frac{\sigma}{\eta}.$$

Отсюда следует, что чем больше величина вязкой компоненты η , тем меньше угол наклона кривой $\varepsilon(t)$.

Деформация $\varepsilon(t)$ растет с убывающей скоростью и асимптотически приближается к стационарному значению $\varepsilon_{\text{ст}}$:

$$\varepsilon_{\text{ст}} = \frac{\sigma}{E}.$$

Таким образом, зависимость (7.1) достаточно хорошо описывает процесс нарастания деформации $\varepsilon(t)$, полученный в эксперименте.

В терминах механической модели (рис. 7.5) и модели скользящих нитей (рис. 7.3) параллельный упругий элемент E_1 определяет механические свойства внешних мембран клеток (сарколеммы) и внутренних структур – Т-системы и саркоплазматического ретикулула.

Последовательный элемент E_2 определяет упругость актин-миозинового комплекса, обусловленную, прежде всего, местами прикрепления актина к Z-дискам и местами соединения мостиков с активными центрами тонких нитей.

Вязкий элемент η обусловлен скольжением нитей актина относительно миозина. Эта компонента резко возрастает при пассивном режиме мышцы, так как в этом случае мостики разомкнуты. Это проявляется в возможности сильного растяжения пассивной мышцы даже при незначительных нагрузках.

Важно, что уже в этой модели было показано существование вязкой компоненты в мышце, но физическая природа ее осталась не ясной.

Активное сокращение мышцы. Для исследования характеристик сокращающихся мышц используют два искусственных режима:

1. Изометрический режим, при котором длина мышцы $l = \text{const}$, а регистрируется развиваемая сила $F(t)$.

2. Изотонический режим, при котором мышца поднимает постоянный груз $P = \text{const}$, а регистрируется изменение ее длины во времени $\Delta l(t)$.

При изометрическом режиме с помощью фиксатора (рис. 7.6, а) предварительно устанавливают длину мышцы l . После установки длины на электроды Э подается электрический сти-

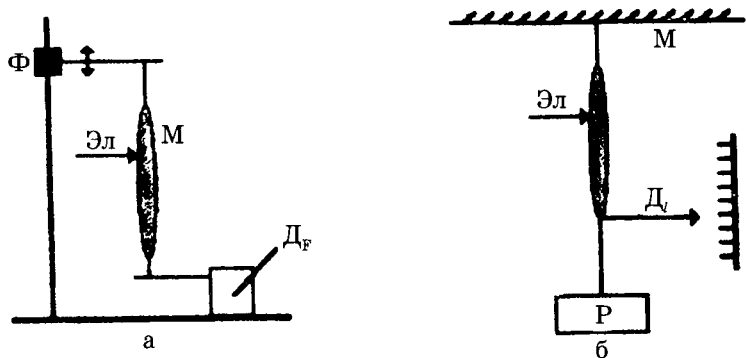


Рис. 7.6. Схемы опытных установок для реализации в эксперименте изометрического (а) и изотонического (б) режимов (D_F – датчик силы, D – датчик изменения длины, M – мышца, Эл – электроды стимуляции, P – нагрузка, Φ – фиксатор длины)

мул и с помощью датчика регистрируется функция $F(t)$. Вид функции $F(t)$ в изометрическом режиме для двух различных длин представлен на рис. 7.7, а.

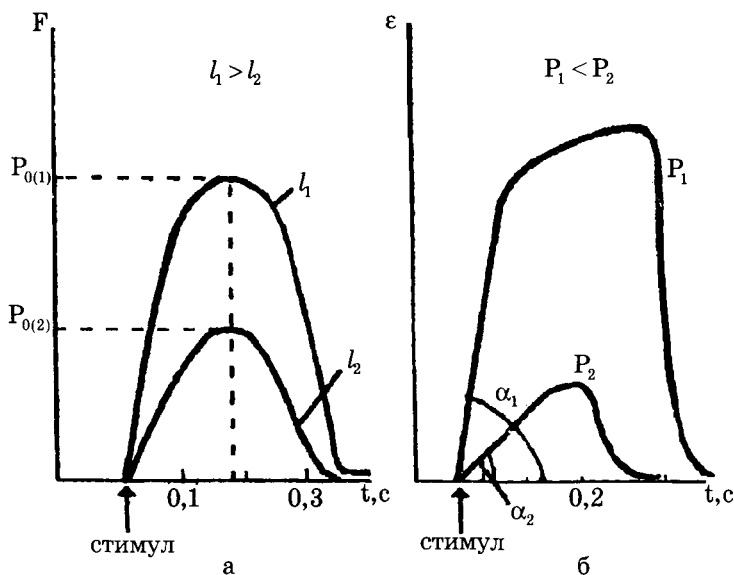


Рис. 7.7. Временная зависимость одиночного сокращения при: а – изометрическом и б – изотоническом режимах сокращения мышцы; l – длина мышцы

Максимальная сила P_0 , которую может развивать мышца, зависит от ее начальной длины и области перекрытия актиновых и миозиновых нитей, в которой могут замыкаться мостики: при начальной длине саркомера 2,2 мкм в сокращении участвуют все мостики (см. рис. 7.4).

Поэтому максимальная сила генерируется тогда, когда мышца предварительно растянута на установке (рис. 7.6, а) так, чтобы длины ее саркомеров были близки к 2,2 мкм. На рис. 7.7, а это соответствует начальным длинам двух мышц l_1 и l_2 . Но так как количество мостиков в мышце l_1 больше, чем в l_2 ($l_1 > l_2$), то сила, генерируемая l_1 больше.

При изотоническом режиме к незакрепленному концу мышцы подвешивают груз P (рис. 7.6, б). После этого подается стимул и регистрируется изменение длины мышцы во времени: $\Delta l(t)$. Вид этой функции в изотоническом режиме для двух различных нагрузок показан на рис. 7.7, б.

Как следует из рис. 7.7, б, чем больше груз P , тем меньше укорочение мышцы и короче время удержания груза. При некоторой нагрузке $P = P_0$ мышца совсем перестает поднимать груз; это значение P_0 и будет максимальной силой изометрического сокращения для данной мышцы (рис. 7.7, а).

Здесь важно отметить, что при увеличении нагрузки угол наклона восходящей части кривой изотонического сокращения уменьшается (рис. 7.7, б): $\alpha_2 < \alpha_1$. Другими словами, скорость укорочения с ростом нагрузки падает. Этот феномен будет обсужден в § 27, 28.

§ 27. Уравнение Хилла. Мощность одиночного сокращения

Зависимость скорости укорочения от нагрузки P является важнейшей при изучении работы мышцы, так как позволяет выявить закономерности мышечного сокращения и его энергетики. Она была подробно изучена при разных режимах сокращения Хиллом и представлена на рис. 7.8.

Им же было предложено эмпирическое выражение, описывающее эту кривую:

$$V(P) = \frac{b(P_0 - P)}{P + a}. \quad (7.2)$$

Это выражение называется **уравнением Хилла** и является основным характеристическим уравнением механики мышеч-

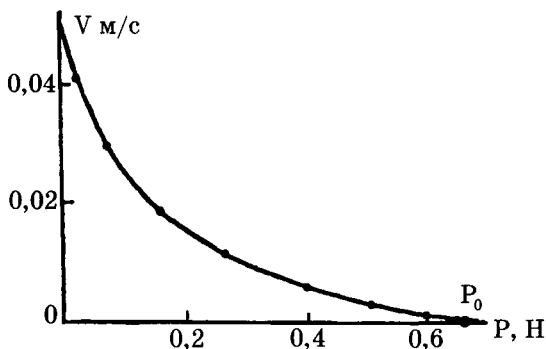


Рис. 7.8. Зависимость скорости одиночного сокращения мышцы от нагрузки

ного сокращения. P_0 – максимальное изометрическое напряжение, развиваемое мышцей, или максимальный груз, удерживаемый мышцей без ее удлинения; b – константа, имеющая размерность скорости, a – константа, имеющая размерность силы.

Из уравнения (7.2) следует, что максимальная скорость развивается при $P = 0$:

$$V_{\max} = P_0 \frac{b}{a}.$$

При $P = P_0$ получаем $V = 0$, то есть укорочение не происходит.

Работа A , производимая мышцей при одиночном укорочении на величину Δl равна:

$$A = P\Delta l.$$

Эта зависимость, очевидно, нелинейная, так как $V = f(P)$. Но на ранней фазе сокращения можно пренебречь этой нелинейностью и считать $V = \text{const}$. Тогда

$$\Delta l = V\Delta t,$$

а развиваемая мышцей мощность $W = \frac{dA}{dt}$ имеет вид:

$$W = PV. \quad (7.3)$$

Подставляя (7.2) в (7.3), получим зависимость мощности от развиваемой силы P :

$$W(P) = PV = \frac{b(P_0 - P)}{P + a} P.$$

Функция $W(P)$ имеет колоколообразную форму и представлена на рис. 7.9.

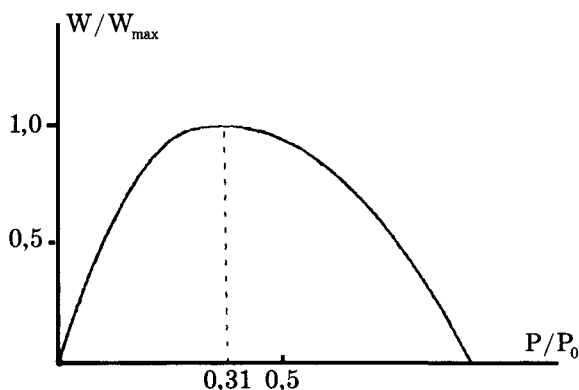


Рис. 7.9. Зависимость мощности мышцы от нагрузки

Эта кривая, полученная из уравнения Хилла, хорошо согласуется с результатами опытов. Мощность равна нулю при $P = P_0$ и $P = 0$ и достигает максимального значения при оптимальной величине нагрузки P_{opt} :

$$P_{opt} = \sqrt{a(P_0 + a)} - a,$$

то есть когда $P = 0,31 P_0$.

Эффективность работы мышцы при сокращении может быть определена как отношение совершенной работы к затраченной энергии ΔE :

$$\xi_m = \frac{A}{\Delta E}.$$

Развитие наибольшей мощности и эффективности сокращения достигается при усилиях 0,3 – 0,4 от максимальной изометрической нагрузки P_0 для данной мышцы. Это используют, например, спортсмены-велогонщики: при переходе с равнины на горный участок нагрузка на мышцы возрастает и спортсмен переключает скорость на низшую передачу, тем самым уменьшая P , приближая ее к P_{opt} .

Практически эффективность может достигать значений 40 – 60 % для разных типов мышц. Самая высокая эффективность наблюдается у мышц черепахи, достигающая 75 – 80 %.

§ 28. Моделирование мышечного сокращения

Уравнение (7.2) было получено при обобщении большого количества опытных данных. Вид этого уравнения указывает на существование в мышце внутреннего вязкого (зависящего от скорости) трения, препятствующего ее укорочению. Однако природа этого, как и физический смысл констант a и b , оставались не ясными. Объяснения этих и ряда других явлений были даны в математической модели сокращения мышцы, предложенной В.Дещеревским, на модели скользящих нитей (см. § 25).

Предполагается, что сила сокращения волокна равна сумме сил, генерируемых мостиками в слое, равном половине саркомера, так как саркомеры по толщине волокна включены параллельно. Скорость изменения длины волокна V_B :

$$V_B = 2NV^*,$$

где N – число саркомеров в волокне, V^* – относительная скорость скольжения нитей. При скольжении нитей мостик может находиться в одном из трех возможных состояний: разомкнутое, замкнутое тянущее – когда головка генерирует силу $+f$, направленную к центру саркомера, и замкнутое тормозящее – когда актиновая нить прошла координату центра прикрепления головки и прикрепленный мостик создает отрицательную по направлению силу $-f$, после чего он размыкается.

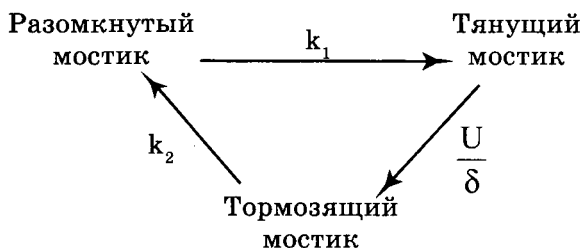


Рис. 7.10. Кинетическая схема переходов мостика между различными состояниями (k_1 – константа скорости замыкания свободного мостика, δ – длина зоны, в которой мостик развивает тянущую силу, U – скорость скольжения нитей, тогда U/δ – константа перехода мостика в тормозящее состояние; k_2 – константа скорости распада тормозящих мостиков).

Переходы из одного состояния в другое, представленные на рис. 7.10, определяются соответствующими константами скоростей. Полный цикл мостика сопровождается распадом молекул АТФ.

Для общего числа тянущих (x) и тормозящих (z) мостиков развиваемая саркомером сила F :

$$F = xf - zf.$$

Очевидно, что первое слагаемое – это сила, генерируемая замкнутыми, а второе – тормозящими мостиками. Тогда система кинетических дифференциальных уравнений для состояний мостиков может быть записана в виде:

$$\frac{dx}{dt} = k_1[a(l) - x - z] - \frac{U}{\delta}x, \quad (7.4, a)$$

$$\frac{dz}{dt} = \frac{U}{\delta}x - k_2z, \quad (7.4, б)$$

$$\frac{dU}{dt} = \frac{1}{2NM} \cdot [f(x - z) - P], \quad (7.4, в)$$

где $a(l)$ – число мостиков, способных замыкаться при длине 0,5 саркомера в слое волокна толщиной l , M – масса нагрузки, P – сила, развиваемая волокном.

Смысл кинетических уравнений (7.4, а, б, в) достаточно ясен. Например, в уравнении (7.4, а) левая часть – скорость изменения количества тянущих мостиков. В правой части первое слагаемое $a(l)$ – общее число мостиков минус количество тянущих x и тормозящих z мостиков, то есть в квадратных скобках – количество оставшихся разомкнутых мостиков. Умножая это количество на константу k_1 , получаем скорость увеличения количества тянущих мостиков (верхняя стрелка на рис. 7.10); второе слагаемое – скорость уменьшения количества тянущих мостиков за счет их перехода в тормозящее состояние (правая стрелка рис. 7.10). Разность между скоростями роста и убывания количества тянущих мостиков дает искомую скорость изменения их количества. Уравнения (7.4, б) и (7.4, в) записываются аналогично.

При изотоническом сокращении с постоянной скоростью в области с постоянным числом мостиком (состояние б на рис. 7.3)

$a(l) = a_0$ – максимальному числу мостиков, которые могут участвовать в сокращении.

В этом случае значения величин x , z и U не меняются во времени, то есть система находится в стационарном состоянии:

$$\frac{dx}{dt} = 0, \quad \frac{dz}{dt} = 0, \quad \frac{dU}{dt} = 0. \quad (7.5)$$

Тогда из системы уравнений (7.4 а, б, в) и условия стационарности (7.5) получаем:

$$x_{\text{ст}} = \frac{k_1(fa_0 + P) + k_2P}{f(2k_1 + k_2)}, \quad (7.6, a)$$

$$z_{\text{ст}} = \frac{k_1(fa_0 - P)}{f(2k_1 + k_2)}, \quad (7.6, б)$$

$$U_{\text{ст}} = \frac{k_1}{k_1 + k_2} \cdot \frac{k_2\delta(fa_0 - P)}{P + \left[\frac{k_1}{k_1 + k_2} \cdot fa_0 \right]}. \quad (7.6, в)$$

Выражение для стационарной скорости укорочения (7.6в) совпадает с уравнением Хилла (7.2). При этом:

$$P_0 = fa_0, \quad a = \frac{k_1}{k_1 + k_2} P_0, \quad b = \frac{k_1 k_2 \delta}{k_1 + k_2}. \quad (7.7)$$

То есть, если выражения (7.7) подставить в уравнение (7.6, в) для скорости $U_{\text{ст}}$, то получается уравнение (7.2).

Таким образом, кинетическая модель Децерековского позволила объяснить феноменологическое уравнение Хилла, смысл констант a и b , входящих в него, смысл величины максимальной силы P_0 изометрического сокращения. Кроме того, показано, что внутренняя вязкая компонента мышцы определяется силой, развиваемой тормозящими мостиками, число которых растет с увеличением скорости сокращения мышцы (7.7).

Исходя из данных электронной микроскопии, рентгеноструктурного анализа и предложенной модели, было рассчитано, что на одну нить актина приходится усилие $3 \cdot 10^{-10}$ Н при максимальной изометрической нагрузке $P_0 = 30$ Н / см². Считая, что в каждой структурной единице находится 1 мо-

лекула миозина и за каждый цикл замыкание-размыкание расщепляется 1 молекула АТФ, энергия которой используется на 50 %, получены следующие характеристики единичного элемента: $f = 3 \cdot 10^{-12}$ Н, $\delta = 10^{-8}$ м, $m = 10$ нм, энергия сокращения $E = 6 \cdot 10^{-20}$ Дж, время замыкания 1 мс. Таким образом сила, генерируемая единичным элементом, лишь в 3 раза превышает силу тяготения двух масс 1 г на расстоянии 1 мм, равную 10^{-12} Н. Целая же мышца может развивать силу до 10^4 Н (до 1 тонны), то есть на 16 порядков больше!

§ 29. Электромеханическое сопряжение в мышцах

Электромеханическое сопряжение – это цикл последовательных процессов, начинающийся с возникновения потенциала действия ПД на сарколемме (клеточной мембране) и заканчивающийся сократительным ответом мышцы.

Нарушение последовательности процессов сопряжения может приводить к патологиям и даже к летальному исходу. Основные этапы этого процесса можно проследить по схеме рис. 7.11.

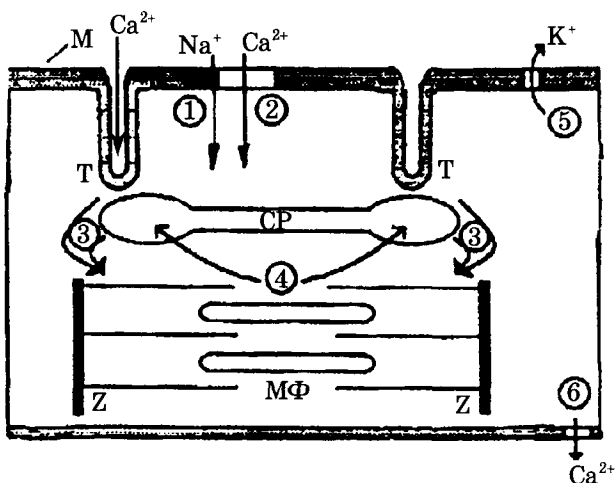


Рис. 7.11. Схема электромеханического сопряжения в кардиомиоците (М – клеточная мембрана-сарколемма, СР – саркоплазматический ретикулум, МФ – миофибрилла, Z – z-диски, Т – Т-система поперечных трубочек); 1 – поступления Na^+ и 2 – поступления Ca^{2+} в клетку при возбуждении мембраны, 3 – “кальциевый залп”, 4 – активный транспорт Ca^{2+} в СР, 5 – выход из клетки K^+ , вызывающий реполяризацию мембраны, 6 – активный транспорт Ca^{2+} из клетки

Процесс сокращения кардиомиоцита происходит следующим образом (номера пунктов в тексте соответствуют номерам процессов в схеме электромеханического сопряжения на рис. 7.11):

1 – при подаче на клетку стимулирующего импульса открываются быстрые (время активации 2 мс) натриевые каналы, ионы Na^+ входят в клетку, вызывая деполяризацию мембраны;

2 – в результате деполяризации плазматической мембраны в ней и в Т-трубочках открываются потенциал-зависимые медленные кальциевые каналы (время жизни 200 мс), и ионы Ca^{2+} поступают из внеклеточной среды, где их концентрация $\approx 2 \cdot 10^{-3}$ моль / л, внутрь клетки (внутриклеточная концентрация $\text{Ca}^{2+} \approx 10^{-7}$ моль / л);

3 – кальций, поступающий в клетку, активирует мембрану СР, являющегося внутриклеточным депо ионов Ca^{2+} (в СР их концентрация достигает $\approx 10^{-3}$ моль / л), и высвобождает кальций из пузырьков СР, в результате чего возникает так называемый “кальциевый залп”. Ионы Ca^{2+} из СР поступают на актин-миозиновый комплекс МФ, открывают активные центры актиновых цепей, вызывая замыкание мостиков и дальнейшее развитие силы и укорочения саркомера;

4 – по окончании процесса сокращения миофибрилл ионы Ca^{2+} с помощью кальциевых насосов, находящихся в мембране СР, активно заканчиваются внутрь саркоплазматического ретикулума;

5 – процесс электромеханического сопряжения заканчивается тем, что K^+ пассивно выходит из клетки, вызывая реполяризацию мембраны;

6 – ионы Ca^{2+} активно выводятся во внеклеточную среду с помощью кальциевых насосов сарколеммы (см. также рис. 4.4).

Таким образом, в кардиомиоците электромеханическое сопряжение идет в две ступени: вначале небольшой входящий поток кальция активирует мембраны СР, способствуя большому выбросу кальция из внутриклеточного депо, а затем в результате этого выброса происходит сокращение саркомера. Описанный выше двухступенчатый процесс сопряжения доказан экспериментально. Опыты показали, что: а) отсутствие потока кальция извне клетки j_{Ca} прекращает сокращение саркомеров, б) в условиях постоянства количества кальция, высвобождаемого из СР, изменение амплитуды потока кальция приводит к хорошо коррелирующему изменению силы сокращения. Поток ионов Ca^{2+} внутрь клетки выполняет таким образом две функции: формирует длительное (200 мс) плато потенциала действия кардиомиоцита (см. § 15) и участвует в процессе электромеханического сопряжения.

Следует отметить, что не во всех мышечных клетках организма процесс сопряжения происходит, как в кардиомиоците. Так, в скелетных мышцах теплокровных потенциал действия короткий (2 – 3 мс) и медленный поток ионов кальция в них отсутствует. В этих клетках сильно развита Т-система поперечных трубочек, подходящих непосредственно к саркомерам близко к z-дискам (см. рис. 7.11). Изменения мембранного потенциала во время деполяризации через Т-систему передается в таких клетках непосредственно на мембрану СР, вызывая залповое высвобождение ионов Ca^{2+} и дальнейшую активацию сокращения (3, 4, 5).

Временной ход описанных процессов показан на рис. 7.12.

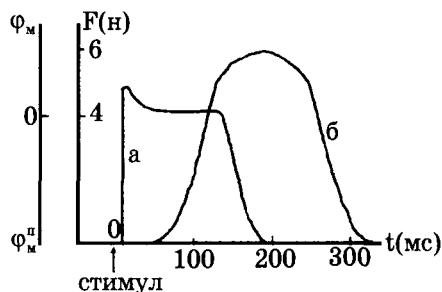


Рис. 7.12. Временное соотношение между потенциалом действия кардиомиоцита (а) и одиночным сокращением (б) в этих клетках.

Ордината слева – мембранный потенциал, справа – сила.

Φ_m^p – потенциал покоя

Общим для любых мышечных клеток является процесс освобождения ионов Ca^{2+} и внутриклеточных депо – саркоплазматического ретикулума и дальнейшая активация сокращения. Ход кальциевого выброса из СР экспериментально наблюдается с помощью люминесцирующего в присутствии ионов Ca^{2+} белка экворина, который был выделен из светящихся медуз.

Задержка начала развития сокращения в скелетных мышцах составляет 20 мс, а в сердечной – несколько больше (до 100 мс).

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ, ЗАДАЧИ, ЗАДАНИЯ

1. Почему при различных начальных длинах мышцы изометрическое сокращение имеет различную форму зависимости $F(t)$?

2. Можно ли по кривой зависимости $V(P)$ Хилла (рис. 7.8) определить, какой максимальный груз может удерживать мышца?

3. Увеличивается ли эффективность сокращения мышцы с увеличением генерации тепла этой мышцей?

4. В чем состоят отличия электромеханического сопряжения в кардиомиоците и в скелетной мышце?

ТИПОВЫЕ ТЕСТЫ ТЕКУЩЕГО КОНТРОЛЯ

1. При мышечном сокращении:

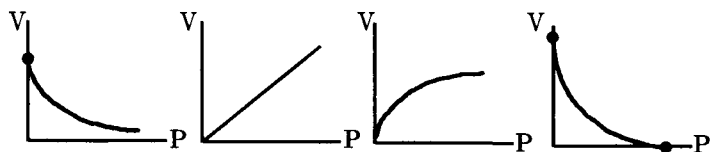
- а. нити актина скользят внутрь саркомера вдоль миозина
- б. миозин сжимается подобно пружине
- в. мостики прикрепляются к активным центрам актина
- г. мостики размыкаются

1. ав 2. бг 3. бв 4. аг

2. Сила сокращения, генерируемая мышцей, определяется:

- 1. длиной активной нити
- 2. изменением силы, генерируемой одним мостиком
- 3. количеством одновременно замкнутых мостиков
- 4. упругостью миозиновой нити

3. Зависимость скорости v одиночного сокращения мышцы от нагрузки P имеет вид:



4. Электромеханическое сопряжение определяется следующей цепью событий:

- а. выброс ионов Ca^{2+} на миофибриллы
- б. возбуждение клеточной мембраны
- в. активный транспорт ионов Ca^{2+} внутрь саркоплазматического ретикулума
- г. замыкание мостиков на активные центры актина
- д. скольжение актина внутрь саркомера

1. б→а→г→д 2. в→а→б→д 3. д→г→в→д

РАЗДЕЛ III. БИОФИЗИКА СЛОЖНЫХ СИСТЕМ

ГЛАВА 8. МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОФИЗИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Моделирование – один из основных методов биофизики. Он используется на всех уровнях изучения живых систем, начиная от молекулярной биофизики, биофизики мембран, биофизики клетки и органов и кончая биофизикой сложных систем.

Разнообразие процессов в живом организме настолько велико, что невозможно получить полное и детальное представление о поведении столь сложной системы. Поэтому исследователь, разрабатывая новые методы лечения, диагностики, фармации, применяет метод моделирования, то есть заменяет некоторый объект (процесс, явление) вследствие его сложности моделью, то есть объектом, подобным ему, но осознанно упрощенным. Практически в каждой теме курса биофизики рассматриваются разнообразные модели, например, жидкостно-мозаичная модель мембраны, модель формирования потенциала действия (модель Ходжкина–Хаксли), модель скользящих нитей при описании сокращения мышцы, модель кровеносной системы (модель Франка) и целый ряд других.

§ 30. Основные этапы моделирования

При изучении сложных систем исследуемый объект может быть заменен другим, более простым, но сохраняющим основные, наиболее существенные для данного исследования свойства. Такой более простой объект исследования называется моделью. Модель – это всегда некое упрощение объекта исследования и в смысле его структуры, и по сложности внутренних и внешних связей, но обязательно отражающее те основные свойства, которые интересуют исследователя.

Моделирование – это метод, при котором производится замена изучения некоторого сложного объекта (процесса, явления) исследованием его модели.

На идее моделирования по существу базируется любой метод научного исследования как теоретический, так и экспериментальный.

Основные этапы моделирования можно свести к следующим:

1. *Первичный сбор информации.* Исследователь должен получить как можно больше информации о разнообразных характеристиках реального объекта: его свойствах, происходящих в нем процессах, закономерностях поведения при различных внешних условиях.

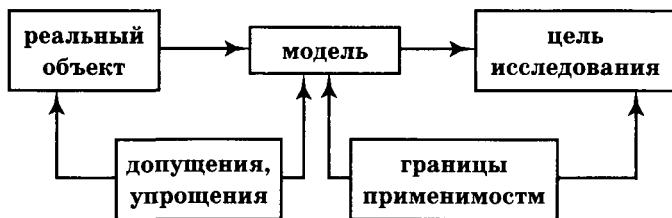
2. *Постановка задачи.* Формулируется цель исследования, основные его задачи, определяется, какие новые знания в результате проведенного исследования хочет получить исследователь. Этот этап часто является одним из наиболее важных и трудоемких.

3. *Обоснование основных допущений.* Другими словами, упрощается реальный объект, выделяются из характеристик (п. 1) не существенные для целей исследования, которыми можно пренебречь.

4. *Создание модели, ее исследование.*

5. *Проверка адекватности модели* реальному объекту. Указание границ применимости модели.

Таким образом, модель как бы согласовывает реальный объект с целью исследования: с одной стороны, упрощает объект, давая возможность провести исследование, но с другой – сохраняет то главное, что интересует исследователя.



В биофизике, биологии и медицине часто применяют физические, биологические, математические модели. Также распространено аналоговое моделирование. Будем классифицировать модели следующим образом.

Физическая модель имеет физическую природу, часто ту же, что и исследуемый объект. Например, течение крови по сосудам моделируется движением жидкости по трубам (жестким

или эластичным). При моделировании электрических процессов в сердце его рассматривают как электрический токовый диполь. Для изучения процессов проницаемости ионов через биологические мембраны реальная мембрана заменяется искусственной (например, липосомой). Липосома – физическая модель биологической мембраны. Физические устройства, временно заменяющие органы живого организма, также можно отнести к физическим моделям: искусственная почка – модель почки, кардиостимулятор – модель процессов в синусовом узле сердца, аппарат искусственного дыхания – модель легких.

Биологические модели представляют собой биологические объекты, удобные для экспериментальных исследований, на которых изучаются свойства, закономерности биофизических процессов в реальных сложных объектах. Например, закономерности возникновения и распространения потенциала действия в нервных волокнах были изучены только после нахождения такой удачной биологической модели, как гигантский аксон кальмара. Опыт Уссинга, доказывающий существование активного транспорта, был проведен на биологической модели – коже лягушки, которая моделировала свойство биологической мембраны осуществлять активный транспорт. Закономерности сократимости миокарда устанавливают на основе модельных экспериментов на папиллярной мышце.

Математические модели – описание процессов в реальном объекте с помощью математических уравнений, как правило, дифференциальных. Для реализации математических моделей в настоящее время широко используются компьютеры. С помощью ЭВМ проводят так называемые “машинные эксперименты”, при исследовании патологических процессов в кардиологии, развития эпидемий и т.д. При этом можно легко изменять масштаб по времени: ускорить или замедлить течение процесса, рассмотреть процесс в стационарном режиме, как это предложено в модели сокращения мышцы (модель Дещеревского), и по пространству. Например, ввести локальную пространственную неоднородность параметров, изменить конфигурацию зоны патологии. Изменяя коэффициенты или вводя новые члены в дифференциальные уравнения, можно учитывать те или иные свойства моделируемого объекта или теоретически создавать объекты с новыми свойствами, так, например, получать лекарственные препараты более эффективного действия. С помощью ЭВМ можно решать сложные уравнения и прогнозировать поведение системы: течение заболевания, эффективность лечения, действия фармацевтического препарата и т.д.

Если процессы в модели имеют другую физическую природу, чем оригинал, но описываются таким же математическим аппаратом (как правило, одинаковыми дифференциальными уравнениями), то такая модель называется аналоговой. Обычно в виде аналоговой модели используются электрические. Например, аналоговой моделью сосудистой системы является электрическая цепь из сопротивлений, емкостей и индуктивностей.

Основные требования, которым должна отвечать модель.

1. Адекватность – соответствие модели объекту, то есть модель должна с заданной степенью точности воспроизводить закономерности изучаемых явлений. Анализ адекватности должен проводиться и при выборе модели, и при сравнении результатов моделирования с поведением объекта.

2. Должны быть установлены границы применимости модели, то есть четко заданы условия, при которых выбранная модель адекватна изучаемому объекту, поскольку ни одна модель не дает исчерпывающего описания объекта. Границы применимости определяются теми допущениями, которые делаются при составлении модели. Как правило, чем больше допущений, тем уже границы применимости. Так например, липосома является адекватной моделью биологической мембраны, если изучается проницаемость липидного бислоя мембран для различных веществ (§5 и §6). Если же цель исследования – электрогенез в клетках, то в этом случае липосома не адекватная модель, границы ее применимости не удовлетворяют целям исследования.

Уравнение Нернста (§ 10) удовлетворительно описывает мембранную разность потенциалов для клетки, находящейся в покое, то есть в равновесном состоянии, тем самым являясь адекватной математической моделью системы в данном состоянии. Если же рассмотреть фазу деполяризации потенциала действия, когда состояние системы далеко от равновесного и идет поток ионов в клетку, это уравнение становится не адекватным данному процессу. Адекватной математической моделью процесса формирования потенциала действия в аксоне кальмара является модель Ходжкина–Хаксли .

Результатом моделирования является получение новых данных о протекании изучаемого процесса, его свойствах. Результат моделирования, как правило, не дает исчерпывающих сведений об изучаемом объекте, но углубляет наши знания о нем, позволяет проводить дальнейшие более сложные исследования. Так, например, в уравнении трехкомпонентной модели Хилла было показано существование вязкой компоненты при сокра-

щении мышцы (§ 26 и § 27). В дальнейшем модель Децеревского (§ 28) объяснила физический смысл констант уравнения Хилла.

В медико-биологических исследованиях применяется в ряде случаев метод “черного ящика”. При этом изучаются только входные и выходные параметры исследуемой системы, без учета его внутренней структуры и внутренних процессов. В этом случае изучаются зависимости выходных параметров от входных, так называемые передаточные функции. Примером может служить используемый в нейрокибернетике “формальный нейрон”.

В биологии и медицине важное значение имеют модели роста численности и фармакокинетическая модель.

§ 31. Математические модели роста численности популяции

Основоположником математических популяционных моделей принято считать Т. Мальтуса, работавшего в конце 18-го века. Закон Мальтуса, определяющий экспоненциальный рост популяции, имеет смысл лишь на ограниченных временных интервалах. Модели, предложенные в дальнейшем, стали описывать часто наблюдаемую в природе стабилизацию численности популяции, например, за счет внутривидовой конкуренции (модель Ферхюльста). Следующим крупным шагом считается моделирование взаимодействия двух и более видов, начатое в 20-х годах нашего столетия работами А. Лоттки и В. Вольтерра.

Все процессы в сообществах живых объектов происходят во времени и в пространстве. В ряде случаев можно считать, что во всех частях рассматриваемого объема процессы синхронны. В этом случае простейшие точечные модели описываются системой дифференциальных уравнений:

$$\frac{dx_i}{dt} = F(x_1, x_2, \dots, x_n) \quad (i = 1, 2, \dots, n),$$

где x_i – численность i -й популяции (кинетические уравнения).

Величины $F(x_1, x_2, \dots, x_n)$ – нелинейные функции. Как правило, они состоят из нескольких слагаемых. Положительные члены описывают прибыль компонента, отрицательные – его убыль.

Рассмотрим три математические модели, позволяющие найти зависимость изменения численности популяции от времени для различных условий функционирования системы.

I. Модель естественного роста численности популяции (модель Мальтуса)

Создание модели проведем по вышеописанной схеме.

Реальная система: имеется некоторая популяция одного вида (микроорганизмы, зайцы и т.п.), в которой происходят жизненные процессы во всем их многообразии.

Постановка задачи. Найти законы изменения численности популяции во времени.

Основные допущения.

1. Существуют только процессы размножения и естественной гибели, скорости которых пропорциональны численности особей в данный момент времени.

2. Не учитываем биохимические, физиологические процессы.

3. Нет борьбы между особями за место обитания, за пищу (бесконечно большое пространство и количество пищи).

4. Рассматриваем только одну популяцию, нет хищников.

Модель.

Введем величины:

x – численность популяции в момент t ;

R – скорость размножения, γ – коэффициент размножения;

S – скорость естественной гибели, σ – коэффициент естественной гибели;

$\frac{dx}{dt}$ – скорость изменения численности популяции, ϵ – коэффициент роста.

фициент роста.

Тогда $R = \gamma x$, $S = -\sigma x$.

Составим дифференциальное уравнение баланса. Изменение численности особей в единицу времени определяется количеством рожденных за это время и умерших:

$$\frac{dx}{dt} = (\gamma - \sigma)x,$$

или

$$\frac{dx}{dt} = \epsilon x, \quad (8.1)$$

Начальное условие: при $t = 0$ численность особей $x = x_0$.

Решим уравнение:

$$\int_{x_0}^x \frac{dx}{x} = \int_0^t \epsilon dt, \quad \ln \frac{x}{x_0} = \epsilon t,$$

отсюда

$$x = x_0 \cdot e^{\hat{\epsilon} t} \quad (8.2)$$

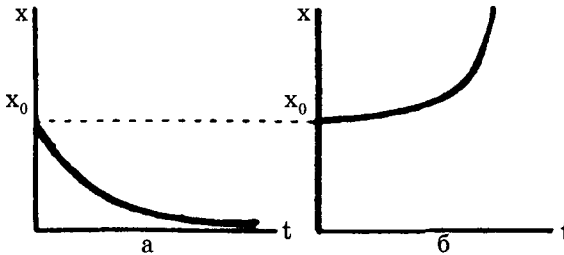


Рис. 8.1. Изменение численности популяции в отсутствие конкуренции между особями при $\epsilon < 0$ (а) и при $\epsilon > 0$ (б)

Анализ решения.

а) $\epsilon < 0$ (при $\sigma > \gamma$), то есть скорость гибели больше скорости размножения. Численность особей со временем упадет до нуля (рис. 8.1а);

б) $\epsilon > 0$ (при $\gamma > \sigma$), то есть скорость размножения больше скорости гибели. Численность особей неограниченно растет со временем (рис. 8.1б);

в) $\epsilon = 0$ (при $\gamma = \sigma$), то есть скорость гибели равна скорости размножения. Численность особей не изменяется, оставаясь на начальном уровне.

Модель при $\epsilon > 0$ адекватна реальности лишь до определенных значений времени. Согласно данной модели, рассматривающей уменьшение численности особей только за счет естественной гибели, их численность должна бесконечно возрастать со временем (рис. 8.1б), что не соответствует реальности. При большом количестве особей возможно уменьшение их численности за счет других механизмов, например, за счет борьбы за место обитания, за пищу.

II. Модель изменения численности популяции с учетом конкуренции между особями (модель Ферхюльста)

Усложним рассмотренную выше модель. С целью получения решения, лучше описываемого изучаемый объект, среди допущений, приведенных в модели I, снимем допущение 3. Пусть существует борьба между особями, например, за место обитания, тем самым добавляется дополнительный источник гибели

ли. Считая, что скорость гибели за счет конкуренции между особями пропорциональна вероятности встреч двух особей, можно записать $S = -\delta x \cdot x - \sigma x$ (δ – коэффициент пропорциональности). Тогда уравнение баланса численности особей:

$$\frac{dx}{dt} = \gamma x - \sigma x - \delta x^2,$$

или

$$\frac{dx}{dt} = \epsilon x - \delta x^2. \quad (8.3)$$

Это нелинейное дифференциальное уравнение. Сделаем замену переменных: $U = (\epsilon x - \delta x^2)$. Тогда с учетом, что при $t = 0$ $x = x_0$, получим:

$$\ln(x / x_0) - \ln((\epsilon - \delta x) / (\epsilon - \delta x_0)) = \epsilon t.$$

Отсюда

$$x(t) = \frac{x_0 \epsilon}{(\epsilon - \delta x_0) e^{-\epsilon t} + \delta x_0}.$$

График зависимости $x(t)$ приведен на рис. 8.2.

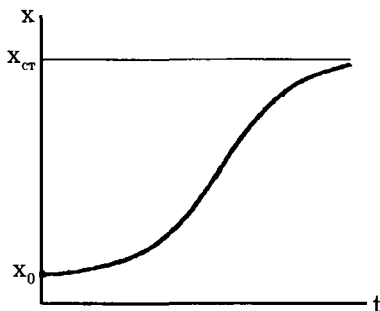


Рис. 8.2. Изменение численности популяции с учетом конкуренции между особями

Видно, что с течением времени x не уходит в бесконечность, а выходит на стационарный уровень, $x_{ст} = \frac{\epsilon}{\delta}$

Модели I и II являются основой моделирования процессов в биотехнологии (например, для установления оптимальных режимов выращивания различных микроорганизмов).

§ 32. Модель “хищник-жертва” (модель Вольтерра)

Среди допущений, введенных в модели I, снимем допущение 4. Пусть в некотором пространстве живут два вида особей: зайцы (жертвы) и рыси (хищники). Зайцы питаются растительной пищей, имеющейся всегда в достаточном количестве (между ними отсутствует внутривидовая борьба). Рыси могут питаться только зайцами.

Введем величины:

x – число жертв в момент t ;

y – число хищников в момент t .

Уравнения баланса между численностью рожденных и гибнущих особей:

Жертвы:

$$\frac{dx}{dt} = \begin{array}{l} \gamma x \\ \text{скорость} \\ \text{размножения} \end{array} - \begin{array}{l} \beta x \\ \text{скорость} \\ \text{естественной} \\ \text{гибели} \end{array} - \begin{array}{l} \alpha xy, \\ \text{скорость гибели} \\ \text{за счет встречи} \\ \text{с хищником} \end{array}$$

Хищники:

$$\frac{dy}{dt} = \begin{array}{l} \delta xy \\ \text{скорость} \\ \text{размножения} \end{array} - \begin{array}{l} \beta y \\ \text{скорость} \\ \text{естественной} \\ \text{гибели} \end{array}$$

или

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \epsilon x - \alpha xy \\ \frac{dy}{dt} = \delta xy - \beta y \end{cases} \quad (8.4)$$

Это сложная система нелинейных дифференциальных уравнений. Сначала найдем стационарное решение $x = \text{const}$, $y = \text{const}$, то есть $dx/dt = 0$, $dy/dt = 0$. Система дифференциальных уравнений при этом сводится к алгебраическим:

$$x_{\text{ст}}(\epsilon - \alpha y_{\text{ст}}) = 0$$

$$y_{\text{ст}}(\delta x_{\text{ст}} - \beta) = 0$$

Рассмотрим решения:

$$x_{\text{ст}} = \beta / \delta; \quad y_{\text{ст}} = \varepsilon / \alpha. \quad (8.5)$$

Упростим систему уравнений (8.4), предполагая, что произошли малые отклонения численности хищников $V(t)$ и жертв $U(t)$ относительно стационарных значений:

$$x = x_{\text{ст}} + U(t), \quad U < x_{\text{ст}}, \quad U < y_{\text{ст}}; \quad (8.6)$$

$$y = y_{\text{ст}} + V(t), \quad V < y_{\text{ст}}, \quad V < x_{\text{ст}}. \quad (8.7)$$

Тогда

$$\frac{dU}{dt} = x_{\text{ст}}(\varepsilon - \alpha y_{\text{ст}}) + U(\varepsilon - \alpha y_{\text{ст}}) - \alpha x_{\text{ст}} V - \alpha UV,$$

$$\frac{dV}{dt} = y_{\text{ст}}(\delta x_{\text{ст}} - \beta) + V(\delta x_{\text{ст}} - \beta) + \delta U y_{\text{ст}} + \delta UV,$$

или

$$\frac{dU}{dt} = x_{\text{ст}}^2 \left(-\alpha \frac{V}{x_{\text{ст}}} - \alpha \frac{U}{x_{\text{ст}}} \cdot \frac{V}{x_{\text{ст}}} \right),$$

$$\frac{dV}{dt} = y_{\text{ст}}^2 \left(\delta \frac{U}{y_{\text{ст}}} + \delta \frac{U}{y_{\text{ст}}} \cdot \frac{V}{y_{\text{ст}}} \right).$$

Учитывая (8.4) и пренебрегая членами второго порядка малости $\frac{U}{x_{\text{ст}}} \cdot \frac{V}{x_{\text{ст}}}$ и $\frac{U}{y_{\text{ст}}} \cdot \frac{V}{y_{\text{ст}}}$, получим систему уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dU}{dt} = -\alpha x_{\text{ст}} V \\ \frac{dV}{dt} = \delta U y_{\text{ст}}, \end{cases} \quad (8.8)$$

которую легко свести к дифференциальным уравнениям второго порядка относительно переменных U и V :

$$\frac{d^2U}{dt^2} + \varepsilon\beta U = 0, \quad (8.9)$$

$$\frac{d^2V}{dt^2} + \varepsilon\beta V = 0. \quad (8.10)$$

Это характерные уравнения для описания гармонических колебательных процессов. Решения уравнений:

$$U = U_{\max} \sin \sqrt{\varepsilon\beta} t,$$

$$V = V_{\max} \sin(\sqrt{\varepsilon\beta} t + \varphi_0).$$

Отношение амплитуд отклонений:

$$\frac{V_{\max}}{U_{\max}} = \frac{\delta}{\alpha} \sqrt{\frac{\varepsilon}{\beta}}.$$

В результате численности особей при малых отклонениях от стационарных значений равны:

$$x(t) = x_{\text{ст}} + U_{\max} \sin \sqrt{\varepsilon\beta} t,$$

$$y(t) = y_{\text{ст}} + V_{\max} \sin(\sqrt{\varepsilon\beta} t + \varphi_0).$$

Таким образом, численности популяций x и y испытывают гармонические колебания относительно стационарных значений с одинаковой частотой $\omega = \sqrt{\varepsilon\beta}$, но смещенные по фазе на φ_0 . Периодичность изменения численности хищников и жертв наблюдалась и на опыте. На рис. 8.3 приведены опытные данные по количеству числа добытых шкурок зайцев и рысей в Канаде с 1845 по 1935 г.

Видно, что в реальном случае зависимости более сложные, чем это следует из модели. Необходимо подчеркнуть, что синусоидальное решение возможно лишь при малых отклонениях U и V относительно стационарных значений. При больших отклонениях закон не будет гармоническим (рис. 8.3). Тем не менее данная модель вполне адекватна действительности: колебания численностей хищников и жертв происходят с одинаковой частотой, наблюдается смещение колебаний по фазе.

Зависимость y от x можно представить и в виде фазового портрета. Для периодических зависимостей портрет имеет вид эллипса (рис. 8.4), центр которого соответствует стационарным значениям.

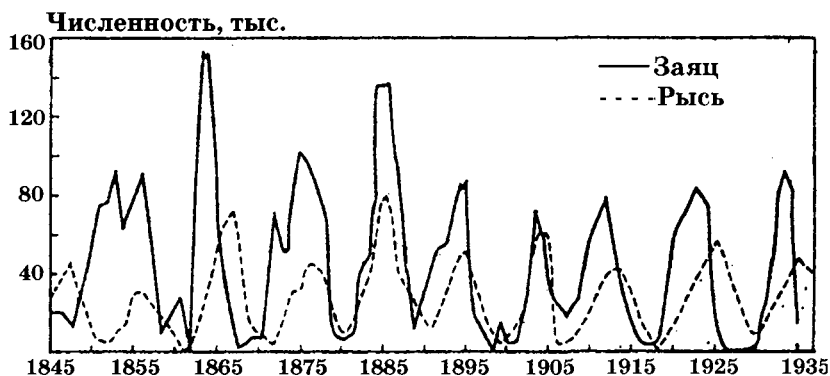


Рис. 8.3. Динамика популяций зайцев и рысей

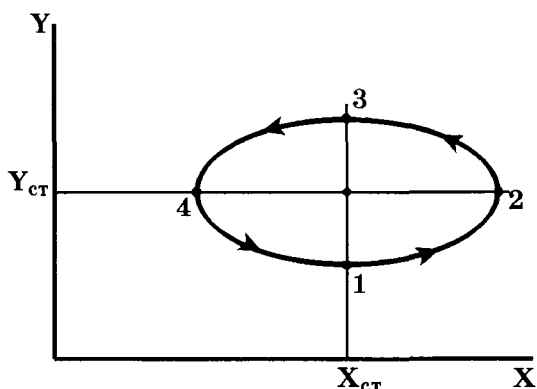


Рис. 8.4. Фазовый портрет системы при малых отклонениях численности хищников и жертв от стационарных значений

Допустим, произошло отклонение численности зайцев от стационарного значения (1→2). Если число зайцев возросло, то число рысей также увеличивается, но количество зайцев при этом постепенно начнет уменьшаться (точка 3). Это повлечет уменьшение числа рысей (точка 4), а следовательно увеличение числа зайцев (точка 1).

Модель «хищник–жертва» используется в настоящее время в медицине. Так при моделировании онкологических заболеваний опухолевые клетки рассматриваются как жертвы, а лимфоциты, которые могут их подавлять, как хищники. В этом случае моделирование позволяет получить новые знания о процессах межклеточного взаимодействия при этих патологиях, находить пути оптимальной стратегии лечения, создавать новые средства борьбы с ними.

Самоорганизация. Синергетика. Возникновение самопроизвольно (то есть без каких-либо периодических внешних воздействий, а только за счет собственных свойств системы) колебаний в системе “хищник-жертва” является классическим примером самоорганизации. Первые исследования явления самоорганизации были проведены И.Р. Пригожиным и его коллегами в 1960-е годы.

Здесь мы видим проявление динамической упорядоченности, свойственной сложным открытым системам, далеким от равновесия. В таких системах (физических, химических, биологических, экологических) при определенных условиях могут возникнуть процессы самоорганизации во времени и в пространстве.

Направление в науке, связанное с изучением общих закономерностей образования упорядоченных временных и пространственных макроструктур, называется *синергетикой*.

Термин «синергетика» происходит от греческого *synergetikos* – совместное, согласованное, кооперативное действие. Синергетика возникла в начале 70-х гг. 20-го века. Этот термин ввел Г. Хакен для объединения самых различных процессов самоорганизации в макроскопических системах благодаря взаимодействию большого числа элементарных подсистем.

Возникновение самопроизвольно пространственно-временной упорядоченности на макроскопическом уровне возможно только при совокупном, кооперативном взаимодействии большого числа объектов в сложных открытых системах.

Основой синергетики служит единство явлений и моделей, с которыми приходится сталкиваться при исследовании процессов возникновения *порядка* из *хаоса* (так называемых диссипативных структур). Примером самоорганизации в физических явлениях являются ячейки Бенара, в химии – реакция Белоусова–Жаботинского, в биофизике – распространение нервного импульса, в кардиологии – возникновение фибрилляции желудочков сердца, в экологии – организация сообществ, в космологии – спиральные галактики.

§ 33. Фармакокинетическая модель

Для описания кинетики изменения концентрации введенного в организм лекарственного препарата предлагается так называемая фармакокинетическая модель.

Поставим перед собой конкретную цель, а именно найти законы изменения концентрации лекарственного препарата при различных способах и параметрах его введения и выведения.

В реальности ввод и вывод лекарства сопровождается большим числом разнообразных процессов. Это процессы всасывания в кровеносное русло при внесосудистом введении, перенос лекарства из крови к органам, удаление препарата из крови почками и др.

Основные допущения:

1. Не будем рассматривать систему органов, через которые последовательно проходит лекарство. Исключим многостадийность процессов ввода, переноса, вывода лекарственного вещества.

2. Не будем учитывать молекулярные механизмы процессов (например, проницаемость вещества, химические превращения).

3. Процессы ввода и вывода сведем к скорости.

Рассмотрим законы изменения $c(t)$ при различных способах введения лекарства.

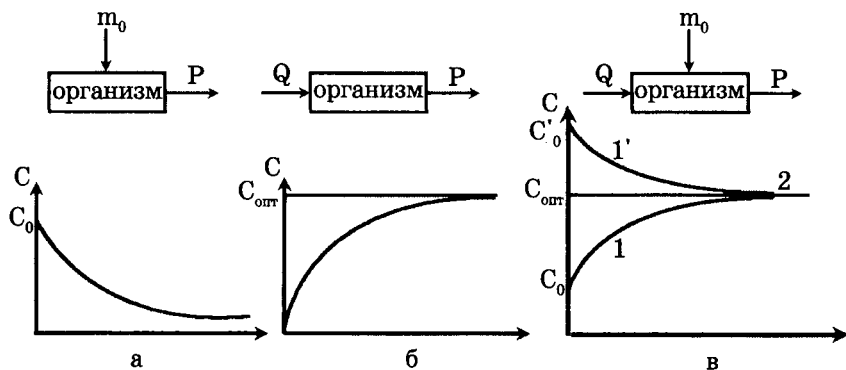


Рис. 8.5. Фармакокинетические модели для различных способов введения лекарственного препарата: однократное (а), непрерывное (б) и комбинированное (в) и графики соответствующих им временных зависимостей концентрации лекарственного препарата в организме

1-й способ. Однократное введение лекарственного препарата – инъекция (рис. 8.5, а) (это соответствует случаю, когда пациенту “сделали укол”).

Представим себе организм как систему объемом V , после введения в которую лекарственного препарата массой m_0 , начинается его удаление из организма. Распределение препарата по объему предполагается равномерным. Скорость удаления p препарата из организма прямо пропорциональна его массе в организме:

$$p = -km,$$

k – коэффициент удаления препарата из организма.

Скорость изменения массы лекарственного вещества в организме

$\frac{dm}{dt}$ равна скорости его выведения p :

и, следовательно,

$$\frac{dm}{dt} = p$$

$$\frac{dm}{dt} = -km.$$

Решение этого дифференциального уравнения, с учетом начального условия, что при $t = 0$ масса введенного лекарственного $m = m_0$,

$$m = m_0 \cdot e^{-kt}.$$

Концентрация лекарственного препарата в организме (например, в крови), $c = m/V$:

$$c = \frac{m_0}{V} \cdot e^{-kt},$$

или

$$c = c_0 \cdot e^{-kt},$$

где V – объем крови, c_0 – начальная концентрация.

Концентрация лекарственного препарата в крови будет непрерывно снижаться по убывающему экспоненциальному закону (рис. 8.5, а). Таким образом, при однократном способе введения лекарства не удастся поддерживать в крови его постоянную концентрацию.

2-й способ. Непрерывное введение препарата с постоянной скоростью – инфузия (рис. 8.5, б) (это соответствует случаю, когда пациенту поставили капельницу).

В этом случае изменение массы лекарственного препарата в организме $\frac{dm}{dt}$ определяется не только скоростью его удаления

p , но и скоростью введения Q – количеством лекарственного вещества, вводимого в организм за единицу времени:

$$\frac{dm}{dt} = Q - km.$$

Решим это дифференциальное уравнение с учетом, что при $t = 0$ масса $m = 0$:

$$\int_0^m \frac{dm}{Q - km} = \int_0^t dt.$$

Введем новую переменную

$$U = Q - km, \quad dU = -kdm, \quad dm = -dU/k,$$

$$\int \frac{dm}{Q - km} = -\frac{1}{k} \int \frac{dU}{U}.$$

Тогда получаем

$$-\frac{1}{k} \ln(Q - km) \Big|_0^m = t \Big|_0^t$$

$$\ln \frac{Q - km}{Q} = -kt$$

и, наконец,

$$m = \frac{Q}{k}(1 - e^{-kt}).$$

Концентрация лекарства в крови

$$c = \frac{Q}{kV}(1 - e^{-kt}).$$

В начальный момент времени, при $t = 0$, $c = 0$.

При $t \rightarrow \infty$ величина $e^{-kt} \rightarrow 0$ и $c \rightarrow \frac{Q}{kV}$.

Через некоторое время после начала введения лекарства устанавливается постоянная концентрация

$$c = \frac{Q}{kV}.$$

Подобрав скорость введения лекарства $Q = kVc_{\text{опт}}$, добьемся того, что через некоторое время установится оптимальная концентрация $c_{\text{опт}}$, необходимая для терапевтического эффекта. При непрерывном способе введения лекарства удастся достигнуть заданного результата $c = c_{\text{опт}}$ только через некоторое время (рис. 8.5, б). Оптимальная концентрация может быть установлена в организме мгновенно при сочетании первого и второго способов.

3-й способ. Сочетание непрерывного введения лекарственного препарата (2-й способ) с введением нагрузочной дозы (1-й способ) (рис. 8.5, в)

При этом фармакокинетическая модель примет вид:

$$c = \frac{Q}{kV} - \frac{1}{V} \left(\frac{Q}{k} - m_0 \right) \cdot e^{-kt}.$$

График этой зависимости в общем виде представлен на рис. 8.5, в, кривые 1 и 1'.

Если выбрать соответствующие скорость введения лекарства

$$Q = kVc_{\text{опт}}$$

и нагрузочную дозу

$$m_0 = \frac{Q}{k} = Vc_{\text{опт}},$$

постоянная концентрация $c = c_{\text{опт}}$ устанавливается мгновенно (прямая линия 2, рис. 8.5, в)

Таким образом, фармакокинетическая модель позволяет в пределах выше указанных допущений найти закон изменения концентрации препарата во времени при различных способах его введения в организм, рассчитать оптимальное соотношение между параметрами ввода и вывода препарата для обеспечения необходимого терапевтического эффекта.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ, ЗАДАЧИ, ЗАДАНИЯ

1. Через какое время после инъекции в крови останется 10 % первоначальной массы лекарственного препарата, если константа выведения $k = 0,3$ (1/час)?

2. Константы выведения двух разных лекарственных препаратов различаются в два раза. Нарисуйте качественно графики изменения массы лекарства в крови при инъекциях для этих двух случаев. Во сколько раз различаются скорости выведения при $t = 0$?

3. Через некоторое время после того, как пациенту поставили капельницу (когда концентрация препарата вышла на стационарный уровень), ему сделали инъекцию. Нарисуйте качественно график изменения массы препарата во времени.

ТИПОВЫЕ ТЕСТЫ ТЕКУЩЕГО КОНТРОЛЯ

8.1. В модели хищник-жертва показано, что численность популяций хищников и жертв совершает гармонические колебания. Одинаковы ли частоты и фазы этих колебаний?

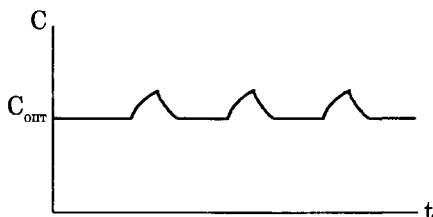
- | | |
|----------------------|-------------------|
| а. частоты одинаковы | в. фазы одинаковы |
| б. частоты разные | г. фазы разные |

1. ав 2. бв 3. аг 4. бг

8.2. Какая модель является адекватной для исследований электрогенеза в клетках?

- | | |
|-------------------|--------------------------------|
| 1. липосома | 2. бислойная липидная мембрана |
| 3. аксон кальмара | 4. модель Франка |

8.3. В фармакокинетической модели зависимость концентрации лекарственного препарата в крови от времени представлена на графике:



Каковы режимы введения лекарственного препарата?

- | | | |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------|
| 1. нагрузочная доза, инфузия и периодическая инъекция | 2. инфузия, периодическая инъекция | 3. периодическая инъекция и нагрузочная доза |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------|

ГЛАВА 9. БИОФИЗИКА СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Сердечно-сосудистая система обеспечивает циркуляцию крови по замкнутой системе сосудов. Постоянная циркуляция крови в организме позволяет доставлять ко всем клеткам вещества, необходимые для их нормального функционирования, и удалять продукты их жизнедеятельности. Для того чтобы осуществить этот жизненно необходимый и очень сложный процесс обмена веществ в капиллярах, сердечно-сосудистая система имеет определенную функциональную и структурную организацию. В данной главе рассмотрим биофизические основы ряда процессов, происходящих в сердечно-сосудистой системе.

Гемодинамические показатели кровотока определяются биофизическими параметрами всей сердечно-сосудистой системы, а именно собственными характеристиками сердечной деятельности (например, ударным объемом крови), структурными особенностями сосудов (их радиусом и эластичностью) и непосредственно свойствами самой крови (вязкостью).

Для описания ряда процессов, происходящих в системе кровообращения, применяются методы физического, аналогового и математического моделирования. В настоящей главе рассматриваются модели движения крови как в норме, так и при некоторых нарушениях в сердечно-сосудистой системе, к которым, в частности, можно отнести сужение сосудов (например, при образовании в них тромбов) и изменение вязкости крови.

Рассматривается также модель фильтрационно-реабсорбционных процессов в капиллярах и изучаются механизмы возможного нарушения фильтрационно-реабсорбционного равновесия при некоторых патологиях. Сердечно-сосудистая система – самосогласованная система со сложными взаимно-обратными связями.

§ 34. Реологические свойства крови

Реология (от греч. *rheos* – течение, поток, *logos* – учение) – это наука о деформациях и текучести вещества. Под реологией крови (гемореологией) будем понимать изучение биофизических особенностей крови как вязкой жидкости.

Вязкость (внутреннее трение) жидкости – свойство жидкости оказывать сопротивление перемещению одной ее части от-

носителем другой. Вязкость жидкости обусловлена в первую очередь межмолекулярным взаимодействием, ограничивающим подвижность молекул. Наличие вязкости приводит к диссипации энергии внешнего источника, вызывающего движение жидкости, и переходу ее в теплоту. Жидкость без вязкости (так называемая идеальная жидкость) является абстракцией. Всем реальным жидкостям присуща вязкость.

Основной закон вязкого течения был установлен И. Ньютоном (1687 г.) – **формула Ньютона**:

$$F = \eta \frac{dV}{dz} S, \quad (9.1)$$

где F [Н] – сила внутреннего трения (вязкости), возникающая между слоями жидкости при сдвиге их относительно друг друга; η [Па·с] – коэффициент динамической вязкости жидкости, характеризующий сопротивление жидкости смещению ее слоев; dV/dz [1/с] – градиент скорости, показывающий, насколько изменяется скорость V при изменении на единицу расстояния в направлении Z при переходе от слоя к слою, иначе – скорость сдвига; S [м²] – площадь соприкасающихся слоев.

Сила внутреннего трения тормозит более быстрые слои и ускоряет более медленные слои. Наряду с коэффициентом динамической вязкости рассматривают так называемый коэффициент кинематической вязкости $\nu = \eta / \rho$ (ρ – плотность жидкости).

Жидкости делятся по вязким свойствам на два вида: ньютоновские и неньютоновские.

Ньютоновской называется жидкость, коэффициент вязкости которой зависит только от ее природы и температуры. Для ньютоновских жидкостей сила вязкости прямо пропорциональна градиенту скорости. Для них непосредственно справедлива формула Ньютона (9.1), коэффициент вязкости в которой является постоянным параметром, не зависящим от условий течения жидкости.

Неньютоновской называется жидкость, коэффициент вязкости которой зависит не только от природы вещества и температуры, но также и от условий течения жидкости, в частности от градиента скорости. Коэффициент вязкости в этом случае не является константой вещества. При этом вязкость жидкости характеризуют условным коэффициентом вязкости, который относится к определенным условиям течения жидкости (например, давление, скорость). Зависимость силы вязкости от градиента скорости становится нелинейной:

$$F \sim \left(\frac{dV}{dZ}\right)^n, \quad (9.1, a)$$

где n характеризует механические свойства при данных условиях течения. Примером неньютоновских жидкостей являются суспензии. Если имеется жидкость, в которой равномерно распределены твердые не взаимодействующие частицы, то такую среду можно рассматривать как однородную, т.е. мы интересуемся явлениями, характеризующимися расстояниями, большими по сравнению с размером частиц. Свойства такой среды в первую очередь зависят от η жидкости. Система же в целом будет обладать уже другой, большей вязкостью η' , зависящей от формы и концентрации частиц. Для случая малых концентраций частиц C справедлива формула:

$$\eta' = \eta(1 + KC), \quad (9.2)$$

где K – *геометрический фактор* – коэффициент, зависящий от геометрии частиц (их формы, размеров). Для сферических частиц K вычисляется по формуле:

$$K = 2,5 \cdot \left(\frac{4}{3}\pi R^3\right), \quad (9.2, a)$$

где R – радиус шара.

Для эллипсоидов K увеличивается и определяется значениями его полуосей и их соотношениями. Если структура частиц изменится (например, при изменении условий течения), то и коэффициент K в (9.2), а следовательно, и вязкость такой суспензии η' также изменится. Подобная суспензия представляет собой неньютоновскую жидкость. Увеличение вязкости всей системы связано с тем, что работа внешней силы при течении суспензий затрачивается не только на преодоление истинной (неньютоновской) вязкости, обусловленной межмолекулярным взаимодействием в жидкости, но и на преодоление взаимодействия между ней и структурными элементами.

Кровь – неньютоновская жидкость. В наибольшей степени это связано с тем, что она обладает внутренней структурой, представляя собой суспензию форменных элементов в растворе – плазме. Плазма – практически ньютоновская жидкость. Поскольку 93 % форменных элементов составляют эритроциты, то при упрощенном рассмотрении *кровь – это суспензия эритроцитов в физиологическом растворе.* Характерным свойством эритроцитов является тенденция к образованию агрега-

тов. Если нанести мазок крови на предметный столик микроскопа, то можно видеть, как эритроциты “склеиваются” друг с другом, образуя агрегаты, которые получили название монетных столбиков. Условия образования агрегатов различны в крупных и мелких сосудах. Это связано в первую очередь с соотношением размеров сосуда, агрегата и эритроцита (характерные размеры: $d_{\text{эп}} \approx 8 \text{ мкм}$, $d_{\text{агр}} \approx 10 d_{\text{эп}}$).

Здесь возможны варианты (рис. 9.1);
 1. *Крупные сосуды (аорта, артерии):*

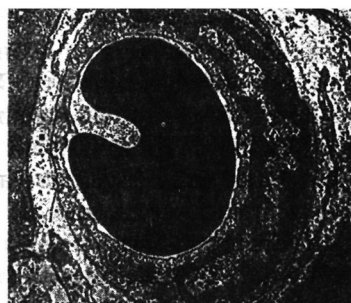
$$d_{\text{сос}} > d_{\text{агр}}, \quad d_{\text{сос}} \gg d_{\text{эритроц}}.$$



а) агрегаты эритроцитов (“монетные столбики”) в крупных сосудах.



б) отдельные эритроциты в
 мелких артериях, артериолах.



в) деформация эритроцита
 в капилляре

Рис. 9.1. Схематичное изображение структуры эритроцитов в различных отделах сосудистого русла

При этом градиент dV / dZ небольшой, эритроциты собираются в агрегаты в виде монетных столбиков. В этом случае вязкость крови $\eta = 0,005 \text{ Па} \cdot \text{с}$.

2. *Мелкие сосуды (мелкие артерии, артериолы):*

$$d_{\text{сос}} \approx d_{\text{агр}}, \quad d_{\text{сос}} = (5-20) d_{\text{эритр}}.$$

В них градиент dV / dZ значительно увеличивается и агрегаты распадаются на отдельные эритроциты, тем самым уменьшая вязкость системы. Для этих сосудов чем меньше диаметр просвета, тем меньше вязкость крови. В сосудах диаметром около $5 d_{\text{эп}}$ вязкость крови составляет примерно $2/3$ вязкости крови в крупных сосудах.

3. *Микрососуды (капилляры):*

$$d_{\text{сос}} < d_{\text{эритр}}.$$

В живом сосуде эритроциты легко деформируются, становясь похожими на купол, и проходят, не разрушаясь, через капилляры даже диаметром 3 мкм . В результате поверхность соприкосновения эритроцитов со стенкой капилляра увеличивается по сравнению с недеформированным эритроцитом, способствуя обменным процессам.

Если предположить, что в случаях 1 и 2 эритроциты не деформируются, то для качественного описания изменения вязкости системы можно применить формулу (9.2), в которой можно учесть различие геометрического фактора для системы из агрегатов ($K_{\text{агр}}$) и для системы отдельных эритроцитов ($K_{\text{эп}}$): $K_{\text{агр}} \neq K_{\text{эп}}$, обуславливающее различие вязкости крови в крупных и мелких сосудах.

Для описания процессов в микрососудах формула (9.2) не применима, так как в этом случае не выполняются допущения об однородности среды и твердости частиц.

Таким образом, внутренняя структура крови, а следовательно, и ее вязкость (9.2), оказывается неодинаковой вдоль кровеносного русла в зависимости от условий течения. Кровь является неньютоновской жидкостью. Зависимость силы вязкости от градиента скорости для течения крови по сосудам не подчиняется формуле Ньютона (9.1) и является нелинейной.

Вязкость, характерная для течения крови в крупных сосудах: в норме $\eta_{\text{кр}} = (4,2 - 6) \cdot \eta_{\text{в}}$; при анемии $\eta_{\text{ан}} = (2 - 3) \cdot \eta_{\text{в}}$; при полицитемии $\eta_{\text{пол}} = (15-20) \cdot \eta_{\text{в}}$. Вязкость плазмы $\eta_{\text{пл}} \approx 1,2 \eta_{\text{в}}$. Вязкость воды $\eta_{\text{в}} = 0,01 \text{ Пуаз}$ ($1 \text{ Пуаз} = 0,1 \text{ Па} \cdot \text{с}$).

Как и у любой жидкости, вязкость крови возрастает при снижении температуры. Например, при уменьшении температуры с 37° до 17° вязкость крови возрастает на 10 %.

Режимы течения крови. Режимы течения жидкости разделяют на ламинарное и турбулентное. *Ламинарное течение* – это упорядоченное течение жидкости, при котором она перемещается как бы слоями, параллельными направлению течения (рис. 9.2, а). Для ламинарного течения характерны гладкие квазипараллельные траектории. При ламинарном течении скорость в сечении трубы изменяется по параболическому закону:

$$V = V_0 \left(1 - \frac{z^2}{R^2}\right),$$

где R – радиус трубы, Z – расстояние от оси, V_0 – осевая (максимальная) скорость течения.

С увеличением скорости движения ламинарное течение переходит в *турбулентное течение*, при котором происходит интенсивное перемешивание между слоями жидкости, в потоке возникают многочисленные вихри различных размеров. Частицы совершают хаотические движения по сложным траекториям. Для турбулентного течения характерно чрезвычайно нерегулярное, беспорядочное изменение скорости со временем в каждой точке потока. Можно ввести понятие об осредненной скорости движения, получающейся в результате усреднения по большим промежуткам времени истинной скорости в каждой точке пространства. При этом существенно изменяются свойства течения, в частности, структура потока, профиль скоростей, закон сопротивления. Профиль осредненной скорости турбулентного течения в трубах отличается от параболического профиля ламинарного течения более быстрым возрастанием скорости у стенок и меньшей кривизной в центральной части течения (рис. 9.2, б). За исключением тонкого слоя около стенки, профиль скорости описывается логарифмическим законом. Режим течения жидкости характеризуется числом Рейнольдса Re . Для течения жидкости в круглой трубе:

$$Re = \frac{2RV\rho}{\eta}, \quad (9.3)$$

где V – скорость течения, средняя по поперечному сечению, R – радиус трубы.

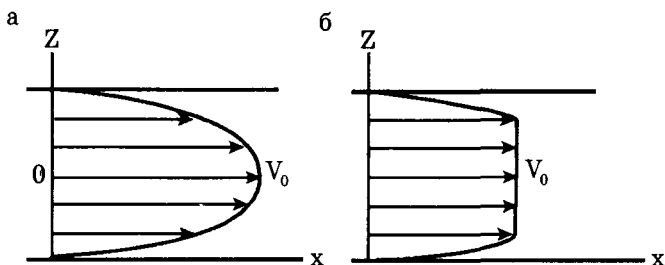


Рис. 9.2. Профиль осредненных скоростей при ламинарном (а) и турбулентном (б) течениях

Когда значение Re меньше критического $Re_{кр} \approx 2300$, имеет место ламинарное течение жидкости, если $Re > Re_{кр}$, то течение становится турбулентным. Как правило, движение крови по сосудам является ламинарным. Однако в ряде случаев возможно возникновение турбулентности. Турбулентное движение крови в аорте может быть вызвано прежде всего турбулентностью кровотока у входа в нее: вихри потока уже изначально существуют, когда кровь выталкивается из желудочка в аорту, что хорошо наблюдается при доплер-кардиографии. У мест разветвления сосудов, а также при возрастании скорости кровотока (например, при мышечной работе) течение может стать турбулентным и в артериях. Турбулентное течение может возникнуть в сосуде в области его локального сужения, например, при образовании тромба.

Турбулентное течение связано с дополнительной затратой энергии при движении жидкости, поэтому в кровеносной системе это может привести к дополнительной нагрузке на сердце. Шум, возникающий при турбулентном течении крови, может быть использован для диагностики заболеваний. При поражении клапанов сердца возникают так называемые сердечные шумы, вызванные турбулентным движением крови.

§ 35. Основные законы гемодинамики

Гемодинамика – один из разделов биомеханики, изучающий законы движения крови по кровеносным сосудам. Задача гемодинамики – установить взаимосвязь между основными гемодинамическими показателями, а также их зависимость от физических параметров крови и кровеносных сосудов.

К основным гемодинамическим показателям относятся давление и скорость кровотока.

Давление – это сила, действующая со стороны крови на соуды, приходящаяся на единицу площади : $P = F / S$. Различают объемную и линейную скорости кровотока. *Объемной скоростью* Q называют величину, численно равную объему жидкости, перетекающему в единицу времени через данное сечение трубы:

$$Q = \frac{V}{t},$$

единица измерения (m^3 / c).

Линейная скорость представляет путь, проходимый частицами крови в единицу времени:

$$V = l / t,$$

единица измерения (m / c). Поскольку линейная скорость неодинакова по сечению трубы, то в дальнейшем речь будет идти только о линейной скорости, средней по сечению.

Линейная и объемная скорости связаны простым соотношением $Q = VS$, где S – площадь поперечного сечения потока жидкости.

Так как жидкость несжимаема (то есть плотность ее всюду одинакова), то через любое сечение трубы и в единицу времени протекают одинаковые объемы жидкости:

$$Q = VS = \text{const.} \quad (9.4)$$

Это называется условием неразрывности струи. Оно вытекает из закона сохранения массы для несжимаемой жидкости. Уравнение неразрывности струи относится в равной мере к движению всякой жидкости, в том числе и вязкой. При описании физических законов течения крови по сосудам вводится допущение, что количество циркулирующей крови в организме постоянно. Отсюда следует, что объемная скорость кровотока в любом сечении сосудистой системы также постоянна: $Q = \text{const.}$

В реальных жидкостях (вязких) по мере движения их по трубе потенциальная энергия расходуется на работу по преодолению внутреннего трения, поэтому давление жидкости вдоль трубы падает. Для стационарного ламинарного течения реальной жидкости в цилиндрической трубе постоянного сечения справедлива **формула (закон) Гагена–Пуазейля**:

$$Q = \frac{\pi R^4}{8\eta} \cdot \frac{\Delta P}{l}, \quad (9.5)$$

где $\Delta P = P_1 - P_2$ – падение давления, то есть разность давлений у входа в трубу P_1 и на выходе из нее P_2 на расстоянии l (рис. 9.3). Данная закономерность была эмпирически установлена учеными Гагеном (1839 г.) и Пуазейлем (1840 г.) независимо друг от друга и часто носит название **закон Пуазейля**.

Величина

$$W = \frac{8\eta l}{\pi R^4} \quad (9.6)$$

называется гидравлическим сопротивлением сосуда. Выражение (9.5) можно представить как

$$\Delta P = Qw. \quad (9.5, a)$$

Из закона Пуазейля (9.5) следует, что падение давления крови в сосудах зависит от объемной скорости кровотока и в сильной степени от радиуса сосуда. Так, уменьшение радиуса на 20 % приводит к увеличению падения давления более чем в 2 раза. Даже небольшие изменения просветов кровеносных сосудов сильно сказываются на падении давления. Не случайно основные фармакологические средства нормализации давления направлены прежде всего на изменение просвета сосудов.

Границы применимости закона Пуазейля: 1) ламинарное течение; 2) гомогенная жидкость; 3) прямые жесткие трубки; 4) удаленное расстояние от источников возмущений (от входа, изгибов, сужений).

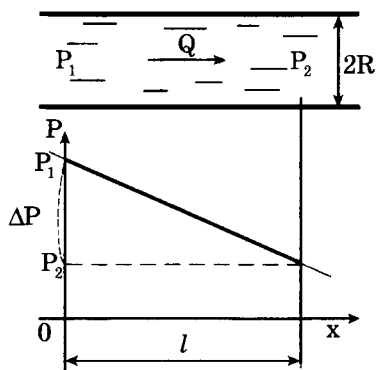


Рис. 9.3. Падение давления при течении жидкости по трубке

Рассмотрим гемодинамические показатели в разных частях сосудистой системы.

Гидравлическое сопротивление.

Гидравлическое сопротивление w в значительной степени зависит от радиуса сосуда (9.6). Отношения радиусов для различных участков сосудистого русла:

$$R_{\text{аорт}} : R_{\text{ар}} : R_{\text{кап}} \approx 3000 : 500 : 1.$$

Поскольку гидравлическое сопротивление в сильной степени зависит от радиуса сосуда $w \sim \frac{1}{R^4}$, то можно записать соотношение:

$$w_{\text{кап}} > w_{\text{ар}} > w_{\text{аорт}}.$$

Линейная скорость кровотока.

Рассмотрим закон неразрывности (9.4). Площадь суммарного просвета всех капилляров в 500 – 600 раз больше поперечного сечения аорты. Это означает, что $V_{\text{кап}} \approx 1/500 V_{\text{аорт}}$. Именно в капиллярной сети при медленной скорости движения происходит обмен веществ между кровью и тканями.

На рис. 9.4 приведена кривая распределения линейных скоростей вдоль сосудистой системы.



Рис. 9.4. Линейная скорость в различных участках сосудистого русла

Распределение среднего давления.

При сокращении сердца давление крови в аорте испытывает колебания. Сейчас будет речь идти о среднем давлении за период. Среднее давление может быть оценено по формуле

$$P_{\text{ср}} \approx P_{\text{д}} + \frac{P_{\text{с}} - P_{\text{д}}}{3}.$$

Падение среднего давления крови вдоль сосудов может быть описано законом Пуазейля (9.5, а). Сердце выбрасывает кровь под средним давлением $P_{\text{оср}}$. По мере продвижения крови по сосудам среднее давление падает. Поскольку $Q = \text{const}$, а $w_{\text{кап}} > w_{\text{арт}} > w_{\text{аорт}}$, то для средних значений давлений:

$$\Delta P_{\text{кап}} > \Delta P_{\text{артерий}} > \Delta P_{\text{аорт}}$$

В крупных сосудах среднее давление падает всего на 15 %, а в мелких на 85 %. Это означает, что большая часть энергии, затрачиваемой левым желудочком сердца на изгнание крови, расходуется на ее течение по мелким сосудам.

Распределение давления (превышение над атмосферным) в различных отделах сосудистого русла представлено на рис. 9.5. Отрицательное значение давления означает, что оно несколько ниже атмосферного.

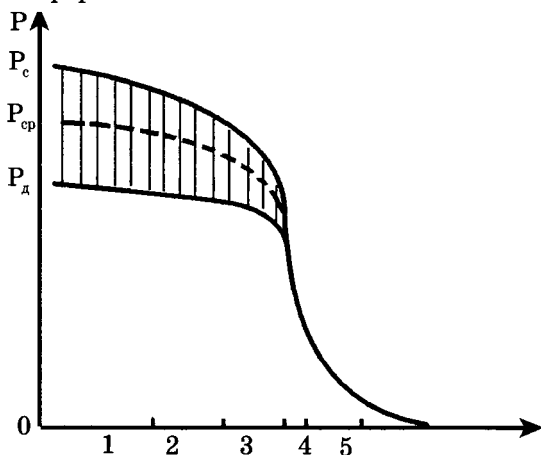


Рис. 9.5. Распределение давления (превышение над атмосферным) в различных участках сосудистого русла (штриховкой обозначена область колебания давления, пунктиром – среднее давление); 1 – давление в аорте, 2 – в крупных артериях, 3 – в мелких артериях, 4 – в артериолах, 5 – в капиллярах

§ 36. Биофизические функции элементов сердечно-сосудистой системы

В 1628 г. английский врач В. Гарвей предложил модель сосудистой системы, где сердце служило насосом, прокачивающим кровь по сосудам. Он подсчитал, что масса крови, выбра-

сываемой сердцем в артерии в течение нескольких часов, значительно превышает массу человеческого тела. Отсюда Гарвей сделал вывод, что в сердце, играющее роль гидравлического насоса, многократно поступает одна и та же кровь.

Схематично сердечно-сосудистую систему можно представить следующим образом (рис. 9.6).

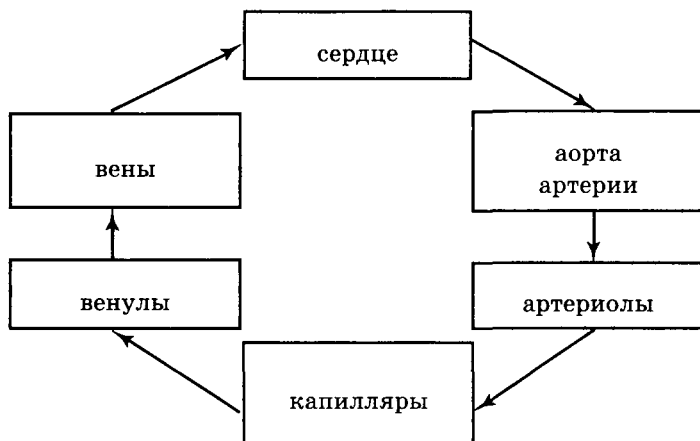


Рис. 9.6. Схематичное изображение сердечно-сосудистой системы

Рассмотрим кратко физическую функцию каждого элемента системы.

Основная функция сердечно-сосудистой системы – обеспечение непрерывного движения крови по капиллярам, где происходит обмен веществ между кровью и тканями. Артериолы – резистивные сосуды. Легко изменяя свой просвет, они регулируют гемодинамические показатели кровотока в капиллярах. Артериолы – “краны” сердечно-сосудистой системы.

Сердечно-сосудистая система замкнута, поэтому для обеспечения течения крови в ней должен быть периодически действующий насос. Эту роль выполняет сердце. Периодическое поступление крови из сердца превращается в постоянное поступление ее в мелкие сосуды с помощью крупных сосудов: часть крови, поступающей из сердца во время систолы, резервируется в крупных сосудах благодаря их эластичности, а затем во время диастолы выталкивается в мелкие сосуды. Крупные сосуды являются согласующим элементом между сердцем и мелкими сосудами. При этом аорта и артерии выполняют роль проводников, позволяя подводить кровь к различным частям тела. По венам кровь возвращается в сердце.

Активная деятельность сердца вызывает сложное пространственно-временное распределение гемодинамических параметров в сердечно-сосудистой системе.

В системе одновременно протекают разнородные процессы, взаимосвязанные друг с другом: *поступление крови* из левого желудочка сердца в аорту и кровоток по сосудам; *изменение давления* крови и механических напряжений в стенках сосуда; *изменение объема* и формы элементов сердечно-сосудистой системы. Точно решить задачу поведения кровотока в такой системе весьма затруднительно. Упрощая систему при моделировании, можно описать отдельные аспекты гемодинамических процессов.

§ 37. Кинетика кровотока в эластичных сосудах.

Пульсовая волна. Модель Франка

Одним из важных гемодинамических процессов является распространение пульсовой волны.

Если регистрировать деформации стенки артерии в двух разноудаленных от сердца точках, то окажется, что деформация сосуда дойдет до более удаленной точки позже, то есть по сосуду распространяется волна пульсовых колебаний объема сосуда, давления и скорости кровотока, однозначно связанных с друг другом. Это так называемая пульсовая волна.

Пульсовая волна – процесс распространения изменения объема вдоль эластичного сосуда в результате одновременного изменения в нем давления и массы жидкости.

На рис. 9.7, а приведены изменения объема сосуда для нескольких последовательных моментов времени.

Рассмотрим характеристики пульсовой волны. Амплитудой пульсовой волны $P_0(x)$ (пульсовое давление) будем называть разность между максимальным и минимальным значениями давлений в данной точке сосуда. В начале аорты амплитуда волны $P_{0, \max}$ равна разности систолического P_c и диастолического P_d давлений: $P_{0, \max} = P_c - P_d$ (рис. 9.7б). Заштрихованная область – диапазон изменения давления в крупных сосудах в связи с распространением в них пульсовой волны. Затухание амплитуды пульсовой волны при ее распространении вдоль сосудов можно представить зависимостью:

$$P_0(x) = P_{0, \max} \cdot e^{-\beta x}, \quad (9.7)$$

где β – коэффициент затухания, увеличивающийся с уменьшением радиуса.

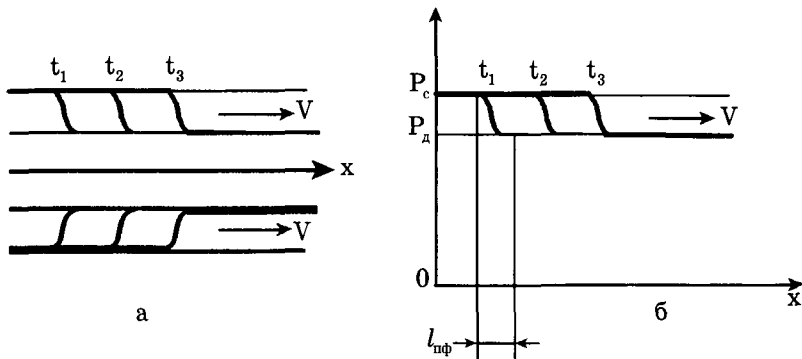


Рис. 9.7. Схематичное изображение распространения переднего фронта пульсовой волны вдоль крупного сосуда (x) для нескольких моментов времени ($t_1 < t_2 < t_3$): увеличение объема (а) и соответствующее повышение давления крови (б); $l_{\text{нф}}$ – характерное расстояние переднего фронта (передний фронт короче, чем задний), V – скорость волны

Скорость распространения пульсовой волны зависит от свойств сосуда и крови:

$$V_{\text{п}} = \sqrt{\frac{Eh}{2r\rho}}, \quad (9.8)$$

где E – модуль Юнга материала стенки сосуда, h – ее толщина, r – радиус просвета, ρ – плотность крови. (Эта формула была выведена впервые знаменитым английским ученым Т. Юнгом, в честь которого назван модуль упругости материалов. При этом он был автором классических работ по теории кровообращения. Всю жизнь он совмещал две профессии – врача и физика.)

Скорость распространения пульсовой волны, измеренная экспериментально, составляет $V_{\text{п}} \approx 6 - 8$ м / с, что в 20 – 30 раз больше, чем скорость движения частиц крови $V_{\text{кр}} = 0,3 - 0,5$ м / с. За время изгнания крови из желудочков (время систолы) $t_c = 0,3$ с пульсовая волна успевает распространиться на расстояние

$$L_{\text{п}} = V_{\text{п}} \cdot t_c \approx 2 \text{ м},$$

то есть охватить все крупные сосуды – аорту и артерии. Экспериментальное определение скорости пульсовой волны лежит в основе диагностики состояния сосудов. С возрастом величина E увеличивается в 2 – 3 раза, а следовательно, возрастает и скорость пульсовой волны.

Наряду с пульсовой волной в системе «сосуд-кровь» могут распространяться и звуковые волны, скорость которых очень велика по сравнению со скоростью движения частиц крови и скоростью пульсовой волны. Таким образом, в системе сосуд-кровь можно выделить три основных процесса движения:

- 1) перемещение частиц крови ($V_{кр} \approx 0,5 \text{ м / с}$);
- 2) распространение пульсовой волны ($V_{п} \approx 10 \text{ м / с}$);
- 3) распространение звуковых волн ($V_{зв} \approx 1500 \text{ м / с}$).

В 1899 г. немецкий физиолог О. Франк теоретически развил идею о том, что артерии «запасают» кровь во время систолы и выталкивают ее в мелкие сосуды во время диастолы.

Поставим цель: рассчитать изменение гемодинамических показателей (например, давления) во времени в некоторой точке х крупного сосуда (произвольность выбора точки обусловлена малостью коэффициента затухания пульсовой волны вдоль крупных сосудов).

На рис. 9.8 схематично показаны экспериментальные данные изменения давления P в полости левого желудочка и в аорте, а также объемная скорость Q_c поступления крови из сердца в аорту. Видно, что P и Q_c нелинейно изменяются во времени.

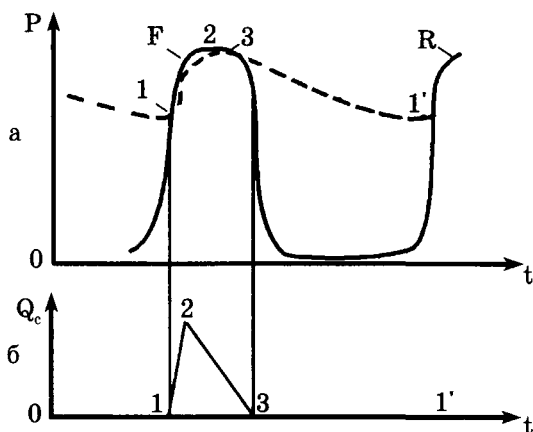


Рис. 9.8. Изменение гемодинамических показателей при сокращении сердца: а — давление крови в аорте (штриховая линия) и давление в левом желудочке сердца (сплошная); б — объемная скорость Q_c поступления крови в аорту во время систолы. Кривые F соответствуют первому сокращению, R — повторение процесса; точки 1 и 1' соответствуют моментам открытия аортального клапана, точка 3 — его закрытию, точка 2 — момент времени, когда Q_c достигает максимального значения

Для удобства рассмотрения выделим две фазы кровотока в системе “левый желудочек сердца – крупные сосуды – мелкие сосуды” (рис. 9.8, 9.9):

1-я фаза – фаза притока крови в аорту из сердца с момента открытия аортального клапана до его закрытия (рис. 9.8, т. 1→2→3). Во время поступления крови из сердца стенки крупных сосудов растягиваются благодаря их эластичности, часть крови резервируется в крупных сосудах, а часть проходит в мелкие сосуды (рис. 9.9, а).

2-я фаза – фаза изгнания крови из крупных сосудов в мелкие после закрытия аортального клапана (рис. 9.8, т. 3→1'). Во время этой фазы стенки крупных сосудов за счет упругости возвращаются в исходное положение, проталкивая кровь в микрососуды. В это время в левый желудочек поступает кровь из левого предсердия (рис. 9.9, б).

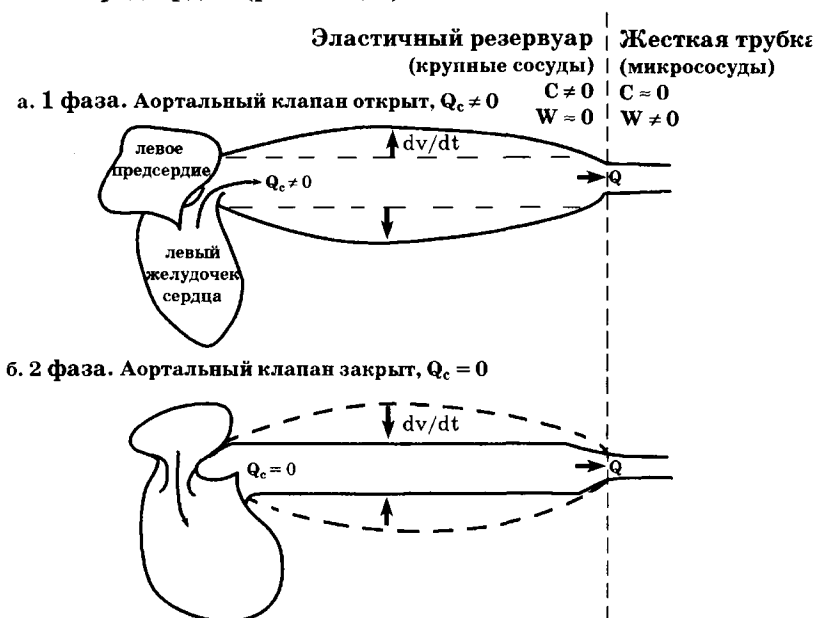


Рис. 9.9. Схематичное изображение кровотока в крупных и микрососудах при открытом (а) и закрытом (б) аортальном клапане

В модели Франка сделаны следующие допущения.

1. Все крупные сосуды объединены в один резервуар с эластичными стенками, объем которого пропорционален давлению. Они (а следовательно, и резервуар) обладают высокой эластичностью; гидравлическим сопротивлением резервуара пренебрегают.

2. Система микрососудов представлена как жесткая трубка. Гидравлическое сопротивление жесткой трубки велико; эластичностью мелких сосудов пренебрегают.

3. Эластичность и сопротивление для каждой группы сосудов постоянны во времени и в пространстве.

4. Не рассматриваются переходные процессы установления движения крови.

5. Существует “внешний механизм” закрытия и открытия аортального клапана, определяемый активной деятельностью сердца.

Составим систему уравнений, описывающих процесс. Скорость изменения объема резервуара dv / dt равняется разности скоростей притока в него крови из сердца Q_c и оттока в систему микрососудов Q :

$$\frac{dv}{dt} = Q_c - Q, \quad (9.9)$$

где $Q_c(t)$ – объемная скорость поступления крови из сердца (рис. 9.8, б), $Q(t)$ – объемная скорость кровотока в начале мелких сосудов, dv – изменение объема крупны[х] сосудов.

Предполагаем, что изменение объема резервуара линейно зависит от изменения давления крови в нем dP ,

$$dv = CdP, \quad (9.10)$$

где C – эластичность – коэффициент пропорциональности между давлением и объемом, $C \sim \frac{1}{E}$.

Применяя для течения крови по жесткой трубке закон Пуазейля, получим, что

$$Q = \frac{P - P_{\text{кон}}}{W}, \quad (9.11)$$

где $P(t)$ – давление в крупных сосудах (в том числе на входе в мелкие), $P_{\text{кон}}$ – давление на выходе из жесткой трубки, W – гидравлическое сопротивление мелких сосудов. Во всех уравнениях под P подразумевается избыточное давление (разность между реальным давлением и атмосферным).

Систему уравнений (9.9, 9.10, 9.11) можно решить относительно $P(t)$, $Q(t)$ или $v(t)$. Решим систему относительно $P(t)$.

С учетом 9.9, 9.10, 9.11 получим уравнение

$$\frac{dP}{dt} + \frac{P}{WC} = \frac{Q_c}{C} + \frac{P_{\text{кон}}}{WC}. \quad (9.12)$$

Это неоднородное линейное дифференциальное уравнение, решение которого определяется видом функции $Q_c(t)$.

Из теории дифференциальных уравнений известно, что для произвольной функции $Q_c(t)$ решением данного уравнения будет общий интеграл:

$$P(t) = e^{-\frac{t}{WC}} \left[\frac{1}{C} \int (Q_c + \frac{P_{\text{кон}}}{W}) \cdot e^{\frac{t}{WC}} dt + K \right], \quad (9.13)$$

где константа K находится исходя из начальных условий.

На рис. 9.10, а представлен график функции $P(t)$, полученный на основе расчетов давления по формуле (9.13) для $Q_c(t)$ в виде параболы (рис. 9.10, б):

$$Q_c(t) = -at^2 + bt, \quad (9.14)$$

$$a = \frac{Q_{\text{max}}}{t_0^2}, \quad b = \frac{2Q_{\text{max}}}{t_0},$$

где Q_{max} – максимальное значение кровотока, поступающего из сердца, время t_0 равно половине длительности первой фазы ($t_0 = \frac{t_1}{2}$).

Расчетная зависимость $P(t)$, представленная на рис. 9.10, близка к наблюдаемой в действительности (рис. 9.8, а), $P_{\text{кон}} = 0$.

Представленная модель позволяет рассчитать $P(t)$ и для любой аппроксимации реальной функции $Q_c(t)$.

Модель Франка для 2-й фазы

Простое аналитическое решение получается для 2-й фазы. Рассмотрим модель Франка для 2-й фазы. Вторая фаза начинается с момента закрытия аортального клапана (т.3 на рис. 9.8, б). Именно этот момент будем считать начальным для 2-й фазы. Модель Франка позволяет аналитически найти зависимость падения давления $P(t)$ в крупном сосуде после закрытия аортального клапана.

Поскольку кровь уже не поступает из сердца, то $Q_c = 0$. Тогда уравнение (9.9) превращается в:

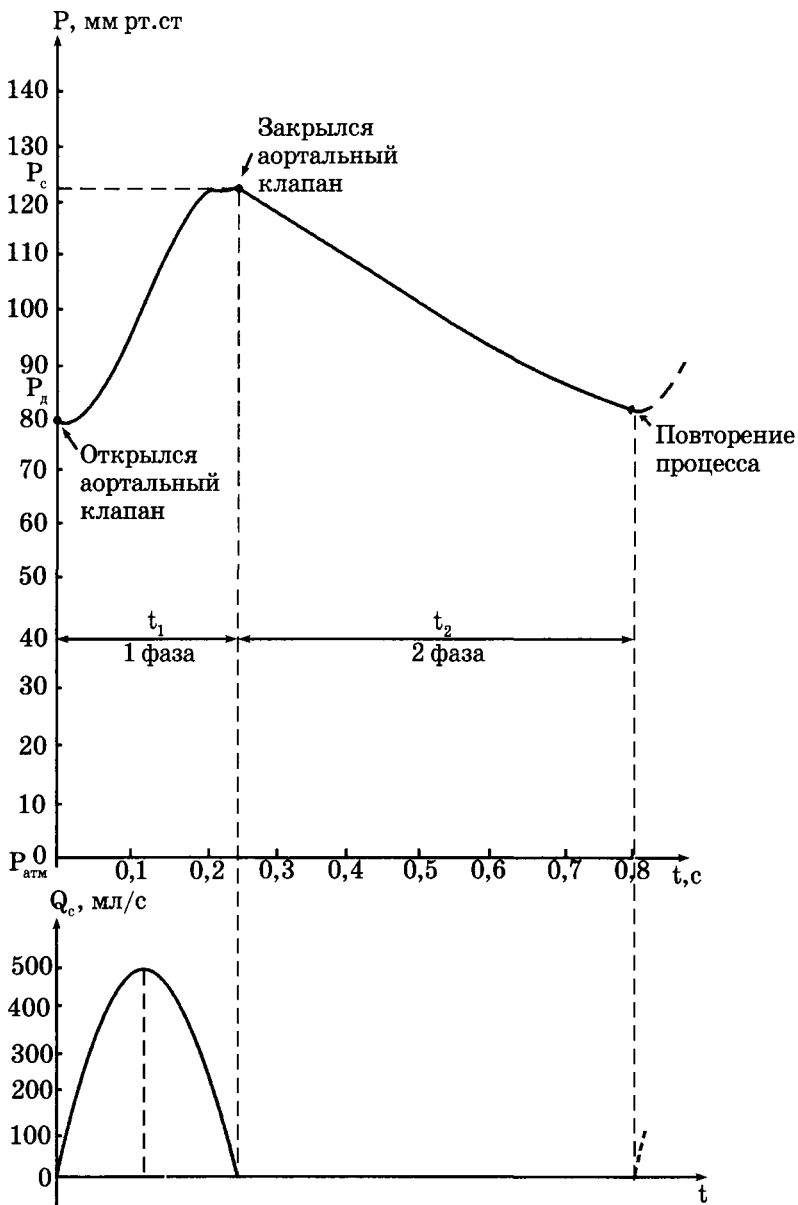


Рис. 9.10. Изменение гемодинамических величин. Расчетная зависимость давления крови $P(t)$ в аорте (а) для параболического изменения $Q_c(t)$ в 1-й фазе (б). Параметры: $Q_{\max} = 500$ мл/с, $W = 1$ мм рт.ст. · с/мл, $C = 1,2$ мл/мм рт.ст., $t_1 = 0,24$ с; $t_2 = 0,56$ с; $P(t = 0) = P_d = 80$ мм рт.ст., $P_{\text{кон}} = 0$

$$-Qdt = dv. \quad (9.15)$$

Знак минус отражает уменьшение объема крупного сосуда с течением времени.

С учетом (9.10),

$$Q = -C \frac{dP}{dt}.$$

С учетом (9.11), полагая, что $P_{\text{кон}} = 0$ (давление после капилляров намного меньше, чем давление в артериях), получаем дифференциальное уравнение:

$$-C \frac{dP}{dt} = \frac{P}{W}. \quad (9.16)$$

Начальное условие: при $t = 0$ (соответствует закрытию клапана) считаем давление $P = P_c$. (В данной модели не учитываем различие давлений в т. 2 и 3, считая давление в т. 3 равным систолическому). В результате получаем закон изменения давления в крупных сосудах с момента закрытия аортального клапана:

$$P(t) = P_c \cdot e^{-t/wc}. \quad (9.17)$$

На рис. 9.11 приведена зависимость спада давления в крупных сосудах после закрытия аортального клапана (во время диастолы).

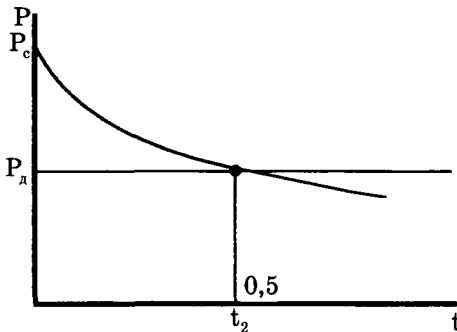


Рис. 9.11. Зависимость давления крови от времени в крупном сосуде после закрытия аортального клапана

Через некоторое время (t_2) давление упадет до диастолического:

$$P_d = P_c \cdot e^{-t_2/\tau_c},$$

после чего открывается клапан, тем самым заканчивается фаза 2 и начинается опять фаза 1.

Зависимость (9.17) хорошо описывает экспериментальную зависимость $P(t)$ в аорте, приведенную на рис. 9.8, а в т. 3→1'.

§ 38. Динамика движения крови в капиллярах. Фильтрационно-реабсорбционные процессы

Сердечно-сосудистая система предназначена для доставки обогащенной кислородом крови к тканям организма. Непосредственный обмен веществ между кровью и тканями осуществляется через стенки капилляров. Особенностью кровотока в капиллярах является частичное изменение состава и объема движущейся жидкости. В регуляции капиллярного кровотока участвует совокупность сосудов от артериол до венул – микроциркуляторное русло, представляющее собой общую функциональную единицу. Транскапиллярный обмен определяется прежде всего гемодинамическими параметрами кровотока и ультраструктурой капиллярной стенки.

Регуляция давления и скорости кровотока на входе в капилляр осуществляется за счет сужения или расширения артериол, предшествующих капиллярной сети.

Различные органы имеют разную ультраструктуру капилляров. Диаметр пор в капиллярной стенке достигает 100 нм. Проницаемость изменяется вдоль капилляра, возрастая от артериального конца к венозному.

Нарушения гемодинамических показателей сосудистой системы и ультраструктуры капиллярной стенки неизбежно приводят к нарушению обмена веществ.

Различают два основных механизма переноса веществ: транскапиллярный диффузионный обмен молекулами, обусловленный различием концентраций этих молекул по разные стороны стенки сосудов и фильтрационно-реабсорбционный механизм – движение вместе с жидкостью через поры в капиллярной стенке под действием градиента давления. Результирующие скорости переноса вещества тем и другим механизмом связаны между собой, поскольку градиенты давлений и концентраций связаны через осмотические эффекты.

Рассмотрим подробнее обмен путем фильтрации.

Фильтрация и реабсорбция жидкости в капилляре. При фильтрационно-реабсорбционных процессах вода и растворен-

ные в ней соли проходят через стенку капилляра благодаря неоднородности ее структуры. Направление и скорость движения воды через различные поры в капиллярной стенке определяются гидростатическим и онкотическим давлениями в плазме и в межклеточной жидкости:

$$q = f \cdot ((P_{гк} - P_{гт}) - (P_{ок} - P_{от})), \quad (9.18)$$

где q – объемная скорость движения воды через капиллярную стенку (приходящаяся на единицу длины капилляра), $P_{гк}$ – гидростатическое давление в капилляре, $P_{гт}$ – гидростатическое давление в тканевой жидкости, $P_{от}$ – онкотическое давление тканевой жидкости, $P_{ок}$ – онкотическое давление плазмы в капилляре. Коэффициент фильтрации (коэффициент проницаемости) f определяется вязкостью фильтрующейся жидкости, размерами пор и их количеством. Процессы фильтрации и осмоса кратко представлены в главе 2.

Под действием $P_{гк}$, $P_{от}$ жидкость стремится выйти из капилляра в ткани (фильтрация), а под действием $P_{гт}$, $P_{ок}$ – возвратиться обратно в капилляр (реабсорбция). Если знак q положительный, то происходит фильтрация, если отрицательный, то имеет место реабсорбция. При нормальных условиях давление в начале капилляра (в артериальном конце) $P_a = 30 - 35$ мм рт. ст., а в конце его (в венозном конце) $P_b = 13 - 17$ мм рт. ст. Гидростатическое давление в межклеточной жидкости обычно не более $P = 3$ мм рт. ст.

В связи с тем что стенки капилляров свободно пропускают небольшие молекулы, концентрация этих молекул и создаваемые ими осмотические давления в плазме и в межклеточной жидкости примерно одинаковы. Что же касается белков плазмы, то их крупные молекулы лишь с большим трудом проходят через стенки капилляров, в результате выравнивания концентраций белков за счет диффузионных процессов не происходит. Между плазмой и межклеточной жидкостью создается градиент концентрации белков, а следовательно, и градиент коллоидно-осмотического (онкотического) давления. Онкотическое давление плазмы $P_{ок} \approx 25$ мм рт. ст., а онкотическое давление в ткани $P_{от} \approx 5$ мм рт. ст.

Градиент гидростатического давления вдоль капилляра при нормальных физиологических условиях приводит к тому, что обычно фильтрация происходит в артериальном конце, а реабсорбция – в венозном конце капилляра (рис. 9.12).

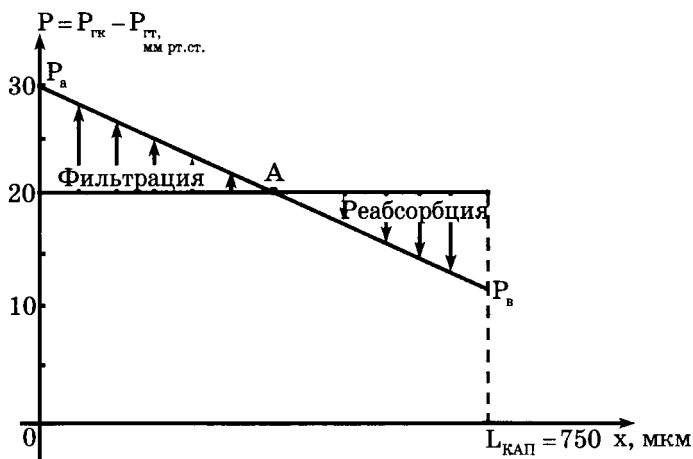


Рис. 9.12. Схема обмена жидкостью между кровеносным капилляром и межклеточным пространством в скелетной мышце

Между объемами жидкости, фильтрующейся в артериальном конце и реабсорбирующейся в венозном конце, в норме существует динамическое равновесие – фильтрационно-реабсорбционное равновесие. Примерно 10 % объема жидкости, поступающего в интерстициальное пространство, остается там и затем возвращается назад в сосуды с помощью лимфатической системы. Из рис. 9.12 видно, что существует определенная точка “А” на графике, в которой отсутствуют и фильтрация, и реабсорбция, – это точка равновесия. При изменении любого из факторов, определяющих фильтрационно-реабсорбционное равновесие, оно нарушается.

Одним из патологических проявлений, связанных с нарушением фильтрационно-реабсорбционного равновесия, является возникновение отеков. Отек – скопление избыточного количества жидкости в тканях организма в результате нарушения соотношения между притоком и оттоком тканевой жидкости. Он возникает, если слишком много жидкости фильтруется из капилляров в ткань по сравнению с ее реабсорбцией или если есть нарушения в лимфатической системе, препятствующие нормальному возвращению жидкости в сосуды.

Можно выделить следующие главные факторы, приводящие к избыточному выходу жидкости в межклеточное пространство:

а). *увеличенное капиллярное давление на артериальном конце капилляра, P_a* (рис. 9.13а). Оно возникает из-за уменьшения со-

противления артериол за счет их расширения, например, при сильном нагреве тела, при приеме сосудорасширяющих лекарств.

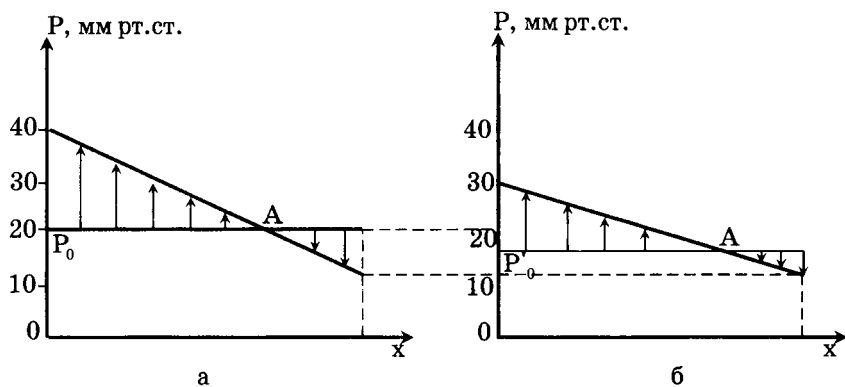


Рис. 9.13. Нарушение фильтрационно-реабсорбционного равновесия при некоторых патологиях, приводящих к отекам:

а – повышенное капиллярное давление, P_a ;

б – пониженное онкотическое давление, P_0

б). *уменьшенная концентрация белков в плазме, приводящая к уменьшению онкотического давления, P_0* (рис. 9.13, б). Уменьшение концентрации белков в плазме происходит, например, при нефрозе – заболевании почек, характеризующемся преимущественным поражением почечных канальцев. При этом потеря белков в плазме крови связана с выделением большого их количества с мочой. Другой причиной уменьшения концентрации может быть недостаточное производство белков при заболеваниях печени или при плохом питании.

Поскольку альбумин составляет самую большую фракцию белков плазмы, то сдвиги в содержании альбумина особенно сильно влияют на онкотическое давление. Снижение концентрации альбумина в плазме часто приводит к задержке воды в межклеточном пространстве (интерстициальный отек). В связи с этим искусственные кровезаменители, как правило, должны обладать тем же онкотическим давлением, что и плазма. В качестве коллоидов в таких растворах часто используют полисахариды и полипептиды (желатин), так как получение в чистом виде белков плазмы крови человека очень дорогостоящая процедура.

в). *повышенная проницаемость капилляров* может быть обусловлена рядом веществ, например, выделяющихся при аллергических реакциях, воспалениях, инфекции, ожогах, действии радиации и др.

Часто отек является результатом совместного проявления различных эффектов. Когда повреждается структура стенки капилляра, например, при ожогах, белки плазмы диффундируют из капилляра в тканевую жидкость через большие поры за счет градиента концентрации. Это приводит к уменьшению онкотического давления в плазме и к увеличению его в межклеточной жидкости, а тем самым к уменьшению скорости реабсорбции, и, следовательно, к отеку. В этом случае результирующее онкотическое давление будет зависеть и от радиуса пор $P_0(r)$.

Математическая модель кровотока при фильтрационно-реабсорбционных процессах. Зависимость $P_{гк}(x)$ можно считать линейной, как на рис. 9.12, только при предположении, что объемная скорость течения жидкости по капилляру (“продольное” течение) во много раз превышает скорость транскапиллярного течения (“поперечное” течение). Это условие выполняется при нормальных физиологических условиях, когда действительно только 0,5 % общего объема плазмы крови подвергается фильтрации.

В общем же случае функции $P(x)$, $Q(x)$ и $q(x)$, завися друг от друга, являются нелинейными. Действительно, вытекание жидкости со скоростью q уменьшает Q , а возвращение ее, наоборот, увеличивает Q . В результате изменения Q при течении плазмы вдоль капилляра не остается постоянным и градиент гидростатического давления $\text{grad } P_{гк}(x)$, следовательно, $P_{гк}(x)$ – нелинейная функция. Поскольку гидростатическое давление определяет в свою очередь q , то и зависимости $q(x)$ и $Q(x)$ – нелинейные функции. Систему “капилляр – ткань” необходимо рассматривать как нелинейную систему со взаимно-обратными связями.

Для того чтобы найти функцию $P(x)$, $Q(x)$ и $q(x)$, составим следующую систему уравнений. Рассмотрим два одновременно протекающих процесса в распределенной системе: движение жидкости вдоль капилляра и поперек через поры в его стенке (рис. 9.14).

При этом капилляр рассматриваем как жесткую трубку с гидравлическими порами в ее стенке. (Понятие «пора» в биофизике часто применяется для обозначения неоднородности внутренней микроструктуры объекта, через которую может

осуществляться транспорт веществ. Так, в главе 2 речь шла о белковых порах в мембране, образующих ионные каналы, их диаметр составляет ≈ 1 нм. В данной главе мы термином «гидравлическая пора» объединяем неоднородности в капиллярной стенке, диаметром, как правило, больше 5 нм, через которые может двигаться жидкость в результате градиента давления.) Допустим, по такой трубке течет вода с растворенными в ней солями, кроме этого, в ней имеются молекулы белка, размеры которых настолько больше, что они не могут проходить через поры в трубке. Будем считать, что пульсации кровотока в микрососудах отсутствуют.

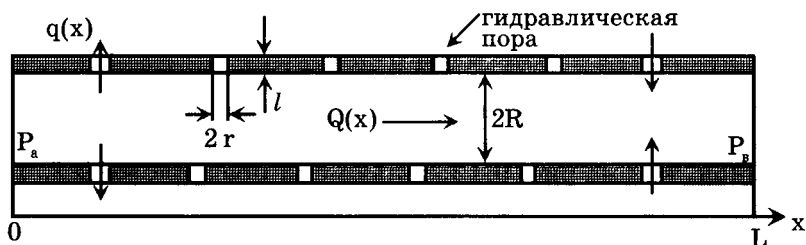


Рис. 9.14. Модель капилляра (r – радиус гидравлической поры в капилляре, R – радиус капилляра, L – его длина, l – толщина стенки, P_A – давление на артериальном конце, P_B – давление на венозном)

Скорость течения воды через поры $q dx$ равна уменьшению скорости ее течения по капилляру на длине dx :

$$dQ = -q dx, \quad (9.19)$$

где $q [m^3 / c \cdot m]$ – объемная скорость течения жидкости через все поры на поверхности капилляра единичной длины, $Q [m^3 / c]$ – объемная скорость течения жидкости вдоль капилляра.

Допустим, что основным уравнением, связывающим гемодинамические величины, является закон Пуазейля.

Для “продольного” течения по капилляру

$$Q = -\frac{1}{W} \cdot \frac{dP}{dx}. \quad (9.20)$$

Величина $P(x) = P_{гк}(x) - P_{гт}$ – результирующее гидростатическое давление. Удельное гидравлическое сопротивление капилляра (единичной длины)

$$W = \frac{8\eta}{\pi R^4},$$

где R – радиус просвета капилляра, η – коэффициент вязкости жидкости, которую мы будем считать ньютоновской.

Для “поперечного” течения через поры в стенке капилляра

$$q = \frac{P - P_0}{W},$$

где результирующее онкотическое давление $P_0 = P_{ок} - P_{от}$. Величина

$$w = \frac{8\eta l}{\pi r^4 \cdot N \cdot 2\pi R} = \frac{4\eta l}{\pi^2 r^4 \cdot R \cdot N}$$

представляет собой гидравлическое сопротивление всех пор на поверхности капилляра единичной длины, здесь N – количество пор на 1 м^2 поверхности капилляра, r – радиус поры, l – ее длина (толщина стенки капилляра). Считаем, что размеры и плотность распределения пор одинаковы вдоль капилляра.

Обозначая

$$\lambda = \sqrt{\frac{w}{W}} = \sqrt{\frac{R^3 \cdot l}{2\pi r^4 \cdot N}}$$

и принимая во внимание уравнения (9.19) – (9.21), получим дифференциальное уравнение второго порядка:

$$\frac{d^2 P}{dx^2} - \frac{P}{\lambda^2} = -\frac{P_0}{\lambda^2}. \quad (9.22)$$

Граничными условиями для данного уравнения примем величины гидростатического давления на артериальном ($x = 0$) и венозном ($x = L$) концах капилляра:

$$\begin{aligned} P(x = 0) &= P_a, \\ P(x = L) &= P_v. \end{aligned}$$

Решение уравнения (9.22):

$$P = A \cdot e^{\frac{x}{\lambda}} + B \cdot e^{-\frac{x}{\lambda}} + P_0.$$

Коэффициенты A и B находятся из граничных условий.

Когда гидравлическое сопротивление всех пор в капиллярной стенке во много раз превышает гидравлическое сопротивление капилляра ($L/\lambda < 1$), из общего решения можно получить, что

$$P(x) \approx P_a - \frac{(P_a - P_b)}{L} \cdot x,$$

то есть давление уменьшается с расстоянием по линейному закону, что соответствует закону Пуазейля для течения жидкости по трубе (см. рис. 9.3, 9.12, формулы 9.5 и 9.6).

Функции $Q(x)$ и $q(x)$ также в общем виде являются нелинейными.

Изменения параметров P_a , P_b , r , R существенно влияют на данные функции.

Рассчитанные пространственные распределения гемодинамических величин представлены на рис. 9.15 для различных радиусов пор. При этом предполагалось, что P_0 не зависит от r .

Расчеты показывают, что при малых радиусах пор ($r < 30$ нм) зависимость $P(x)$ выглядит как прямая линия (рис. 9.15, a , кривая 10), совпадающая с зависимостью, представленной на рис. 9.12. При этом Q изменяется очень незначительно, что согласуется с опытными данными. При больших радиусах пор проявляется нелинейность изменения гемодинамических параметров вдоль капилляра (рис. 9.15, $a, б$, кривые "200"). Изменяется также локализация и протяженность области равновесия. При увеличении r область равновесия становится более протяженной.

Зная $q(x)$, можно рассчитать долю объема жидкости, остающейся в межклеточном пространстве. Расчеты показывают, что доля объема жидкости, остающейся в межклеточном пространстве, при некоторых патологиях может существенно превышать нормальные значения. На характер кривых P , Q и q существенное влияние оказывает и изменение гемодинамических величин, а именно гидростатическое давление на артериальном и венозном концах капилляра, онкотическое давление в плазме и в межклеточной жидкости. Модель позволяет при разных P_a , P_b , P_0 рассчитать и построить графики функций распределения гемодинамических величин, представленных схематично на рис. 9.13, тем самым количественно проанализировать механизмы возникновения ряда патологий, в частности отеков.

Радиус капилляра также существенно влияет на транскапиллярный обмен. Анализ влияния просвета капилляра на фильтрационно-реабсорбционные процессы связан с проблемой рас-

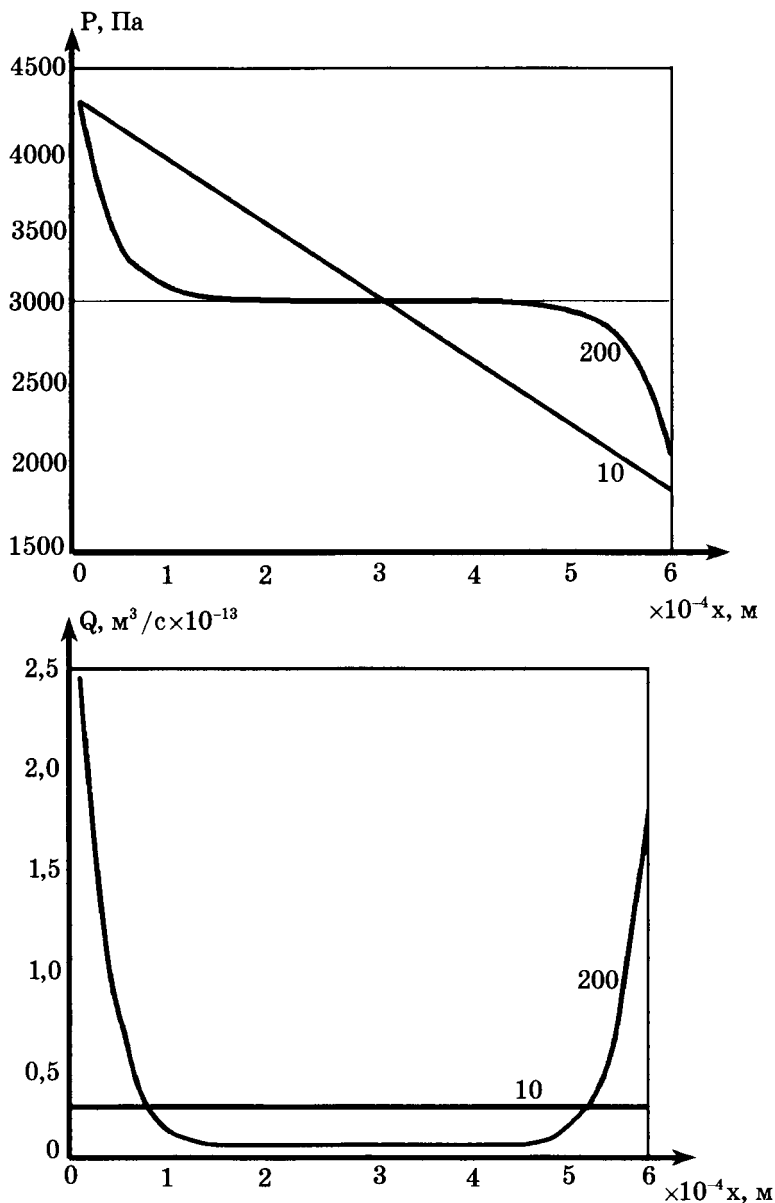


Рис. 9.15. Распределение гемодинамических величин вдоль капилляра для различных радиусов пор $r = 10; 200$ нм (расчетные данные). Давление $P_a = 32,5$ мм рт. ст., $P_v = 14$ мм рт. ст., $P_0 = 23$ мм рт. ст., радиус капилляра 3 мкм, вязкость $0,001$ Па \cdot с, $l = 0,6$ мкм, $N = 1,5 \cdot 10^{12}$ $1 / \text{м}^2$

чета гемодинамических величин при локальном сужении сосуда, в частности при образовании в нем тромбов (§ 39).

Таким образом, представленная модель фильтрационно-реабсорбционных процессов в капиллярах показала, что гемодинамические величины P , Q и q в общем виде являются нелинейными функциями расстояния x вдоль капилляра. Локализация и протяженность области динамического равновесия, а также доля жидкости, остающейся в межклеточном пространстве, существенно зависят от гидростатических давлений на артериальном и венозном концах капилляра, от онкотических давлений в плазме и в межклеточной жидкости, от ультраструктуры капилляра: радиуса и количества пор в его стенке, от радиуса просвета капилляра. Модель позволяет количественно проанализировать механизмы ряда патологий, в частности отеков.

§ 39. Особенности кровотока при локальном сужении сосудов. Резистивная модель

Как было показано выше, определяющим фактором фильтрационно-реабсорбционных процессов в капиллярах являются гемодинамические параметры кровотока. Однако ряд процессов в сердечно-сосудистой системе может изменить давление и скорость кровотока как в сердечно-сосудистой системе в целом, так и в отдельных ее частях, тем самым повлиять и на транскапиллярный обмен. Причиной нарушения гемодинамики могут быть изменения просветов сосудов и реологических свойств крови.

В данном разделе рассмотрим модель, позволяющую проанализировать изменение гемодинамических показателей системы при некоторых патологиях и качественно представить влияние этих нарушений на транскапиллярные процессы. Данная модель не будет учитывать эластичность сосудов (в отличие от модели Франка, в которой учитываются и сопротивление, и эластичность сосудов). Подобные модели называются резистивными.

Используя чисто резистивные модели, рассмотрим изменения гемодинамических показателей системы при:

- 1) сужении просвета сосуда, предшествующего разветвленному участку, например при образовании в нем тромба;
- 2) сужении просвета сосуда (образовании тромба) в одном из мелких сосудов разветвленного отдела кровеносной системы;
- 3) изменении вязкости крови.

Как при этом изменятся гемодинамические параметры вдоль сосудов?

Как это повлияет на фильтрационно-реабсорбционные процессы в капиллярах?

Для математического описания распределения давления и скорости кровотока в этих случаях необходимо упростить систему. Поэтому введем следующие допущения:

- а) параметры системы не изменяются во времени;
- б) эластичность сосудов не учитывается;
- в) не учитываются пульсации давления в различные фазы сердечного цикла, речь будет идти о среднем давлении;
- г) течение жидкости ламинарное.

Для исследования поведения системы используем электрические чисто резистивные модели, то есть аналоговые модели, учитывающие только стационарные режимы течения и не учитывающие переходные процессы (процессы установления течения). В этом случае течение крови по сосудам будет моделироваться электрическим током в цепи из активных сопротивлений.

Введем эквивалентные величины (рис. 9.16):

Сила тока во всей цепи I_0 –	Q_0 – объемная скорость кровотока во всей системе
Падение напряжения U – на сопротивлении	падение давления ΔP вдоль сосуда
Электрический потенциал ϕ –	давление P в сечении сосуда
ЭДС источника ε –	P_c – среднее давление в начале аорты
Сопротивление R –	W – гидравлическое сопротивление участков ab или cd
Сопротивление r –	w – гидравлическое сопротивление участка bc до его сужения
Сопротивление r' –	w' – гидравлическое сопротивление участка bc при его сужении
Сопротивление r_n –	w_n – гидравлическое сопротивление последующего сосудистого русла
Сопротивление r_0 –	w_0 – гидравлическое сопротивление предшествующего сосудистого русла

В основу математической модели положены закон Пуазейля (9.5), условие неразрывности струи (9.4) и закон Ома.

1. Сужение крупного сосуда (например, при образовании в нем тромба), рис. 9.16, а.

На рис. 9.16, б приведена эквивалентная электрическая схема.

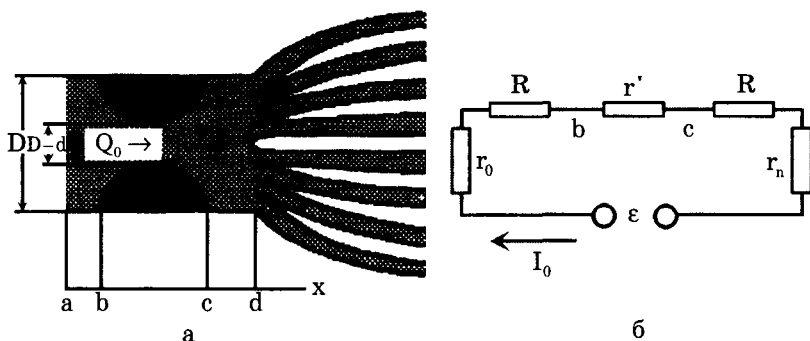


Рис. 9.16. Сужение крупного сосуда (а) и эквивалентная электрическая схема (б). На участке bc произошло сужение сосуда

Поскольку ток в цепи должен оставаться неизменным (по аналогии постоянства кровотока) несмотря на увеличение общего сопротивления в цепи из-за увеличения сопротивления $r' > r$, то должен увеличиться потенциал в т. а за счет увеличения ϵ .

Исходя из эквивалентной электрической схемы с учетом закона Пуазейля:

$$\begin{cases} \text{Сосуд } ad \text{ без сужения} & \left\{ \begin{array}{l} P_0 - P = (2W + w)Q_0 \\ P'_0 - P = (2W + w')Q_0 \end{array} \right. \end{cases}$$

где P_0 – давление в т. а, когда сужение отсутствует; P – давление в т. d; P'_0 – давление в т. а при сужении:

$$\begin{aligned} w &= \frac{8\eta l}{\pi(D/2)^4}, & w' &= \frac{8\eta l}{\pi((D-d)/2)^4} \\ W &= \frac{8\eta L}{\pi(D/2)^4}, & & \end{aligned} \quad (9.23)$$

где l – длина области сужения (bc), d – изменение диаметра просвета в области сужения, L – длина участка ab (и cd), D – диаметр просвета сосуда в т. а (и d), $(D-d)$ – диаметр просвета в зоне сужения.

Примем условно давление P на конце данного сосуда ад равным нулю.

Тогда

$$\begin{cases} P_0 = (2W + w)Q_0 \\ P'_0 = (2W + w')Q_0 \end{cases}$$

Вычитая одно уравнение из другого, получим:

$$P'_0 = P_0 + \frac{P_0(w' - w)}{2W + w} = P_0 \frac{(2 + \frac{w'}{W})}{2 + \frac{w}{W}}$$

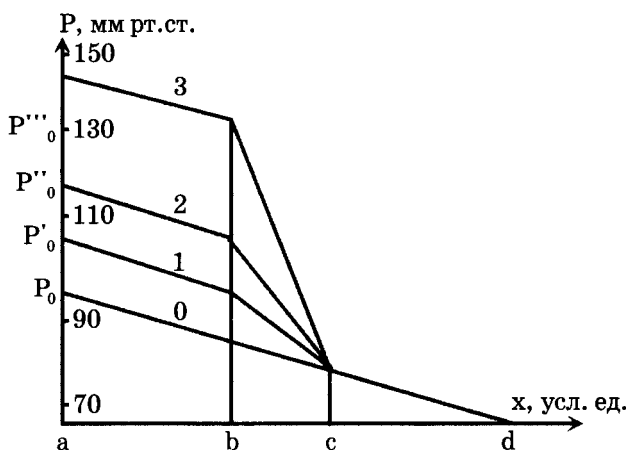


Рис. 9.17. Распределение среднего давления вдоль крупного сосуда для различных отношений d/D (для линий 0, 1, 2, 3 отношение d/D равно 0; 0,1; 0,25; 0,4 соответственно)

Найдем падение давления на участках ab , bc , cd :

$$\Delta P_{ab} = \Delta P_{cd} = Q_0 W = \frac{P_0}{2 + \frac{w}{W}},$$

$$\Delta P_{bc} = Q_0 w' = \frac{P_0 w'}{2W + w} = \frac{P_0 \cdot \frac{w'}{W}}{2 + \frac{w}{W}}$$

Распределение давления вдоль сосуда при сужении участка вс представлено на рис. 9.17. Каждая линия соответствует разному отношению d / D .

Таким образом, на базе данной чисто резистивной модели можно оценить подъем давления крови в левом желудочке сердца при возникновении сужения в крупном сосуде. Если же кровь не будет выбрасываться под большим давлением из левого желудочка сердца при образовании тромба в крупном сосуде, то давление в конце этого сосуда (в точке d) станет ниже нормы. В результате гидростатическое капиллярное давление P_a (см. п. 9.5) понизится, что может привести к нарушению фильтрационно-реабсорбционного равновесия между объемами межклеточной жидкости и плазмы.

2. Сужение одного из мелких сосудов разветвленной системы (возникновение в нем тромба), рис. 9.18, а. Число параллельно соединенных сосудов $n > 10$.

На рис. 9.18, б представлена эквивалентная электрическая схема.

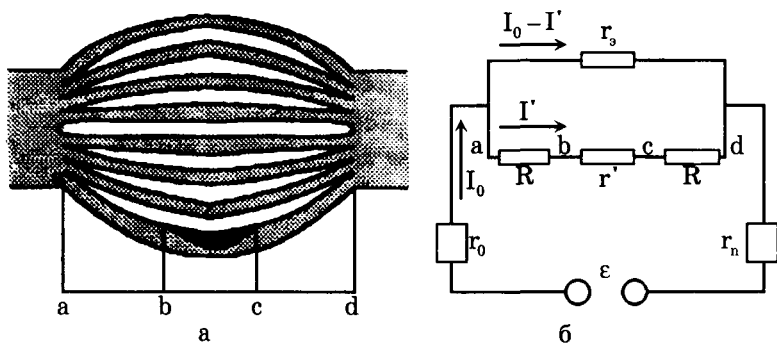


Рис. 9.18. Сужение (образование тромба) одного из мелких сосудов разветвленной системы (а) и эквивалентная электрическая схема (б), r_s – эквивалентное шунтирующее сопротивление, соответствующее общему гидравлическому сопротивлению всех параллельно соединенных сосудов без тромба

Так как общее гидравлическое сопротивление системы неповрежденных сосудов существенно меньше, чем гидравлическое сопротивление сосуда с тромбом, то $r_s \ll 2R + r'$.

До сужения общее эквивалентное сопротивление участка ad : $R_{\text{общ}} = r_c / n$ (r_c – эквивалентно гидравлическому сопротивлению одного сосуда без сужения). После сужения $R_{\text{общ}} \approx r_s = r_c / (n-1)$.

Поскольку $\frac{r_c}{n-1} \approx \frac{r_c}{n}$ при $n > 10$, то можно считать, что общее

сопротивление системы не изменилось. Следовательно ток I_0 в цепи в целом и падение напряжения ($P_a - P_d$) на участке ad остались прежними. В то же время произошло перераспределение тока между сопротивлениями (и соответственно кровотока между сосудами: большая часть потока потекла в неповрежденные сосуды). Изменился характер падения давления вдоль поврежденного сосуда: в связи с увеличением гидравлического сопротивления увеличилось ΔP вдоль суженного участка и уменьшилось ΔP до и после него из-за уменьшения кровотока в поврежденном сосуде. Рассчитаем падение давления и объемную скорость кровотока.

а). Распределение давления:

Исходя из закона Ома и эквивалентной схемы (рис. 9.18, б) можно получить:

Напряжение	Падение давления
$U_{ab} = U_{cd} = \frac{U_{ad} \cdot r'}{2 + \frac{r'}{R}}$	$\Delta P_{ab} = \Delta P_{cd} = \frac{P_a - P_d}{2 + \frac{w'}{W}}$
$U_{bc} = \frac{U_{cd} \cdot \frac{r'}{R}}{2 + \frac{r'}{R}}$	$\Delta P_{bc} = \frac{(P_a - P_d) \cdot \frac{w'}{W}}{2 + \frac{w'}{W}}$

Гидравлические сопротивления участков вычисляются по формулам (9.23).

Распределение давления вдоль сосуда, в котором произошло локальное сужение, рассчитанное по выведенным выше формулам, представлено на рис. 9.19.

Образование тромба приводит к нарушению линейной зависимости падения давления вдоль капилляра (сравните рис. 9.19 и рис. 9.12). Так, в точке "b" гидростатическое давление становится выше нормы, а в точке "с" – ниже. Изменяется и градиент гидростатического давления вдоль капилляра по сравнению со стандартным значением: уменьшается на участках ab и cd

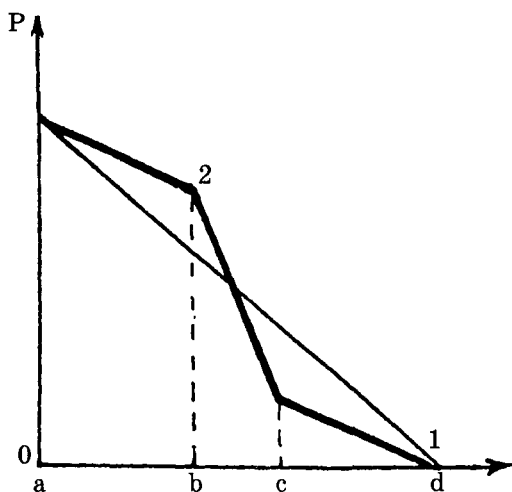


Рис. 9.19. Распределение давления вдоль мелкого сосуда в разветвленной системе (1 — сосуд без сужения, 2 — сосуд с сужением; $ab = cd$ — длина участков без сужения, bc — длина участка с сужением)

резко увеличивается на bc . В результате локальное изменение просвета капилляра может создать в капилляре пространственно неоднородные условия для протекания процессов выхода жидкости в межклеточное пространство и возвращения ее в сосуд, что может привести к нарушению фильтрационно-реабсорбционного равновесия (см. § 38). При этом результат транскапиллярного обмена может зависеть и от месторасположения тромба в капилляре, а именно от того, к какому концу он находится ближе — к артериальному или венозному.

б). Объемная скорость кровотока:

Введем величины:

Q_0 — объемная скорость кровотока до и после разветвления (в точках a и в точках d),

q_0 — объемная скорость кровотока в каждом из неповрежденных сосудов (когда нет сужения сосуда),

q — объемная скорость кровотока в каждом из неповрежденных сосудов (когда произошло локальное сужение одного сосуда),

q' — объемная скорость кровотока в сосуде, просвет которого изменился.

Отсутствие сужения считаем все сосуды одинаковыми, в этом случае кровоток распределяется равномерно по всем сосудам:

$$q_0 = \frac{Q_0}{n}$$

Исходя из эквивалентной электрической схемы (рис. 9.18, б) с учетом закона Ома для участка цепи можно получить:

$$q' \approx q_0 \cdot \frac{(2+w/W)}{2+w'/W}$$

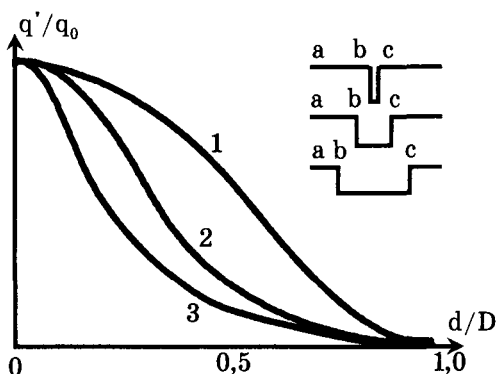


Рис. 9.20. Влияние размеров области сужения в мелком сосуде на кровоток в нем (кривые соответствуют разным длинам участка сужения: для линий 1, 2, 3 отношение l/L равно 0,04; 0,2; 0,5 соответственно); справа схематично показаны относительные длины сужения bc и сосуда ab

Уменьшение просвета сосуда приводит к резкому падению кровотока в этом сосуде. Причем зависимость q' от d нелинейная (рис. 9.20). Когда сужение отсутствует ($d = 0$), то кровоток в сосуде не изменяется: $q' / q_0 = 1$ (рис. 9.20). Когда просвет уменьшается до нуля (тромб полностью перекрывает сосуд, $d = D$), то в этот сосуд кровь не идет: $q' = 0$.

Образование тромбов в капиллярах может происходить в результате действия ионизирующего излучения на организм. В этом случае в капиллярах может возникнуть стаз крови, что повлияет на транспорт веществ между плазмой и межклеточной жидкостью (см. п. 9.5).

Уменьшение скорости кровотока в поврежденном сосуде может привести к снижению интенсивности обмена веществ между кровью и тканями, вызвать гипоксию близлежащих участков тканей и возможно даже их некроз. С подобными эффектами могут быть связаны такие заболевания, как инфаркт, инсульт.

В данных задачах не рассматривался обратный эффект влияния скорости кровотока и падения давления на процесс образования тромбов. В то же время известно, что падение скорости кровотока и снижение падения давления в сосуде создают предпосылки для их возникновения. Об этом свидетельствует частое обнаружение тромбов в участках резкого сужения просвета артерий.

Кроме этого, вследствие неравномерного сужения просвета сосудов (или локального расширения) может возникнуть турбулентное (вихревое) движение кровотока. Турбулентное движение создает условия для оседания тромбоцитов и образования агрегатов. Этот процесс часто является пусковым в формировании тромба. Кроме этого, если тромб слабо связан со стенкой сосуда, то под действием резкого перепада давления вдоль него он может начать двигаться. В данных моделях не рассматривались возможные скачки на границах сужения (по уравнению Бернулли).

3. Изменение вязкости крови.

Перепад давления (а следовательно – $\text{grad } p$) в сосуде изменяется, если изменяется вязкость крови; с увеличением вязкости он линейно растет:

$$\text{grad } p = \eta \frac{8Q}{\pi R^4}.$$

На рис. 9.21 приведено распределение давления вдоль сосуда в норме и при некоторых заболеваниях.

В результате на выходе из данного сосуда давление изменится:

$$P_1 < P_2,$$

$$P_3 > P_2,$$

что может привести к изменению гемодинамических параметров вдоль последующих сосудов. Изменение гидростатического давления в связи с уменьшением или увеличением вязкости крови вызовет изменение капиллярного давления, что может явиться причиной нарушения фильтрационно-реабсорбционно-го равновесия.

Таким образом, чисто резистивная модель позволяет качественно проанализировать изменение гемодинамических параметров системы при локальных сужениях крупных и мелких сосудов и сделать качественные выводы о влиянии этих нарушений на протекание фильтрационно-реабсорбционных процессов в капиллярах.

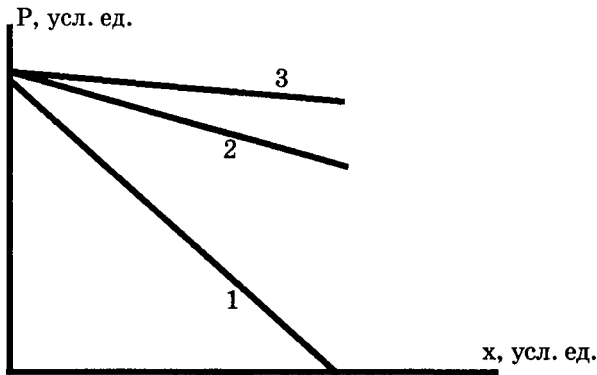


Рис. 9.21. Распределение давления вдоль сосуда для различных вязкостей крови $\eta_1 > \eta_2 > \eta_3$

Сердечно-сосудистая система – нелинейная система со сложными взаимно-обратными связями, анализ которой необходимо проводить исходя из системного подхода к разнообразным процессам, протекающим в ней.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ, ЗАДАЧИ, ЗАДАНИЯ

1. Радиус сосуда уменьшился вдвое. Во сколько раз изменится объемная скорость кровотока при неизменном перепаде давления?

2. Вычислите давление крови на расстоянии 5 см от начала сосуда, если в начале сосуда давление составляет 10^4 Па, его радиус 1 мм, вязкость крови $0,005$ Па · с, линейная скорость движения крови 20 см / с.

3. Во сколько раз изменится скорость падения давления в начале диастолы, если гидравлическое сопротивление мелких сосудов увеличилось на 20% ?

4. Во сколько раз гидравлическое сопротивление участка аорты (радиус аорты 1,25 см) меньше, чем гидравлическое сопротивление участка артерии той же длины (радиус артерии 2,5 мм)? Вязкость крови в артерии составляет $0,9$ вязкости крови в аорте.

5. Во сколько раз должно увеличиться давление крови в начале крупного сосуда, чтобы при сужении его просвета на 30% давление на выходе из сосуда и объемная скорость кровотока остались бы прежними? В отсутствие сужения падение давления в сосуде составляет $0,2$ от давления в начале сосуда.

6. Оцените, какое время эритроцит находится в капилляре.

ТИПОВЫЕ ТЕСТЫ ТЕКУЩЕГО КОНТРОЛЯ

9.1. Кровь – это жидкость (а или б), так как это (*l* или *m*), коэффициент вязкости которой (*x* или *y*).

а. ньютоновская *l*. однородная жидкость

б. неньютоновская *m*. суспензия

x. постоянный параметр $\eta = \text{const}$

y. функция условий течения $\eta (dV/dZ)$

1. а *l* у 2. б *m* *x* 3. а *l* *x* 4. б *m* у

9.2. В крупном сосуде одновременно происходят:

а. перемещение частиц крови

б. распространяется пульсовая волна

в. распространяется звуковая волна

Каковы характерные скорости этих процессов?

x. 1500 м / с

y. 10 м / с

z. 0,5 м / с

1. а*z*, б*у*, в*x*

2. а*z*, б*x*, в*у*

3. а*x*, б*у*, в*z*

9.3. В результате решения системы уравнений в модели Франка получается зависимость: $P = P_0 \cdot e^{-t/wc}$ для падения давления во время процесса (а, б), когда скорость поступления крови из сердца в крупные сосуды (*l*, *m*).

а. систолы

1. $Q_c \neq 0$

б. диастолы

m. $Q_c = 0$

1. а, *l*

2. а, *m*

3. б, *l*

4. б, *m*

ГЛАВА 10. ИНФОРМАЦИЯ И ПРИНЦИПЫ РЕГУЛЯЦИИ В БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

Биологическая кибернетика является составной частью биофизики сложных систем. Биологическая кибернетика имеет большое значение для развития современной биологии, медицины и экологии. Кибернетический подход к изучению функционирования органов, физиологических систем, организма в целом и сообществ организмов позволяет изучить особенности управления и саморегуляции биологических объектов в норме и патологии.

§ 40. Кибернетическая система. Ее свойства

Слово *кибернетика* греческого происхождения. Оно встречается еще в трудах греческого философа Платона, жившего около 2400 лет тому назад, и означает искусство управления кораблем. Ампер в 1832 г. назвал кибернетикой науку об управлении государствами, которую, по его мнению, следовало бы создать. Норберт Винер в 1948 г. в книге «Кибернетика или управление в животном и машине» изложил основные идеи новой науки об общих законах управления самых различных сложных систем.

Кибернетика – наука об общих законах процессов организации, управления и переработки информации в сложных системах различной физической природы: машинах, технических устройствах, живых организмах.

Возникновение науки кибернетики обусловлено научно-технической революцией, созданием сложных самоуправляющихся станков, автоматических линий, вычислительных машин. Значительную роль сыграло также развитие нейрофизиологии – науки о системах управления и регулирования в живом организме. Создание науки об общих законах управления вызвано также развитием наук об управлении учреждениями (в том числе медицинскими), государственными системами, обществом. Развитие кибернетики было бы невозможным без прогресса электроники и создания электронных вычислительных машин.

Предмет кибернетики – **кибернетическая система** – упорядоченная совокупность взаимодействующих объектов (элементов систем), объединенных выполнением определенной функции и способных обмениваться информацией.

Элементами кибернетической системы могут быть объекты различной физической природы: неживые предметы, живые объекты, процессы, явления и т.д. Например, элементами ЭВМ являются блоки ЭВМ; мозга – нейроны; коллектива – люди, члены коллектива. (Толпа не кибернетическая система, потому что она не объединена определенной общей функцией, отсутствует упорядоченность и нет четкого обмена информацией.)

Кибернетическая система – абстрагированное понятие, не отражающее всех физических, технических или физиологических особенностей объекта. Так, человек как кибернетическая система рассматривается только с точки зрения взаимосвязи и управления его отдельных органов без анатомических подробностей.

Характеристики системы, рассматриваемые кибернетикой, ее параметры, делятся на входные параметры: X_1, X_2, \dots, X_n , учитывающие воздействие внешней среды на систему, и выходные параметры Y_1, Y_2, \dots, Y_n , характеризующие воздействие системы на внешнюю среду (рис. 10.1).

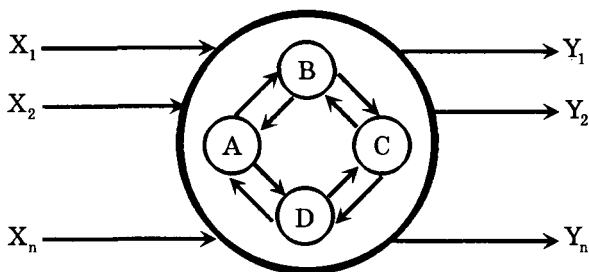


Рис. 10.1. Кибернетическая система (схема)

Кибернетические системы – сложные системы, сами состоящие из подсистем (А, В ... на рис. 10.1), между которыми тоже имеются связи. Эти подсистемы, в свою очередь, также могут состоять из еще более простых кибернетических систем, то есть организация кибернетических систем иерархическая. Каждому уровню иерархии соответствует определенный уровень организации. Живой организм тоже иерархическая система. Биофизика разделяется по уровням организации (иерархиям) живого организма: на молекулярную, клеточную, органную и сложных систем.

Кибернетика изучает динамические системы, в которых протекают сложные процессы, состояние которых непрерывно меняется под влиянием внешних воздействий или в зависимости от фазы функционирования. Состояние динамической системы характеризуется значениями ее параметров не только в данный момент времени, но и в предыдущие моменты времени. Так, человек, как кибернетическая система, – это совокупность протекающих в нем, меняющихся во времени процессов, для характеристики состояния организма человека необходимо знание анамнеза и надо учитывать его связи с окружающей средой (условия жизни, работы и т.д.). (Согласно определению, принятому Всемирной организацией здравоохранения, состояние здоровья человека – это не только отсутствие болезни, а состояние полного физического, духовного и социального благополучия.)

На современном этапе развития медицины организм рассматривается с позиций системного подхода, заключающегося в

комплексном изучении его внутренних связей и взаимодействий с окружающей средой.

Специально для биологических систем следует отметить их выраженную вариабельность. Нет одинаковых пациентов, так же как нет одинаковых клеток. Каждый человек требует особого внимания, особого подхода.

Следует также учитывать то обстоятельство, что в кибернетических системах могут действовать не только динамические законы (законы однозначного соответствия следствия и причин), но и статистические, вероятностные законы, когда можно говорить о большей или меньшей вероятности того или иного следствия данной причины. Статистические законы часто встречаются в медицине, например, когда речь идет о вероятности того или иного исхода болезни, о вероятности осложнений, о вероятности той или иной реакции организма на внешнее воздействие: перемену климата, невесомость, качку, введение лекарственного препарата, облучение и т.д. Поэтому кибернетика широко использует теорию вероятностей – основу ее математического аппарата.

§ 41. Принцип автоматической регуляции в живых системах

Управление (регулирование) – процесс изменения состояния или режима функционирования системы в соответствии с поставленной перед ней задачей.

Всякая система содержит управляющую часть и *исполнительную* часть (рис.10.2). По линии прямой связи управляющая часть посылает в соответствии с заданием в исполнительную часть команды. По линии обратной связи в управляющую часть поступают сведения из исполнительной части о выполнении команд. Например, головной мозг (управляющая часть) посылает команды мышцам, а по каналам обратной связи в головной мозг поступают сведения о выполнении команды (например, о соответствующем двигательном акте).

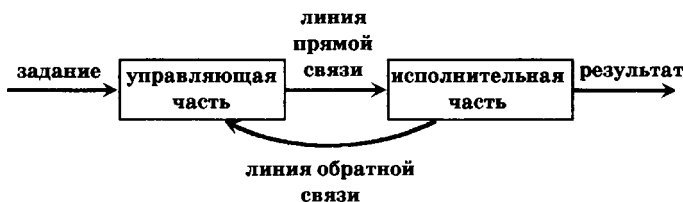


Рис. 10.2. Простейшая схема системы управления

Биологические объекты относятся к *саморегулируемым системам*. Саморегулируемые системы такие, которые обладают способностью поддерживать свое состояние или режим функционирования на определенном заданном уровне при непредвиденных внешних воздействиях.

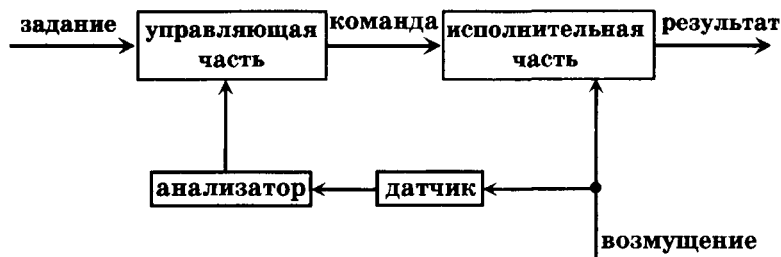


Рис. 10.3. Система регулирования по возмущению

Теория автоматического регулирования выделяет два основных способа регулирования: регулирование по возмущению и регулирование по отклонению. Система регулирования (рис. 10.3) по возмущению позволяет устранить результаты непредвиденного внешнего воздействия на систему с целью сохранить заданный режим функционирования. Для этого система должна содержать в своей памяти информацию о возможных последствиях возмущения.

Примером регулирования по возмущению является система терморегуляции организма, основанная на сигналах кожных терморепцепторов об изменении температуры окружающего воздуха.

Другим распространенным видом регулирования является регулирование по отклонению.

В случае регулирования по отклонению (рис. 10.4) управляющая часть вырабатывает команды, вызывающие изменения в системе, компенсирующие отклонения от заданного режима функционирования в системе.

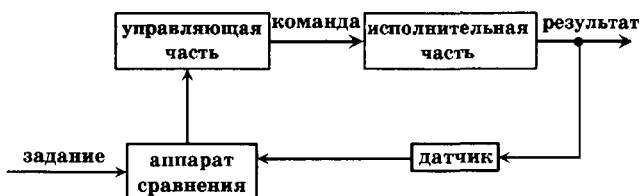


Рис. 10.4. Система регулирования по отклонению

Датчик передает по каналу обратной связи сведения о режиме функционирования системы в аппарат сравнения, в котором они сравниваются с заданными параметрами, в случае отклонения от задания (рассогласования) управляющая часть вырабатывает команды, устраняющие отклонения. Обратные связи – необходимое условие процессов саморегуляции. Обратная связь передает информацию о результате функционирования системы в управляющую часть. Различают положительные и отрицательные обратные связи.

Положительные обратные связи приводят к выработке команд, ведущих к увеличению отклонения системы от первоначального состояния. Например, всасывание желудком продуктов переваривания белков приводит к увеличению сокоотделения («аппетит приходит во время еды»). В то же время некоторые патологии развиваются с участием положительных обратных связей. Например, ослабление сердечной деятельности может приводить к закупорке сосудов, что в свою очередь вызывает еще большее ослабление сердечной деятельности.

Отрицательные обратные связи вызывают команды, стремящиеся уменьшить отклонения в системе. Регулирование по отклонению осуществляется с использованием отрицательных обратных связей. Например, при перегреве организма усиливается потоотделение, учащается дыхание, что приводит к увеличению теплоотдачи в окружающую среду и понижению температуры организма.

Биологические системы обладают способностью менять задание, программу, определяющую результат их функционирования, в целях улучшения результата деятельности или приспособления к резким изменениям условий внешней среды.

Механизм приспособления организма к меняющимся условиям называется гомеостазом. Гомеостаз обеспечивает поддержание в организме условий постоянного функционирования процессов метаболизма: постоянство температуры, рН, давления и т.д. Более строго, параметры во внутренней среде организма непостоянны. Они совершают колебания около средних значений: сезонные, суточные, за цикл дыхания, сердечного сокращения и т.д. Поддержание колебаний параметров системы на постоянном уровне (по амплитуде и частоте) называется гомеокинезом.

В заключение рассмотрим в качестве примера упрощенную схему терморегуляции теплокровных организмов (рис. 10.5).

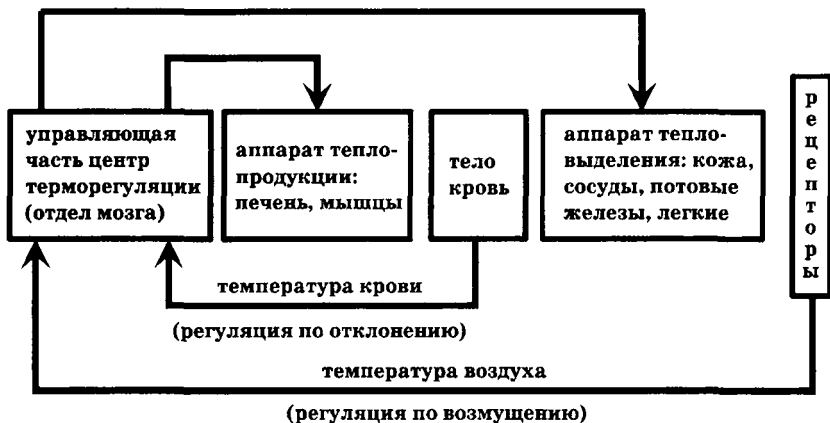


Рис. 10.5. Схема терморегуляции теплокровных организмов

Информация о температуре тела организма поступает в центр терморегуляции головного мозга вместе с омывающей его кровью. При отклонении от заданной температуры вырабатываются команды в исполняющую часть для компенсации отклонения. Это регуляция по отклонению при помощи отрицательной обратной связи. Кроме того, осуществляется регуляция по возмущению на основе сведений об изменении температуры окружающего воздуха, поступающих от кожных терморепцепторов. Команды из центра терморегуляции поступают в аппарат теплопродукции (в основном тепло вырабатывает печень, мышцы) и в аппарат тепловыделения (кожа, сосуды, потовые железы, легкие). Так, при перегреве организма уменьшается теплообразование и усиливаются процессы тепловыделения в основном посредством испарения воды с поверхности кожи и легких.

§ 42. Информация. Информационные потоки в живых системах

Информация (от лат. *informatio* – разъяснение, осведомление) – это один из широко используемых на сегодня терминов, которые употребляет человек в процессе деятельности. Создаются информационные центры, передаются информационные программы, говорят о лавинном росте информационных потоков, сообщается информация «для размышления» и т.д. Практически одновременно и взаимосвязано с появлением кибернетики в XX столетии создается теория информации

– раздел кибернетики, посвященный математическому описанию процессов получения, хранения, переработки и передачи информации.

Эта теория возникла в ходе решения задач передачи потоков сообщений по каналам связи в технических системах, и первый фундаментальный труд принадлежит К.Шеннону «Математическая теория связи» (1948 г.). Сегодня понятие «информация» является одной из основных философских категорий, наряду с такими категориями, как материя, энергия, без которых невозможно описание функционирования живых систем.

К основным понятиям теории информации относятся: сообщение, сигнал, количество информации, энтропия, кодирование, пропускная способность канала связи.

Сообщение – это некоторая информация о событиях, закодированная в форме определенного сигнала.

Сигнал – физический носитель информации. Сигналом может быть звук, свет, буква, механический удар и др.

Прежде чем рассмотреть вопрос о количестве информации, необходимо отметить следующие ее свойства:

1. Информация имеет смысл только при наличии ее приемника (потребителя). Если принимающий объект отсутствует, то нельзя говорить о существовании информации. Так, если в комнате работает телевизор, но в ней нет человека, то все, что показывается и говорится, не является информацией.

2. Наличие сигнала не обязательно говорит о том, что передается некоторая информация. Информативно только такое сообщение, которое несет в себе что-то неизвестное ранее, в чем нуждается объект, которому оно передается.

3. Информация может передаваться не обязательно только через наше сознание. Она передается и на подсознательном уровне, и на уровне внутренних процессов в организме. Для мышц двигательного аппарата пришедшие к нему нервные импульсы несут информацию о необходимых действиях; для сердца объем крови в диастолу несет информацию о необходимой силе последующего сокращения, перестройка конформации фермента несет информацию для процессов переноса ионов и др.

4. Если событие достоверное (то есть его вероятность $P=1$), то сообщение о том, что оно произошло, не несет никакой информации для потребителя. Так, если вы в настоящий момент читаете эту страницу учебника и вам кто-то об этом сообщает, то в этом сообщении для вас нет ничего нового, то есть не содержится абсолютно никакой информации.

5. Сообщение о событии, вероятность которого $p < 1$, содержит в себе информацию, и тем большую, чем меньше вероятность события, которое произошло.

Таким образом, чем меньше вероятность некоторого события, тем большее количество информации содержит сообщение о том, что оно произошло.

Так например, если во Вселенной появилась сверхновая звезда, событие крайне маловероятное, об этом сообщают все мировые информационные агентства и газеты, так как в этом сообщении содержится огромное количество информации.

Шеннон дал следующее определение информации:

«Информация, содержащаяся в сообщении, есть мера того количества неопределенности, которое ликвидируется после получения данного сообщения».

Количество информации $I(x_i)$, содержащееся в сообщении x_i , равно логарифму величины, обратной вероятности $P(x_i)$ этого события:

$$I_i = \log_2 \frac{1}{P(x_i)} = -\log_2 P(x_i). \quad (10.1)$$

За единицу информации принято количество информации, содержащееся в сообщении о том, что произошло одно из двух равновероятных событий, то есть если $P(A) = P(B) = 0,5$, то

$$I_A = I_B = -\log_2 0,5 = 1.$$

Это количество информации называют бит.

Пример: Сколько бит информации содержит произвольное трехзначное число?

Первая цифра имеет 9 различных значений от 1 до 9 (т.к. 0 в начале числа незначим), вторая и третья – по 10 значений (от 0 до 9). Тогда

$$I = \log_2 9 + 2 \log_2 10 = 9,28 \text{ бит.}$$

В теории информации источник информации задается в виде множества сообщений X_1, X_2, \dots, X_n , с вероятностями соответственно P_1, P_2, \dots, P_n . В этом случае среднее количество информации, приходящееся на одно сообщение, определяется по формуле Шеннона:

$$\bar{I} = -\sum_{i=1}^n P(x_i) \log_2 P(x_i), \quad (10.2)$$

где $i = 1, 2, \dots, n$.

Пример: Рассчитаем количество информации I_A и I_B в сообщениях о событиях А и В, вероятности которых: $P(A) = 3/4$ и $P(B) = 1/4$.

Для сообщения А: $I_A = -\log_2(3/4) = 0,42$ бит.

Для сообщения В: $I_B = -\log_2(1/4) = 2,0$ бит.

Среднее количество информации на одно сообщение:

$$\bar{I} = -\sum_{i=1}^n P_i \log_2 P_i = \left(\frac{3}{4} \cdot 0,42\right) + \left(\frac{1}{4} \cdot 2,0\right) = 0,81 \text{ бит.}$$

Величина I рассматривается как мера неопределенности сведений об источнике информации, которая имела место до приема сообщений и была устранена после их получения.

Эту меру неопределенности называют энтропией (H) источника информации, приходящейся на одно сообщение. Таким образом:

$$H = -\sum_{i=1}^n P(x_i) \log_2 P_i. \quad (10.3)$$

Среднее количество информации и энтропия H численно равны, но имеют противоположный смысл.

Чем из большего числа сообщений получатель информации должен сделать выбор, тем большее значение имеет информационная энтропия.

Для источника с единственно возможным сообщением, вероятность которого стремится в 1 ($P \rightarrow 1$), энтропия стремится к нулю ($H \rightarrow 0$).

Если все k возможных сообщений источника равновероятны ($P(x_i) = 1/k$), то его энтропия H максимальна:

$$H_{\max} = \log_2 k. \quad (10.4)$$

Предполагается, что каждому сообщению соответствует только одно из возможных состояний источника. В этом случае величина H может служить мерой неорганизованности системы, являющейся источником информации. Чем менее организована система, тем больше число ее возможных состояний и величина максимальной энтропии;

Для примера рассмотрим три источника информации А, В и С, характеризующиеся тремя сообщениями каждый: I, II и III с вероятностями, указанными ниже:

сообщения источник	I	II	III
A	0,8	0,1	0,1
B	0,4	0,4	0,2
C	0,33	0,33	0,33

Вычислим энтропии источников А, В и С на одно сообщение:

$$H_A = 0,8 \log_2 \frac{1}{0,8} + 0,1 \log_2 10 + 0,1 \log_2 10 = 0,92 \text{ бит.}$$

$$H_B = 0,4 \log_2 \frac{1}{0,4} + 0,4 \log_2 \frac{1}{0,4} + 0,2 \log_2 5 = 1,50 \text{ бит.}$$

$$H_C = \log_2 3 = 1,53 \text{ бит.}$$

Как видим, источник информации С, который характеризуется сообщениями с одинаковыми вероятностями ($P = 0,33$), имеет самую большую $H = H_{\max}$, то есть самую большую степень неопределенности.

Уровень определенности (детерминированности) источника информации характеризуется величиной

$$R = 1 - \frac{H}{H_{\max}},$$

где H – энтропия на одно состояние источника информации, H_{\max} – максимальная энтропия на одно сообщение, когда все сообщения равновероятны. В нашем примере $R_C = 0$, $R_B = 0,02$, $R_A = 0,4$.

Если $R = 1,0 - 0,3$, источник информации считается детерминированным, $R = 0,3 - 0,1$ – вероятностно детерминированным, $R < 0,1$ вероятностным (стохастическим). Таким образом, источники В и С – стохастические, а источник А – детерминированный.

Среднее количество информации, которое может получить объект, зависит от характеристик канала связи. Каналом связи может быть провод, световой луч, волновод, нервные волок-

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ, ЗАДАЧИ, ЗАДАНИЯ

1. Какие задачи решает биологическая кибернетика?
2. Начертите блок-схемы систем автоматического регулирования по отклонению, по возмущению. Приведите примеры автоматического регулирования.
3. Что такое информация, сообщение, сигнал, канал связи, бит?
4. Какое количество информации содержится в двухзначном числе?

(Ответ: 6,5 бит.)

5. Поступило три сообщения о событиях А, В и С, вероятности которых соответственно: $1/4$, $1/4$ и $1/2$. Какое среднее количество информации приходится на одно сообщение?

(Ответ: 1,5 бит.)

ТИПОВЫЕ ТЕСТЫ ТЕКУЩЕГО КОНТРОЛЯ

1. Для живого организма как кибернетической системы характерны свойства:

1. сложность
2. иерархичность
3. динамичность
4. переменность

2. В системе автоматического регулирования по возмущению в управляющую часть системы поступает информация:

1. о воздействии внешних факторов на систему
2. о реакции системы на воздействие

3. В системе автоматического регулирования по отклонению в управляющую часть системы поступает информация:

1. о воздействии внешних факторов на систему
2. о реакции системы на воздействие

4. Чем больше вероятность события, тем сообщение об этом событии несет информацию:

1. большую
2. меньшую

РАЗДЕЛ IV.

БИОСФЕРА И ФИЗИЧЕСКИЕ ПОЛЯ

Биосфера Земли, в том числе и человек, развивались и существуют под постоянным действием потоков электромагнитных волн и ионизирующих излучений. Естественный радиоактивный фон и фон электромагнитных излучений являются сферой нашего обитания, неотъемлемой частью и условием развития жизни.

Космические события, изменения солнечной активности, нарушение магнитосферы и ионосферы Земли могут оказывать влияние на жизненные процессы всех биологических объектов нашей планеты.

Изучение влияния физических полей окружающего мира на биосферу является одной из важнейших задач биофизики. Прогресс в этой области науки тесно связан с проблемами развития цивилизации, экологического состояния Земли и существования человечества.

С другой стороны, сам человек является источником акустических и электромагнитных полей. Эти поля называются собственными физическими полями человека. К ним относятся акустическое, электрическое и магнитное поля, электромагнитные волны в радио-инфракрасном и видимом диапазонах. Изучение собственных физических полей человека позволяет глубже понимать процессы, происходящие в организме, и использовать эти поля в диагностических целях.

В данном разделе рассматриваются два аспекта проблемы «человек – физические поля»: влияние внешних физических полей на организм человека (глава 11) и характеристики собственных физических полей человека (глава 12).

Авторы сочли целесообразным предварить эти главы кратким общим введением.

Вещество и поле – составляющие единого материального мира.

На современном уровне развития науки известны два вида материи: *вещество* и *поле*. К веществу относятся формы материи, состоящие из элементарных частиц (протонов, электронов, нейтронов и др.), из которых состоят атомы и молекулы и, в конечном счете, все окружающие тела. Веществу свойственно наличие массы покоя. Поле – форма материи, посредством которой осуществляется взаимодействие между частицами вещества или телами. Полю свойственны непрерывность в пространстве и отсутствие массы покоя.

Поле и вещество неразрывно связаны между собой, образуя единую материю нашего мира.

Важнейшим универсальным свойством материи является корпускулярно-волновой дуализм. Всем микрообъектам присущи одновременно и корпускулярные, и волновые свойства. Впервые корпускулярно-волновой дуализм был установлен для света. Опыты по интерференции, дифракции света свидетельствовали о его волновой природе и подтверждали теорию Максвелла, установившую, что свет представляет собой электромагнитные волны.

Электромагнитной (ЭМ) волной называется процесс распространения в пространстве взаимоиндуцирующих друг друга переменных электрических и магнитных полей.

Основные положения об ЭМ поле были сформулированы английским физиком Максвеллом, объединившим в рамках единой теории электрические и магнитные явления. Им было показано, что ЭМ волны распространяются в среде с конечной скоростью, векторы напряженности электрического поля E и магнитного поля H взаимно-перпендикулярны и фазы их колебаний одинаковы. Для плоской гармонической ЭМ волны, распространяющейся в изотропной среде без затухания:

$$\begin{aligned} E(x, t) &= E_m \sin \omega(t - x/v), \\ H(x, t) &= H_m \sin \omega(t - x/v) \end{aligned} \quad (11.1)$$

где $E(x, t)$ – мгновенное значение напряженности электрического поля, E_m – ее максимальное значение, $H(x, t)$ – мгновенное значение напряженности магнитного поля, H_m – ее максимальное значение, ω – циклическая частота; v – скорость распространения ЭМ волны, t – время, x – координата вдоль направления распространения волны.

Длина волны λ и период колебаний T связаны соотношением:

$$\lambda = vT. \quad (11.2)$$

Длиной волны называется расстояние между двумя ближайшими точками, колебания величин E и H в которых происходят в одинаковой фазе. Скорость распространения ЭМ волны в вакууме (c) есть величина постоянная:

$$c = \frac{1}{\sqrt{\epsilon_0 \mu_0}},$$

где ϵ_0 – электрическая постоянная ($\epsilon_0 = 8,85 \cdot 10^{-12}$ Ф /м), μ_0 – магнитная постоянная ($\mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7}$ Гн/м). Скорость распространения ЭМ волны в однородной изотропной среде, имеющей относительную диэлектрическую проницаемость $\epsilon \geq 1$ и относительную магнитную проницаемость $\mu \geq 1$, имеет вид:

$$v = \frac{c}{\sqrt{\epsilon \mu}}. \quad (11.4)$$

Из уравнения (11.4) следует, что скорость распространения ЭМ волны в среде (v) всегда меньше, чем в вакууме (c).

Важнейшей характеристикой волны является интенсивность I – среднее количество энергии W_{cp} , переносимое волной за единицу времени через единичную площадку, расположенную перпендикулярно направлению распространения волны:

$$I = \frac{W_{cp}}{St}. \quad (11.5)$$

Вместе с тем Планк показал, что для объяснения закона равновесного теплового излучения необходимо принять гипотезу о дискретном характере излучения, полагая, что энергия излучения кратна некоторой величине ϵ , названная им квантом энергии:

$$\epsilon = hv = hc / \lambda \quad (11.6)$$

где ν – частота излучения, $h = 6,62 \cdot 10^{-34}$ Дж · с – постоянная Планка.

В дальнейшем трудами Эйнштейна и ряда ученых было показано, что ЭМ-излучение не только испускается, но и распространяется квантами. Так возникло представление о частицах света фотонах, несущих квант энергии ϵ и движущихся со скоростью света.

Таким образом, было разрешено противоречие, возникшее еще в 17 столетии и содержащееся в утверждениях, что свет, с

одной стороны, – это волна (Гюйгенс), а с другой – поток «корпускул» (Ньютон). ЭМ излучение обладает дуализмом, то есть одновременно и свойствами волны (11. 1), и свойствами потока частиц (11.6). Корпускулярно-волновой дуализм присущ и другим микрочастицам, например электронам, нейтронам.

Один вид материи может превращаться в другой и обратно. Так известна реакция аннигиляции (уничтожения) двух античастиц: электрона и позитрона:



В данной реакции вещество – электрон e^- и позитрон e^+ – превращаются в два кванта электромагнитного поля. В результате этой реакции могут образовываться два гамма-кванта, имеющие энергию не менее 0,51 МэВ каждый.

Известно и обратное превращение – реакция рождения пары:



При этой реакции гамма-фотон высокой энергии (более 1,2 МэВ) при взаимодействии с электрическим полем ядра атома превращается в две частицы: электрон и позитрон. Таким образом, кванты электромагнитного поля превращаются в вещество. Реакции аннигиляции и рождения пар являются примером перехода одного вида материи в другой и обратно.

ГЛАВА 11. ЧЕЛОВЕК И ФИЗИЧЕСКИЕ ПОЛЯ ОКРУЖАЮЩЕГО МИРА

Понятие «физические поля окружающего мира», очевидно, является широким и может включать в себя многие явления в зависимости от целей и контекста рассмотрения. Если употреблять его в строго физическом смысле, то есть как вид материи, то следует иметь в виду прежде всего электрическое, магнитное, электромагнитное, гравитационное поля и поле внутриядерных сил. В экологическом контексте в это понятие могут быть включены потоки ионизирующих частиц, акустические и вибрационные поля, атмосферные изменения и ряд других.

Задача данной главы сознательно сужена, и в ней рассматриваются лишь вопросы воздействия на человека электромагнитных полей и потоков ионизирующих излучений.

Вся биосфера Земли: простейшие, обширные царства растений и животных и человек – находится в окружении единого материального мира, составляющего ее среду обитания. Сфера обитания является неотъемлемым условием развития жизни и одновременно суммой факторов, влияющих на живые организмы и определяющих эволюцию живой природы. Одним из существенных факторов сферы обитания являются потоки излучений, действию которых подвергается все живое на Земле. Это электромагнитные волны, в безбрежном океане которых находится Земля, межзвездное и галактическое пространство, и ионизирующие излучения.

§ 43. Естественные источники электромагнитных излучений

Совокупность ЭМ волн различных длин от тысяч метров до 10^{-12} м и короче, распространяющихся во Вселенной (в том числе и в условиях Земли), можно представить в виде шкалы ЭМ волн. Самый длинноволновый диапазон составляют радиоволны, затем по мере укорочения длины волны следуют: инфракрасное, видимое, ультрафиолетовое, рентгеновское и гамма-излучения.

Необходимо иметь в виду, что границы диапазонов указанные по длинам волн, частотам или энергиям фотонов, приняты условно. Указанные диапазоны перекрываются друг с другом и в природе не имеют четких границ. Физическая природа всех излучений, составляющих шкалу, едина: все эти излучения – электромагнитные волны. В зависимости от частоты ν , а следовательно, и энергии фотона $h\nu$, существенно меняются свойства распространения и характер взаимодействия ЭМ волн с биологическими объектами.

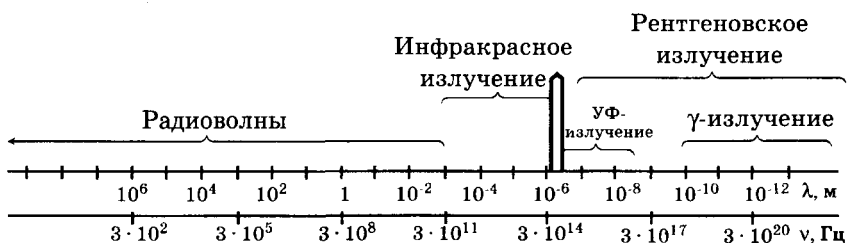


Рис. 11.1. Шкала электромагнитных волн

В табл. 11.1 представлены основные характеристики, механизмы излучения, виды взаимодействия с биологическими объектами и применение в медицине ЭМ волн указанных диапазонов.

Основным источником естественного (природного) фона радиоволн на Земле являются атмосферные электрические явления (грозы, зарницы, шаровые молнии), радиоизлучение Солнца и звезд. Интенсивность фона составляет в среднем примерно 10^{-7} Вт/м².

Основным естественным источником излучения в ИК, видимом и УФ-диапазонах является Солнце, а в рентгеновском и гамма-диапазонах также межзвездные и галактические события (образование сверхновых звезд, квазары, пульсары и др.). Фоновая интенсивность в этих диапазонах зависит от многих факторов, в частности от состояния атмосферы и ионосферы, магнитного поля Земли, солнечной активности и др. и может изменяться в довольно широких пределах.

ЭМ волны, идущие от Солнца, человек ощущает в виде солнечного тепла (ИК-диапазон), дневного света (видимый диапазон). УФ-диапазон солнечного излучения проявляется в виде пигментации кожного покрова (загар). Рентгеновское и гамма-излучения человек непосредственно не ощущает.

Плотность потока энергии ЭМ излучения от Солнца на границе атмосферы составляет 1350 Вт/м². Эту величину называют солнечной постоянной. Атмосфера поглощает солнечную энергию, поэтому у поверхности Земли на широте Москвы интенсивность падает до 930 Вт/м².

На рис. 11.2 представлен спектр солнечного излучения на верхней границе атмосферы (1) и на поверхности Земли (2).

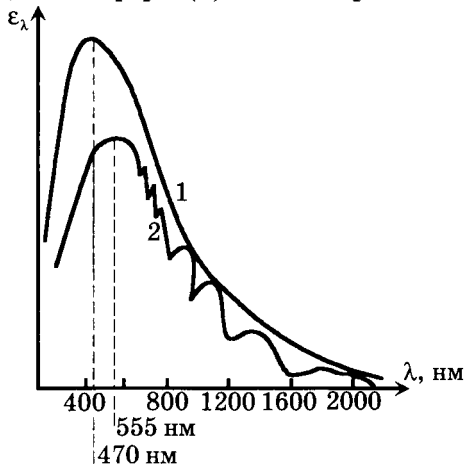


Рис. 11.2. Спектр солнечного излучения (1 — спектр на верхней границе атмосферы, 2 — на поверхности Земли, ϵ_λ — спектральная плотность энергетической светимости)

Таблица 11.1 Электромагнитные волны

	Радиоволны длинные, средние, короткие, УВЧ, СВЧ	Инфракрас- ное излучение	Видимый свет	Ультрафиолетовое излучение	Рентгеновское излучение	Гамма- излучение
				Ионизирующее излучение		
Длина волны	$10^3 \text{ м} - 1 \text{ мм}$	$1 \text{ мм} - 0,76 \text{ мкм}$	$760 - 380 \text{ нм}$	$380 - 10 \text{ нм}$	$80 - 10^{-4} \text{ нм}$	$0,1 \text{ нм}$ и менее
Энергия кванта [эВ]	$1,2 \cdot 10^{-9} - 1,2 \cdot 10^{-4}$	$1,2 \cdot 10^{-4} - 1,6$	$1,6 - 3,3$	$3,3 - 120$	$10 - 0,5 \cdot 10^6$	$0,2 \cdot 10^6$ и более
Источники излучений	Движение зарядов с ускорением	излучение молекул и атомов		излучение атомов		излучение возбужденного ядра
Действие на вещество	Поляризация диэлектриков, возникновение токов проводимости в биологических жидкостях	Фотобиологические процессы			Когерентное рассеяние	
		активация терморецепто- ров	активация зрительных рецепторов	Фотохимические реакции на поверхности кожи	ИОНИЗАЦИЯ Фото- и комптон-эффекты образование пары	
Применение в медицине	УВЧ-терапия СВЧ-терапия Эндоррадиозонды	тепловое лечение	светолечение лазерная терапия	Светолечение УФ-терапия Синтез витамина Д	Рентгено- терапия	Гамма- терапия
	Диагностика с помощью картирова- ния тепловых полей организма	Люминесцентные методы диагностики		Рентгено- диагностика	Радионуклеид- ная диагностика	

Как следует из рисунка, максимум энергии излучения приходится на $\lambda = 470$ нм, а на поверхности Земли – на длину волны около 555 нм. УФ-излучение короче 290 нм поглощается озоновым слоем около верхней границы атмосферы, а часть длинноволнового ИК-излучения – водяным паром.

Биосфера Земли, в том числе и человек, развивались в условиях относительного постоянства солнечной радиации, поэтому изменение энергии, падающей на Землю в диапазонах ИК, видимом и УФ, определяемое состоянием атмосферы и ионосферы (например, появлением озоновых дыр), может отрицательно влиять на существование жизни.

Наряду с указанными естественными объектами, излучающими ЭМ волны, существуют и другие природные источники. В частности, источником ЭМ излучения является организм человека. Понимание физических механизмов возникновения ЭМ волн открывает возможности изучать процессы рецепции, электрогенеза, распространение нервных импульсов в активных средах и целый ряд других жизненно важных функций.

Современная наука рассматривает два подхода к объяснению механизмов ЭМ излучения. Первый базируется на законах классической электродинамики в основе которой лежит теория Максвелла. Второй использует законы *квантовой механики*. Оба подхода объясняют возникновение ЭМ волн в различных диапазонах и взаимно дополняют друг друга.

§ 44. Взаимодействие электромагнитных излучений с веществом

При прохождении ЭМ волны через слой вещества толщиной x интенсивность волны I уменьшается вследствие взаимодействия ЭМ поля с атомами и молекулами вещества. Эффекты взаимодействия могут быть различными в разных веществах и для разных длин волн. Но общий закон ослабления интенсивности волны будет одинаковым:

$$I = I_0 \cdot e^{-\mu x}, \quad (11.9)$$

где I_0 – интенсивность падающего излучения.

Это выражение носит название закон Бугера, μ называется коэффициентом ослабления. В общем виде ослабление определяется поглощением и рассеянием энергии ЭМ волны веществом. Величина μ зависит от природы вещества и длины волны.

Радиоволны. К радиодиапазону относятся самые длинные ЭМ волны : $\lambda = 3 \cdot 10^3$ до 1 м (частота 10^5 до $3 \cdot 10^8$ Гц) – длинные, средние, короткие и УКВ-диапазоны, и λ от 1 до 10^{-3} м (частота $3 \cdot 10^8 - 3 \cdot 10^{11}$ Гц) – микроволновый диапазон. Радиоволны, взаимодействуя с биологическими структурами, могут терять часть энергии переменного электрического поля, превращающейся в теплоту, за счет генерации токов проводимости в электролитах (крови, лимфе, цитоплазме клеток) и за счет поляризации диэлектриков тканей организма. Особенности распространения электромагнитных волн в живых тканях:

1. Характерной особенностью живых тканей является сильная зависимость их электрических свойств: диэлектрической проницаемости ϵ и проводимости σ от частоты радиоволн.

2. С ростом частоты ν длина волны λ электромагнитных волн становится соизмеримой с размерами тела. Как известно, длина волны λ в веществе с диэлектрической проницаемостью ϵ определяется выражением: $\lambda = c / (\nu \sqrt{\epsilon})$, где $c = 3 \cdot 10^8$ м/с – скорость света. Например, на частоте 460 МГц, применяемой в физиотерапии, длина волны в свободном пространстве ($\epsilon \approx 1$) составляет около 0,7 м, а в мягких тканях тела человека только около 0,1 м.

3. На высоких и сверхвысоких частотах вследствие высокой проводимости тканей энергия электромагнитной волны быстро диссипирует в тепло и волны очень быстро затухают по мере прохождения по тканям тела: затухание по мощности в $e = 2,72$ раза происходит на пути в 1,525 см. Это важно знать при анализе медицинских приложений.

Радиоволны от искусственных источников могут иметь большую интенсивность и оказывать отрицательное влияние на жизненно важные процессы.

Искусственными источниками радиоволн являются радиовещательные и телевизионные станции, радиолокаторы и спутниковые системы связи. Они могут давать до $30 \cdot 10^9$ Вт в импульсе на частотах около 10^{10} Гц. Для человека, находящегося в постоянном поле, интенсивность радиоволн $0,1$ Вт/м² считается безопасной. На расстояниях более 0,5 км от радиовещательных станций радиоволны длинного, среднего, короткого и УКВ-диапазонов не вызывают в биологических объектах значительных биофизических эффектов. В зонах, где интенсивность радиоволн достигает 100 Вт/м², пребывание человека запрещено нормами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Эффекты нагрева биологических тканей радиоволнами

используются в медицине при проведении физиотерапевтических процедур с помощью аппаратов УВЧ, СВЧ-терапии, а также индуктотермии.

ИК, видимое и УФ-излучения могут вызывать фотобиологические процессы в биоструктурах.

Видимый свет вызывает в растениях реакции фотосинтеза.

При действии дальнего УФ-излучения $\epsilon > 12$ эВ может происходить образование свободных радикалов ароматических и серосодержащих белков и пиримидиновых оснований нуклеиновых кислот.

ИК и видимые волны активируют термо- и зрительные рецепторы соответственно. Действие ИК-излучения на организм связано, прежде всего, с тепловым эффектом в поверхностных тканях. Для прогрева используют коротковолновую часть ИК-диапазона.

УФ-излучение проникает в ткани организма на глубину до 1 мм. Поглощение УФ-излучения связано с фотохимическими реакциями и может привести к появлению эритемы (покраснение и загар). Выделяют три зоны действия УФ на организм: А – антирахитная (400–315 нм) – идет синтез витамина Д; В – эритемная (315–280 нм) возникает эритема, ожоги; С – бактерицидная (280–200 нм) – может вызывать канцерогенез, мутации, бактерицидный эффект. Последний используется в операционных и перевязочных отделениях клиник для дезинфекции помещений.

Рентгеновское и гамма-излучения обладают высокими энергиями квантов, что определяет их специфическое взаимодействие с веществом, – эти излучения являются ионизирующими.

Рентгеновское излучение при взаимодействии с веществом может когерентно рассеиваться (при взаимодействии фотонов невысоких энергий с электронами внутренних оболочек). Рентгеновское и гамма-излучения могут вызывать фотоэффект, а при больших энергиях фотонов – комптон-эффект.

Образующееся вторичное излучение при комптон-эффекте лежит всегда в более длинноволновой области, чем первичное излучение. Это объясняется тем, что часть энергии исходного рентгеновского или гамма-фотонов расходуется на совершение работы выхода и сообщение электрону кинетической энергии.

Вторичное излучение также может быть ионизирующим, например, при взаимодействии гамма-фотона с веществом может возникать вторичное излучение в рентгеновском диапазоне.

При взаимодействии гамма-фотонов высокой энергии с веществом могут образовываться пары: электрон-позитрон (11.8).

Рассмотренные эффекты взаимодействия рентгеновского и гамма-излучений с веществом могут идти независимо и одновременно. Доля того или иного эффекта в общей картине взаимодействия зависит от энергии фотона (длины волны излучения) и порядкового номера вещества.

Особенно сложным является проявление этих свойств при взаимодействии рентгеновского и γ -излучения с биологическими объектами. Это связано с тем, что поглощение различных тканей организма может сильно отличаться.

Одной из важных характеристик ЭМ-излучения, определяющей характер его взаимодействия с биологическими объектами, является энергия фотона ϵ . Мы говорили ранее, что ЭМ-излучение обладает одновременно как свойствами волны, так и свойствами частицы (проявление корпускулярно-волнового дуализма). Выраженность каждого из этих свойств зависит от длины волны. Так, в радиодиапазоне и в ИК-излучении проявляются волновые свойства (дифракция волн, интерференция), в видимом диапазоне и те и другие свойства выражены примерно одинаково (дифракция – волновые, фотоэффект – корпускулярные). С уменьшением длины волны сильнее проявляются корпускулярные свойства ЭМ-излучения. Начиная с энергии кванта, примерно равной 12 эВ ($1 \text{ эВ} = 1,6 \cdot 10^{-19} \text{ Дж}$), что соответствует дальнему УФ, и далее в диапазоне рентгеновского и тем более гамма-излучения, ЭМ волна ведет себя как поток частиц. С этой условной границы ЭМ-излучения могут ионизировать вещество, и поэтому, начиная с дальнего УФ, рентгеновское и гамма-излучения относят к ионизирующим.

Выше мы рассмотрели один из видов излучений, воздействию которых подвергается человек, а именно электромагнитные волны во всех диапазонах. Теперь перейдем к рассмотрению излучений, возникающих в результате внутриядерных процессов – радиоактивных излучений.

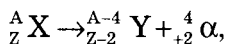
§ 45. Виды и свойства радиоактивных излучений

По современным представлениям ядро атома состоит из нуклонов: протонов ${}^1_1\text{p}$ и нейтронов ${}^1_0\text{n}$. Размер ядра приблизительно в 10^5 раз меньше размера атома, но почти вся масса атома содержится именно в ядре.

В природе наблюдается явление радиоактивного распада – самопроизвольное (без внешних воздействий) превращение ядер определенных элементов в ядра других элементов с испускани-

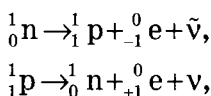
ем радиоактивных излучений. Радиоактивные излучения исторически были названы альфа-, бета- и гамма-излучениями. Потоки альфа-частиц, электронов и позитронов, а также гамма-излучение возникают при радиоактивном распаде:

1) α -частицы образуются в результате α распада тяжелых ядер:



α -частицы состоит из 4-х нуклонов: двух нейтронов и двух протонов;

2) потоки электронов и позитронов возникают в результате β -распада:



где ${}^0_{-1} e$ – электрон, ${}^0_{+1} e$ – позитрон, ν и $\tilde{\nu}$ – нейтрино и антинейтрино соответственно;

3) α - и β -распады могут сопровождаться γ -излучением (кванты электромагнитного поля с высокой энергией). Возможны и другие процессы, приводящие к гамма-излучению.

К основным свойствам радиоактивных излучений относятся их проникающая и ионизирующая способности.

Таблица 11.2. Характеристики радиоактивных излучений

Вид излучения	Заряд Z ед. элем. заряд	Атомная масса A, а.е.м	Средняя энергия, 10^6 эВ	Линейная плотность ионизации (воздух), пар/см	Средний линейный пробег, м	
					(γ -излучения $l_\gamma \sim \frac{1}{\mu}$) воздух	ткани организма
альфа	2	4	4 – 8,8	$\sim 3 \cdot 10^4$	$(2 - 8)10^{-2}$	
бета	1	0	0,01 – 10	50 – 250	10	$1,5 \cdot 10^{-2}$
гамма	0	0	0,2 – 3,0	300	300	около 1

Ионизирующая способность излучения оценивается линейной плотностью ионизации i :

$$i = \frac{dn}{dl},$$

где dn – число ионов одного знака, образованных ионизирующей частицей на элементарном пути dl . На практике эта величина оценивается количеством пар ионов, образованных частицей на 1 см пробега. *Проникающая способность излучения* оценивается длиной свободного пробега или *средним линейным пробегом* – среднее расстояние, которое проходит частица в данном веществе, пока она способна ионизировать. Ионизирующая и проникающая способности частиц зависят от их заряда и массы, а также от плотности вещества, в котором идет процесс ионизации. Чем больше заряд и масса частицы, тем больше ее способность ионизировать вещество и тем меньше ее средний линейный пробег. Средние значения энергий, линейной плотности ионизации, линейного пробега для радиоактивных излучений приведены в табл. 11.2.

Выбитые при ионизации электроны могут выбивать вторичные электроны, обладающие энергией, достаточной для последующей ионизации веществ. Возникающее в результате комптон-эффекта рентгеновское излучение, в свою очередь, также может вызывать ионизацию.

Рентгеновское излучение и гамма-фотоны, вызывая незначительную первичную ионизацию, порождают вторичную, в результате которой полный ионизационный эффект может быть весьма значительным.

Вследствие различных ионизирующих и проникающих способностей радиоактивных излучений способы защиты от них различны: для защиты от α -частиц достаточно слоя бумаги, одежды и т.п.; от β -излучения можно защититься сантиметровым слоем дерева, стекла или любого легкого металла; для защиты от γ -излучения применяются толстые (до метров) слои воды, бетона, кирпичные стены, а также пластины из свинца толщиной до 10 см.

§ 46. Дозиметрия ионизирующих излучений

К ионизирующим излучениям относятся рентгеновское и γ -излучение, потоки α -частиц, электронов, позитронов, а также потоки нейтронов и протонов.

Действие ионизирующих излучений на вещество оценивают дозой D . В таблице 11.3 приведены единицы измерения упот-

ребляемых на практике доз. В основном на практике используют внесистемные единицы.

Для мягких тканей и воды для рентгеновского и гамма-излучений численные значения разных доз равны:

экспозиционная доза	1Р	соответствует
поглощенной дозе	1рад	и им соответствует
биологическая доза	1бэр.	

При облучении организма ионизирующими излучениями, например при процедурах лучевой терапии, в участках тканей, находящихся на разных глубинах, поглощается разная величина энергии, а следовательно, и поглощенная доза для этих глубин будет разная. Для излучений с малой энергией фотона распределение D_n по глубине будет определяться экспоненциальным законом ослабления интенсивности излучения (11.9).

Таблица 11.3. Дозы и их единицы измерения

доза / система единиц	поглощенная D_n	экспозиционная D_x	биологическая (эквивалентная) D_b
СИ	Дж / кг Грей (Гр)	Кл / кг	Зиверт (Зв)
внесистемные	1 рад = 10^{-2} Гр	рентген (Р)	бэр (биологический эквивалент рада) 1бэр = 10^{-2} Зв

Жесткое излучение вызывает эффекты вторичной ионизации, а это, в свою очередь, повышает локальное выделение энергии на глубинах, где возникает вторичная ионизация. Такие эффекты могут приводить к появлению на некоторых характерных глубинах максимума поглощенной дозы D_n . Чем выше энергия фотона, тем глубже сдвигается максимум.

На рис. 11.3 представлены экспериментальные зависимости нормированного значения поглощенной дозы в зависимости от глубины в тканях для разных видов излучений.

Так, при облучении рентгеновским излучением с энергией фотона 0,2 МэВ эффекты вторичной ионизации малы и уменьшение D_n по глубине согласуется с зависимостью (11.9) (рис. 11.3, а). Облучение с энергией фотона 6 МэВ дает максимум D_n на глубине около 20 мм, а с энергией 25 МэВ максимум D_n ле-

жит на глубине 50 мм (рис. 11.3, б). Этот эффект используется при лечении опухолей: подбором жесткости излучения достигают выделения максимума энергии в месте очага.

Потоки протонов и нейтронов с большой энергией имеют малые коэффициенты ослабления и отдают большую часть энергии (максимум D_n) в конце пробега и их кинетическая энергия становится сравнимой с тепловой (рис. 11.3, в).

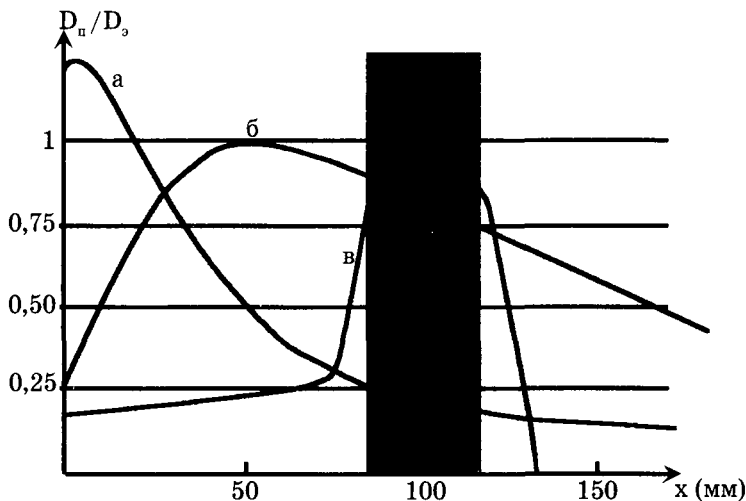


Рис. 11.3. Распределение поглощенной энергии в тканях организма при воздействии разных видов излучений: а – рентгеновское излучение с энергией фотона 0,2 МэВ; б – тормозное излучение с энергией фотона 25 МэВ; в – поток протонов с энергией 160 МэВ. По ординате – поглощенная доза, нормированная на экспозиционную (x – глубина ткани, заштрихованная зона – зона очага)

Биологическая доза (эквивалентная) зависит от вида излучения и связана с поглощенной соотношением

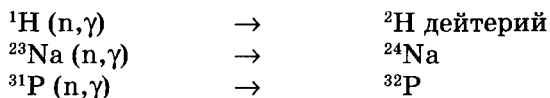
$$D_6 = K \times D_n, \quad (11.10)$$

где K – коэффициент качества, зависящий от вида излучения:

вид излучения	K
рентгеновское и гамма-излучение	1
нейтроны, протоны	10
альфа-излучение	20

Из выражения (11.10) следует, что эффект действия на организм человека радиоактивных излучений существенно зависит не только от величины поглощенной энергии $D_{\text{п}}$ на 1 кг, но и от вида действующего излучения.

При действии на организм потока нейтронов могут происходить: упругое соударение с ядром и вторичная ионизация; неупругое соударение с ядром с испусканием γ -кванта; захват нейтрона ядром с образованием радиоактивного изотопа. Последний эффект может быть причиной образования в организме радиоактивных изотопов:



а также может идти ряд других реакций.

При взаимодействии ионизирующих излучений с водой происходит радиолиз воды, в результате которого возможно образование возбужденных молекул (H_2O^*), ионов (например, H_2O^+), радикалов (например $\cdot\text{H}$, $\cdot\text{OH}$), перекиси водорода (H_2O_2). Эти высокоактивные в химическом отношении соединения могут взаимодействовать с остальными молекулами биологической системы, что может привести к нарушению нормального функционирования мембран, клеток и органов.

Кроме того, действие радиоактивных излучений может вызывать в организме образование свободных радикалов нуклеиновых кислот, липидов и др.

Мощность дозы определяется по формуле:

$$P = \frac{D}{t}.$$

Для внесистемных единиц измеряется в рад / с, Р / час, бэр / год и др.

§ 47. Естественный радиоактивный фон Земли

На биосферу Земли непрерывно действует космическое излучение, а также потоки альфа- и бета-частиц, гамма-квантов в результате излучения различных радионуклидов, рассеянных в земной коре, воде подземных источников, реках, морях и океанах, в воздухе. Кроме того, радионуклиды входят в состав живых организмов. Совокупность излучений этих радиоактивных источников называется природным или *естественным радиоактивным фоном*.

Наиболее распространенные на Земле радионуклиды – это ^{220}Rn , ^{222}Rn и ^{40}K , а также радионуклиды, составляющие ряды урана.

Радиационный фон Земли определяется в основном следующими природными источниками (в % указан вклад соответствующего источника в общий фон):

^{220}Rn и ^{222}Rn	–	50%
^{40}K	–	15%
космические лучи	–	15%
нуклиды ряда урана	–	20%

Изотоп радона ^{222}Rn дает альфа-излучение 5,5 МэВ на нуклон, сопровождающееся испусканием гамма-фотонов 0,5 МэВ. Вмассе стабильного ^{40}K содержится 0,01% изотопа ^{40}K , ядра которого распадаются с образованием ^{40}Ca , бета-излучения и гамма-квантов. Этот изотоп калия содержится в почве, удобрениях, а также в головном мозге, мышцах, селезенке и костном мозге.

Каково содержание изотопа ^{40}K в организме человека? В организме человека содержится около 0,3 % K по отношению к его массе. Так у человека массой 70 кг содержится в организме около 210 г K и 0,021 г радионуклида ^{40}K . Период полураспада ^{40}K составляет $1,3 \cdot 10^9$ лет! Можно рассчитать, что в каждую секунду в нашем организме распадается $5 \cdot 10^3$ атомов ^{40}K , а в сутки $430 \cdot 10^6$! Но это не представляет для нас не только никакой опасности, но и, по-видимому, является необходимым для развития организма, так как зарождение и развитие жизни на Земле в целом всегда сопровождалось этим процессом.

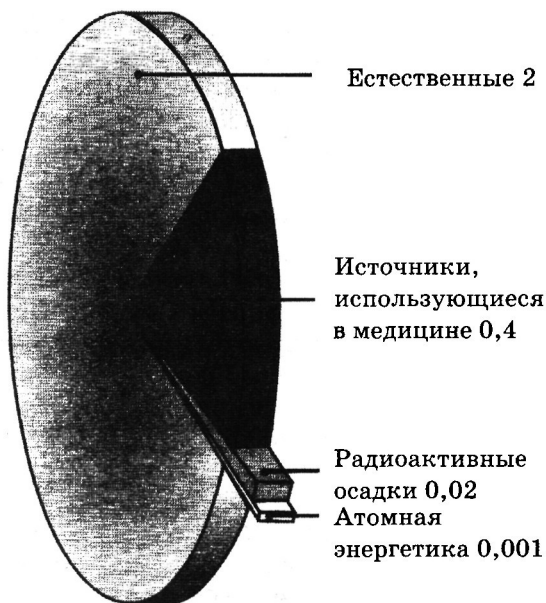
Космические лучи возникают в результате межзвездных и галактических событий и активности Солнца. Космическое излучение состоит из потоков протонов высоких энергий, альфа-частиц, ядер некоторых элементов, потоков электронов, фотонов и нейтронов. Магнитное поле Земли отклоняет низкоэнергетические заряженные частицы. Частицы высоких энергий, взаимодействуя с атмосферой, образуют в результате ядерных реакций целую серию радионуклидов ^3H , ^7Be , ^{22}Na и др. и потоки нейтронов и протонов. Образуются космические ливни, составляющие вторичное космическое излучение, проникающее в нижние слои атмосферы. На биосферу воздействует ионизирующий компонент вторичного космического излучения. Оно дает 1,9–2,5 ионизаций / см^3 за 1 с на уровне моря; в горах в 2–3 раза выше.

Диапазон эквивалентных доз для человека от природных источников, создающих радиационный фон, мкЗв за год:

внешнее облучение;		внутреннее облучение;	
космические лучи	– 300	^{40}K	– 180
^{40}K	– 120	^{222}Rn	– 800
ряды ^{238}U и ^{232}Th	– 230	^{210}Rn	– 130.

Средняя мощность дозы облучения от всех источников природной радиации на гонады, гаверсовы костные каналы и костный мозг человека как наиболее чувствительные ткани к действию радиации составляет около 200 мбэр в год (2 мЗв в год).

Однако радиационный фон в зависимости от местоположения, времени года, наличия промышленных предприятий и др. может меняться в значительных пределах. Так, в городах мощность дозы фонового излучения составляет в среднем около 20 мкР/час и может меняться в 2 и более раза в различных районах города. На рис. 11.4 представлены источники радиации и дозы естественного фона и фона, вызванного активной деятельностью человека при нормальных условиях функционирования.



Цифры указывают величину дозы в миллизертах

Рис. 11.4. Средние годовые эффективные эквивалентные дозы облучения от естественных и техногенных источников радиации

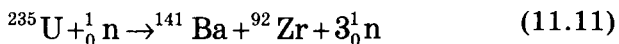
Важно отметить, что природный радиоактивный фон, оказывая влияние на развитие жизни на Земле, является неотъемлемой частью сферы обитания человека. В условиях радиоактивного фона происходят такие процессы, как деление одноклеточных организмов и клеток, развитие эмбрионов насекомых, рост и развитие высших растений и животных.

§ 48. Нарушения естественного радиоактивного фона

Нарушения радиоактивного фона в локальных условиях и тем более глобальные опасны для существования биосферы и могут привести к непоправимым последствиям. Причиной увеличения радиоактивного фона является активная деятельность человека. Создание крупной промышленности, научных установок, энергетических источников, военной техники и др. может приводить к локальным изменениям фона. Но наиболее опасными причинами нарушений естественного радиоактивного фона являются выбросы радиоактивных частиц, которые могут возникнуть при ядерных взрывах или при эксплуатации атомных электростанций (АЭС).

В основе ядерных взрывов и работы АЭС лежит явление деления ядер радиоактивных элементов, например ядер урана. (Термин «деление ядра» был введен в обращение по аналогии с термином «деление клетки» в биологии.)

Это явление заключается в том, что при бомбардировке нейтронами ядер изотопа урана ^{235}U его ядра распадаются на две примерно равные части. Процесс деления ядра сопровождается испусканием двух или трех нейтронов, например:



Эта реакция одна из типичных, хотя в природе существуют еще многие другие реакции деления урана.

Важно, что при делении урана высвобождается огромное количество энергии, так как масса ядра ^{235}U больше суммарной массы осколков деления (в приведенной реакции ^{141}Ba и ^{92}Zr). Разность энергий между исходным ядром урана и осколками деления составляет примерно 0,9 МэВ на нуклон.

В каждом процессе деления участвуют 235 нуклонов и энергия, выделяющаяся при делении одного ядра, составляет примерно $0,9 \cdot 235$, то есть около 200 МэВ. Но при этом, как указано выше, выделяется 2 или 3 нейтрона, способных вызвать дальнейшее деление ядер, таким образом осуществлять цеп-

ную реакцию деления урана. При указанных процессах возникают различные реакции, течение которых определяется многими условиями их протекания. Важным показателем является коэффициент размножения нейтронов f : среднее число нейтронов в каждом акте деления, вызывающих деление других ядер. Если $f = 1$, то идет цепная самоподдерживающаяся реакция. Если $f > 1$, то процесс называется надкритическим, способным вызывать атомный взрыв. Именно это условие ($f > 1$) выполняется в атомных бомбах. Минимальная масса делящегося вещества, например урана или плутония, необходимая для выполнения условия $f > 1$, то есть для возникновения цепной реакции, называется критической массой $M_{кр}$. (Термин «критическая масса», обозначающий переход процесса в новое качество, используется в биологии и медицине, например «критическая масса миокарда» при возникновении особо опасных аритмий сердца.) Разница между ядерным реактором и атомной бомбой заключается в скорости высвобождения энергии: в реакторе поддерживается $f < 1$, но близко к ней, а в атомной бомбе $f > 1$, отчего цепная реакция развивается с высокой скоростью и происходит взрыв. При этом масса ядерного топлива должна превысить $M_{кр}$. Для ^{235}U критическая масса $M_{кр} \approx 50$ кг, а для ^{233}Pu — $M_{кр} \approx 11$ кг.

В эпицентре взрыва развивается огромная температура 10^8 К и давление 10^{12} атм. Это вызывает совокупность сложных физических явлений. Вещество превращается в плазму, разлетается и теряет надкритичность. Образуется мощный поток нейтронов и гамма-излучения (1% от выделившейся энергии). Эти потоки опасны для человека, находящегося на расстоянии нескольких сот метров. В воздухе образуется ударная волна, то есть фронт высокого давления и плотности, которая вызывает разрушения в радиусе 1 км. В центре взрыва на несколько секунд возникает ярко светящийся шар радиусом около 150 м (для бомбы 20 килотонн тротилового эквивалента). За время свечения примерно 10–20% энергии взрыва переходит в свет, возникают пожары и ожоги. Кроме того, возникает интенсивное радиационное излучение, его источником являются осколки деления ядерного топлива — нестабильные изотопы с Z от 30 до 60.

Разряженный нагретый воздух поднимает вверх продукты распада на высоту до 50 км, после чего это облако может расплываться на сотни и даже тысячи километров. Радиоактивные частицы выпадают на поверхность земли, образуя радиоактивный след. Радионуклиды, находящиеся в виде аэрозолей

в воздухе, а также осевшие на земную поверхность, могут представлять для человека опасность. Оценку степени опасности можно получить по активности препарата А:

$$A = -\frac{dN}{dt},$$

где N – количество распадающихся ядер. Активность данного препарата измеряется в кюри (Ку): $1 \text{ Ку} = 3,7 \cdot 10^{10}$ распад/с. Активность уменьшается со временем по экспоненциальному закону:

$$A = \lambda N_0 \cdot e^{-\lambda t}, \quad (11.13)$$

где λ – постоянная распада, N_0 – начальное количество ядер. Для точечных источников излучений мощность экспозиционной дозы уменьшается с расстоянием по закону:

$$P = K_\gamma \frac{A}{r^2}, \quad (11.14)$$

где r – расстояние от источника излучения, K_γ – гамма-постоянная, зависящая от природы радиоактивного источника. Значения K_γ для некоторых радиоактивных источников:

$$\begin{array}{ll} {}^{131}\text{I} & - 2,6 \\ {}^{24}\text{Na} & - 18,6 \end{array} \qquad \begin{array}{ll} {}^{60}\text{Co} & - 13,5 \\ {}^{220}\text{Ra} & - 8,4 . \end{array}$$

Таким образом, при выпадении радионуклидов на почву степень опасности их влияния на организм зависит от природы радиоактивного изотопа (K_γ), его активности и расстояния r от человека до источника, а экспозиционную дозу можно оценить из соотношения

$$D_\Delta = K_\gamma \frac{A}{r^2} \cdot \Delta t,$$

где Δt – время облучения.

Таблица 11.4. Свойства некоторых радионуклидов

Радиоактивный изотоп	Период полураспада	Вид излучения
${}^{131}\text{I}$	8 дней	γ (0,7 МэВ)
${}^{90}\text{Sr}$	28 лет	$-\beta$ (0,2 МэВ)
${}^{137}\text{Cs}$	27 лет	$-\beta$ (0,3 МэВ) и γ (0,6 МэВ)

При авариях на АЭС или при ядерных взрывах в атмосферу могут выбрасываться различные радионуклиды, свойства некоторых из них приведены в табл. 11.4 .

Эти изотопы могут накапливаться в организме, вызывая в нем нарушение деятельности как отдельных органов, так и организма в целом.

Так, ^{131}I накапливается в щитовидной железе, и уже 0,35 мг радиоактивного иода опасны для человека (при ежесуточной потребности около 150 мг). Изотоп ^{90}Sr накапливается в костной ткани, а изотоп ^{137}Cs равномерно распределяется в клетках организма.

Особую опасность представляют повышенные дозы радиоактивных излучений для кроветворной системы, пищеварительного тракта и желез внутренней секреции человека. Люди, работающие с излучением: в больницах, на АЭС, в лабораториях – могут получать дозу до 0,5 бэр в год.

Предельно допустимой биологической дозой для человека при профессиональном облучении считается 5 бэр в год. Минимальная летальная доза от «прямого γ -луча» условно принята 600 бэр при облучении всего тела.

§ 49. Электромагнитные и радиоактивные излучения в медицине

Электромагнитные волны и радиоактивные излучения сегодня широко используются в медицинской практике для диагностики и терапии. Этой теме посвящены многие главы соответствующих учебников и монографий. В этом параграфе кратко рассмотрены лишь основные направления применений электромагнитных полей и радиоактивных излучений в медицине, без описания методик и аппаратуры.

Радиоволны применяются в аппаратах УВЧ и СВЧ-физиотерапии. Действие УВЧ и СВЧ-радиоволн на ткани организма сопровождается их нагревом за счет теплоты, выделяемой при поляризации и протекании электрического тока.

Мощность, рассеиваемая в единице объема электролита – удельная мощность:

$$P = \frac{\sigma E_m^2}{2}.$$

В случае нагрева диэлектриков

$$P = \frac{\epsilon_0 \epsilon \omega E_m^2}{2} \operatorname{tg} \delta,$$

где $\operatorname{tg} \delta$ – тангенс угла диэлектрических потерь.

Радиоволны также наряду с ИК-излучением используются для картирования тепловых полей организма при диагностике заболеваний. ИК-излучение используется в терапии для нагрева участков тканей.

Видимый диапазон ЭМ волн используется в светолечении, лазерной терапии, а также в люминесцентных методах диагностики – регистрации сверхслабого свечения поверхностей организма при кожных и некоторых других заболеваниях.

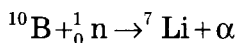
УФ-излучение применяется также при проведении процедур светолечения, искусственного загара и в люминесцентных методах диагностики.

Рентгеновское излучение используется весьма широко в практической медицине (в рентгенографии, рентгеноскопии и флюорографии) как один из мощнейших и широко доступных методов диагностики. Одним из перспективных и высоко эффективных методов диагностики опухолей является рентгеновская компьютерная томография. Кроме того, рентгеновское излучение используется в терапии для подавления опухолей.

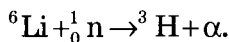
Радиоактивные излучения широко используются в диагностике и в терапии заболеваний. Радионуклидная диагностика или, как его называют, метод меченых атомов используется для определения заболеваний щитовидной железы (с использованием радиоизотопа ^{131}I). Этот метод также позволяет изучать распределения крови и других биологических жидкостей, диагностировать заболевания сердца и ряда других органов.

Гамма-терапия – это метод лечения онкологических заболеваний с помощью γ -излучения. Для этого применяют чаще всего специальные установки, называемые кобальтовыми пушками, в которых в качестве излучающего изотопа используют ^{60}Co . Применяется также радоновая терапия: минеральные воды, содержащие ^{222}Rn и его продукты, используются для воздействия на кожу (родоновые ванны), органы пищеварения (питье), органы дыхания (ингаляция).

Для лечения онкологических заболеваний применяются α -частицы в комбинации с потоками нейтронов. В опухоль вводят элементы, ядра которых под воздействием потока нейтронов вызывают ядерную реакцию с образованием α -излучения:



или



Таким образом, α -частицы и ядра отдачи образуются в том месте органа, которое необходимо подвергать воздействию.

Кроме того, в современной медицине используют жесткое тормозное рентгеновское излучение, получаемое на ускорителях частиц, имеющее высокую энергию квантов: до нескольких десятков МэВ.

Излучение, полученное на ускорителях (синхротронное излучение), используют в диагностических целях.

В настоящее время поток научных исследований в области влияния физических полей на организм человека лавинно растет. Показано, что изменение радиоактивного фона, состояние магнитосферы и ионосферы Земли непосредственно влияют на экологию и состояние биосферы. Техногенные источники электромагнитных излучений, все шире используемые человеком, вносят свой отрицательный вклад в экологическое состояние нашей планеты. Изучение этих влияний – одно из перспективных направлений науки, способствующее сохранению нашей биосферы.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ, ЗАДАЧИ, ЗАДАНИЯ

1. В организм человека попало 0,1 % изотопа ^{131}I от его суточной потребности 150 мг. Сколько атомов этого изотопа распадется в организме каждую секунду в течение первого часа (считать, что в первый час скорость распада постоянна).

2. Радиоактивный препарат имеет постоянную скорость распада $\lambda = 1,44 \cdot 10^{-4} \text{ ч}^{-1}$. Через сколько времени распадется 75 % первоначального количества ядер?

3. Рабочий в течение 6 час должен находиться в 2 м от точечного источника гамма-излучения. Какова должна быть активность источника гамма-излучения, чтобы можно было работать без защитного экрана? Гамма-постоянная $1,35 \text{ Р} \cdot \text{м}^2 / \text{час} \cdot \text{Ки}$. Допустимая доза равна 0,01 р.

4. Мягкие ткани человека подвергаются радиоактивному облучению в течение 1,5 часа, при этом экспозиционная доза составила 0,6 рентгена. Чему равна поглощенная доза в радах? Какова мощность экспозиционной дозы? Как соотносятся между собой экспозиционная и биологическая дозы?

5. Какую опасность для человека несет выброс различных радиоактивных изотопов в атмосферу? Одинаково ли действие их на организм? Какие основные показатели определяют степень их воздействия на организм?

ТИПОВЫЕ ТЕСТЫ ТЕКУЩЕГО КОНТРОЛЯ

11.1. К ионизирующим видам излучения относятся :

- а. радиоволны
- б. видимый свет
- в. дальний УФ
- г. рентгеновское и гамма- излучение
- д. потоки нейтронов, протонов, α -частиц
- е. ультразвуковое излучение

1. абв 2. вде 3. вгд 4. бде

11.2. Средняя мощность дозы облучения человека от источников природной радиации составляет :

- 1. 200 мбэр в год
- 2. 2,0 мбэр в год
- 3. 100 бэр в год

11.3. Радиационный фон Земли определяется:

- а. радионуклидами Rn, K, U
- б. работой радаров и систем слежения за спутниками
- в. космическими лучами
- г. излучением Солнца в ИК-диапазоне

1. ав 2. бг 3. аб 4. вг

11.4. Радиоволны применяются в медицине:

- 1. физиотерапии УВЧ-и СВЧ-диапазонах
- 2. для гальванизации
- 3. для светолечения

ГЛАВА 12. СОБСТВЕННЫЕ ФИЗИЧЕСКИЕ ПОЛЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

Вокруг любого тела существуют различные физические поля, определяемые процессами, происходящими внутри его. Не составляет в этом смысле исключения и человек. Физические поля, которые генерирует организм в процессе функционирования, называют собственными физическими полями организма человека.

Многочисленные физические методы исследования организма человека, использующие регистрацию собственных физических полей человека, позволяют получить информацию о процессах в организме, которую нельзя получить иными способами. Электрокардиография – типичный тому пример.

В последние годы интерес к этим полям был стимулирован феноменом «экстрасенсов» – людей, которые могли проявлять способности к диагностике скрытых заболеваний больных и их лечению, не прикасаясь к ним, то есть обладая как бы сверхчувствительностью по отношению к процессам в глубине тела человека. В соответствии с обычной логикой познания, в режиме «диагностики» получить какую-либо информацию из глубины человеческого тела можно только вследствие следующей цепочки событий: 1) имеются какие-то отличия параметров больного органа от здорового; 2) существует способ передачи информации об этих отличиях из глубины на поверхность тела; 3) есть какой-то способ передачи информации за пределы тела к «экстрасенсу». В режиме «лечения», кроме того, следует ожидать, что от «экстрасенса» исходят какое-то излучение либо какие-то возмущения окружающей среды, которые доходят до пациента, воспринимаются им и оказывают то самое воздействие, которое нужно.

Ключевая проблема с точки зрения физики – это передача информации за пределы организма. Наиболее общеупотребительна гипотеза о существовании неких неизвестных науке биополей, с помощью которых, ввиду полной неопределенности этого термина, можно объяснить что угодно и как угодно. В то же время научный путь познания состоит в том, что сначала анализируются все существующие рациональные гипотезы, и только лишь если они не подтверждаются, необходимо изобретать что-то новое. В этом смысле естественной альтернативой биополям являются физические поля биообъектов.

Проблема систематического исследования физических полей биообъектов была поставлена в Институте радиотехники и электроники РАН Ю.В. Гуляевым и Э.Э.Годиком.

Ниже будут изложены следующие вопросы: виды физических полей биообъектов, их источники, способы регистрации, получение медико-биологической информации на их основе.

§ 50. Виды физических полей тела человека. Их источники

Вокруг человека существуют электромагнитные и акустические поля (гравитационное поле и элементарные частицы остаются за пределами нашего рассмотрения).

Можно выделить основные 4 диапазона электромагнитного излучения и 3 диапазона акустического излучения, в которых ныне ведутся исследования (рис. 12.1).



Рис. 12.1. Схема электромагнитных (справа) и акустических (слева) собственных полей человека. Электромагнитные поля: Е – электрическое поле, В – магнитное, СВЧ – сверхвысокочастотные электромагнитные волны дециметрового диапазона, ИК – электромагнитные волны инфракрасного диапазона, видимое – оптический диапазон излучений. Акустические поля: НЧ – низкочастотные колебания, КАЭ – кохлеарная акустическая эмиссия, УЗ – ультразвуковое излучение. Цифры – характерные частоты излучений (в герцах). Заштрихованы области тепловых излучений. Справа и слева указаны названия датчиков и приборов для регистрации соответствующих полей. СКВИД – сверхпроводящий квантовый интерферометр, ФЭУ – фотоэлектрический умножитель.

Электромагнитные поля. Диапазон собственного электромагнитного излучения ограничен со стороны коротких волн оптическим излучением, более коротковолновое излучение – включая рентгеновское и γ -кванты – не зарегистрировано. Со стороны длинных волн диапазон можно ограничить радиоволнами длиной около 60 см. В порядке возрастания частоты четыре диапазона электромагнитного поля, представленные на рис. 12.1, включают в себя:

1) низкочастотное электрическое (Е) и магнитное (В) поле (частоты ниже 10^3 Гц);

2) радиоволны сверхвысоких частот (СВЧ) (частоты $10^9 - 10^{10}$ Гц и длина волн вне тела 3–60 см);

3) инфракрасное (ИК) излучение (частота 10^{14} Гц, длина волны 3–10 мкм);

4) оптическое излучение (частота 10^{15} Гц, длина волны порядка 0,5 мкм).

Такой выбор диапазонов обусловлен не техническими возможностями современной электроники, а особенностями биологических объектов и оценками информативности различных диапазонов для медицины. Характерные параметры различных электромагнитных полей, создаваемых телом человека, приведены в табл. 12.1.

Источники электромагнитных полей разные в различных диапазонах частот. Низкочастотные поля создаются главным образом при протекании физиологических процессов, сопровождающихся электрической активностью органов: кишечником (~1 мин), сердцем (характерное время процессов порядка 1 с), мозгом (~0,1 с), нервными волокнами (~10 мс). Спектр частот, соответствующих этим процессам, ограничен сверху значениями, не превосходящими ~1кГц.

В СВЧ и ИК-диапазонах источником физических полей является тепловое электромагнитное излучение.

Чтобы оценить интенсивность электромагнитного излучения на разных длинах волн, тело человека, как излучатель, можно с достаточной точностью моделировать абсолютно черным телом, которое, как известно, поглощает все падающее на него излучение и поэтому обладает максимальной излучающей способностью.

Излучательная способность тела $\epsilon_{\lambda, T}$ – количество энергии, испускаемой единицей поверхности тела в единицу времени в единичном интервале длин волн по всем направлениям – зависит от длины волны λ и абсолютной температуры тела T .

Эта функция имеет максимум на длине волны $\lambda_m \approx hc / (5kT)$, что при температуре человеческого тела $T \approx 310$ К составляет

Таблица 12.1. Характеристики электромагнитных полей, создаваемых телом человека

	Электрическое	Магнитное	Электромагнитное излучение СВЧ диапазона	Инфракрасное ИК	Видимое
Частота, Гц	0 – 10 ³		10 ⁹	10 ¹⁴	10 ¹⁵
Длина волны	---	---	3 – 60 см	3 – 14 мкм	500 нм
Датчики	электроды	СКВИД	антенны-апликаторы	тепловизоры	ФЭУ
Способ регистрации	контактный и бесконтактн.	бесконтактный	контактный	дистанционный	дистанционный
Источники полей	биопотенциалы	биотоки	тепловое излучение		хемилюминесценция

около 10 мкм. Поэтому ИК-излучение тела человека измеряют тепловизорами в диапазоне 3–10 мкм, где оно максимально.

Из рис. 12.2 следует, что в СВЧ-диапазоне, в котором длина волны в 10⁴ раз больше, плотность энергии теплового излучения на много порядков меньше.

Измерение теплового излучения позволяет определить температуру тела человека из-за того, что спектральная зависимость теплового излучения меняется с ростом температуры. На рис. 12.2 приведены кривые для двух температур черного тела: 290 К (кривая 1) и 310 К (кривая 2). Столь большую разность температур мы выбрали, чтобы ярче выделить различия между кривыми. Видно, что рост температуры всего на 20 К вызывает увеличение интенсивности излучения в 1,5 раза (в ИК-диапазоне) – в других диапазонах он заметно меньше.

Акустические поля. Диапазон собственного акустического излучения ограничен со стороны длинных волн механическими колебаниями поверхности тела человека (0,01 Гц), со стороны коротких волн ультразвуковым излучением, в частности, от тела человека регистрировали сигналы с частотой порядка 10 МГц.

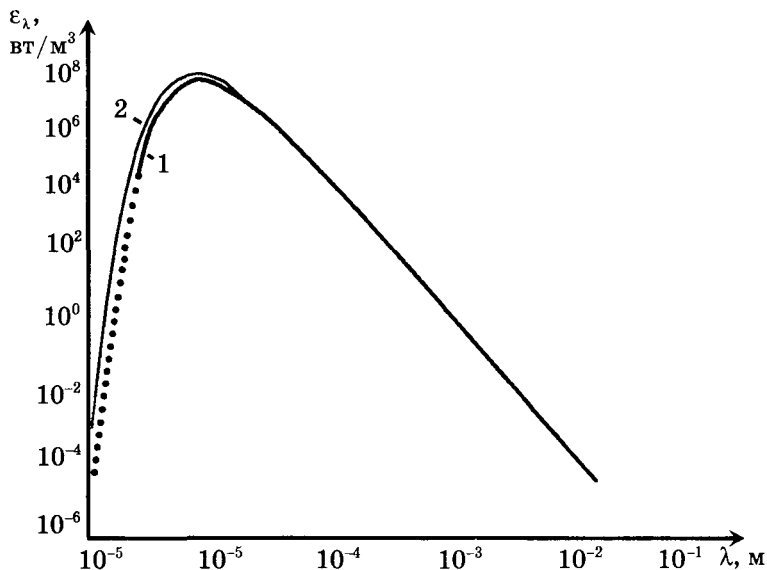


Рис. 12.2. Спектральная плотность излучательной способности ϵ_{λ} теплового электромагнитного излучения абсолютно черного тела как функция длины волны λ . Выбраны логарифмические шкалы по обеим осям, поскольку величины $\epsilon_{\lambda,T}$ и λ изменяются на много порядков. Небольшие видимые отличия кривых 1 и 2 на самом деле соответствуют большим изменениям $\epsilon_{\lambda,T}$ (в несколько раз)

В порядке возрастания частоты (цифры на рис. 12.1.) три диапазона акустического поля включают в себя: 1). низкочастотные колебания (частоты ниже 10^3 Гц); 2). кохлеарную акустическую эмиссию (КАЭ) – излучение из уха человека ($\nu \sim 10^3$ Гц); 3). ультразвуковое излучение ($\nu \sim 1-10$ МГц).

Источники акустических полей в различных диапазонах частот имеют разную природу. Низкочастотное излучение создается физиологическими процессами: дыхательными движениями, биением сердца, током крови в кровеносных сосудах и некоторыми другими процессами, сопровождающимися колебаниями поверхности человеческого тела в диапазоне приблизительно $0,01 - 10^3$ Гц. Это излучение в виде колебаний поверхности можно зарегистрировать контактными, либо бесконтактными методами, однако его практически невозможно измерить дистанционно с помощью микрофонов. Это связано с тем, что идущие из глубины тела акустические волны практически полностью отражаются обратно от границы раздела

«воздух–тело человека» и не выходят наружу в воздух из тела человека. Коэффициент отражения звуковых волн близок к единице из-за того, что плотность тканей тела человека близка к плотности воды, которая на три порядка выше плотности воздуха.

У всех наземных позвоночных существует, однако, специальный орган, в котором осуществляется хорошее акустическое согласование между воздухом и жидкой средой, – это ухо. Среднее и внутреннее ухо обеспечивают передачу почти без потерь звуковых волн из воздуха к рецепторным клеткам внутреннего уха. Соответственно, в принципе, возможен и обратный процесс – передача из уха в окружающую среду – и он обнаружен экспериментально с помощью микрофона, вставленного в ушной канал.

Источником акустического изучения мегагерцевого диапазона является тепловое акустическое излучение – полный аналог соответствующего электромагнитного излучения. Оно возникает вследствие хаотического теплового движения атомов и молекул человеческого тела. Интенсивность этих акустических волн, как и электромагнитных, определяется абсолютной температурой тела.

Рассмотрим каждый вид физических полей, создаваемых телом человека, по отдельности.

§ 51. Низкочастотные электрические и магнитные поля

Электрическое поле человека существует на поверхности тела и снаружи, вне его.

Электрическое поле вне тела человека обусловлено главным образом трибозарядами, то есть зарядами, возникающими на поверхности тела вследствие трения об одежду или о какой-либо диэлектрический предмет, при этом на теле создается электрический потенциал порядка нескольких вольт. Электрическое поле непрерывно меняется во времени: во-первых, происходит нейтрализация трибозарядов – они стекают с высокоомной поверхности кожи с характерными временами ~ 100 – 1000 с; во-вторых, изменения геометрии тела вследствие дыхательных движений, биения сердца и т.п. приводят к модуляции постоянного электрического поля вне тела.

Еще одним источником электрического поля вне тела человека является электрическое поле сердца. Приблизив два электрода к поверхности тела, можно бесконтактно и дистанционно зарегистрировать такую же кардиограмму, что и традиционным

контактным методом (см. гл. 5). Отметим, что этот сигнал во много раз меньше, чем поле трибозарядов.

В медицине *бесконтактный метод* измерения электрических полей, связанных с телом человека, нашел свое применение для измерения низкочастотных движений грудной клетки.

При этом на тело пациента подается переменное электрическое напряжение частотой ~ 10 МГц, а несколько антенн-электродов подносят к грудной клетке на расстоянии 2–5 см. Антенна и тело представляют собой две обкладки конденсатора. Перемещения грудной клетки меняют расстояние между обкладками, то есть емкость этого конденсатора (см. гл. 1) и, следовательно, емкостной ток, измеряемый каждой антенной. На основании измерений этих токов можно построить карту перемещений грудной клетки во время дыхательного цикла. В норме она должна быть симметрична относительно грудины. Если симметрия нарушена и с одной стороны амплитуда движений мала, то это может свидетельствовать, например, о скрытом переломе ребра, при котором блокируется сокращение мышц с соответствующей стороны грудной клетки.

Контактные измерения электрического поля в настоящее время находят наибольшее применение в медицине: в кардиографии и электроэнцефалографии. Этот вопрос подробно изложен в гл. 5.

Основной прогресс в этих исследованиях обусловлен применением вычислительной техники, в том числе персональных компьютеров. Эта техника позволяет, например, получать так называемые электрокардиограммы высокого разрешения (ЭКГ ВР).

Как известно, амплитуда сигнала ЭКГ не более 1 мВ, а ST-сегмента еще меньше, причем сигнал маскируется электрическим шумом, связанным с нерегулярной мышечной активностью. Поэтому применяют метод накопления – то есть суммирование многих последовательно идущих сигналов ЭКГ. Для этого ЭВМ сдвигает каждый последующий сигнал так, чтобы его R-пик был совмещен с R-пиком предыдущего сигнала, и прибавляет его к предыдущему, и так для многих сигналов в течение нескольких минут. При этой процедуре полезный повторяющийся сигнал увеличивается, а нерегулярные помехи гасят друг друга. За счет подавления шума удается выделить тонкую структуру ST-комплекса, которая важна для прогноза риска мгновенной смерти.

В электроэнцефалографии, используемой для целей нейрохирургии, персональные компьютеры позволяют строить в реальном времени мгновенные карты распределения электрического поля мозга с использованием потенциалов от 16 до 32

электродов, размещенных на обоих полушариях, через временные интервалы порядка нескольких мс.

Построение каждой карты включает в себя четыре процедуры:

- 1) измерение электрического потенциала во всех точках, где стоят электроды; 2) интерполяцию (продолжения) измеренных значений на точки, лежащие между электродами; 3) сглаживание получившейся карты; 4) раскрашивание карты в цвета, соответствующие определенным значениям потенциала. Получаются эффектные цветные изображения. Такое представление в квазицвете, когда всему диапазону значений поля от минимального до максимального ставят в соответствие набор цветов, например от фиолетового до красного, сейчас очень распространено, поскольку сильно облегчает врачу анализ сложных пространственных распределений. В результате получается последовательность карт, из которой видно, как по поверхности коры перемещаются источники электрического потенциала.

Персональный компьютер позволяет строить карты не только мгновенного распределения потенциала, но и более тонких параметров ЭЭГ, которые давно апробированы в клинической практике. К ним в первую очередь относится пространственное распределение электрической мощности тех или иных спектральных составляющих ЭЭГ (α , β , γ , δ , и θ -ритмы) (табл. III на форзаце). Для построения такой карты в определенном временном окне измеряют потенциалы в 32 точках скальпа, затем по этим записям определяют частотные спектры и строится пространственное распределение отдельных спектральных компонент.

Карты α , δ , и β ритмов сильно отличаются. Нарушения симметрии таких карт между правым и левым полушарием может быть диагностическим критерием в случае опухолей мозга и при некоторых других заболеваниях.

Таким образом, в настоящее время разработаны бесконтактные методы регистрации электрического поля, которое создает тело человека в окружающем пространстве, и найдены некоторые приложения этих методов в медицине. Контактные измерения электрического поля получили новый импульс в связи с развитием персональных ЭВМ – их высокое быстродействие позволило получать карты электрических полей мозга.

Магнитное поле тела человека создается токами, генерируемыми клетками сердца и коры головного мозга. Оно исключительно мало – 10 млн. – 1 млрд. раз слабее магнитного поля Зем-

ли (табл. 12.2). Для его измерения используют квантовый магнитометр. Его датчиком является сверхпроводящий квантовый магнитометр (СКВИД), на вход которого включены приемные катушки. Этот датчик измеряет сверхслабый магнитный поток, пронизывающий катушки. Чтобы СКВИД работал, его надо охладить до температуры, при которой появляется сверхпроводимость, т. е. до температуры жидкого гелия (4 К). Для этого его и приемные катушки помещают в специальный термос для хранения жидкого гелия – криостат, точнее, в его узкую хвостовую часть, которую удается максимально близко поднести к телу человека.

В последние годы после открытия «высокотемпературной сверхпроводимости» появились СКВИДы, которые достаточно охладить до температуры жидкого азота (77 К). Их чувствительность достаточна для измерения магнитных полей сердца.

Таблица 12.2. Индукция (В) магнитного организма человека и окружающей среды

Объект	Индукция В, Тл
сердце	10^{-11}
мозг	10^{-13}
поле Земли	$5 \cdot 10^{-5}$
геомагнитный шум	$10^{-8} - 10^{-9}$
магнит ЯМР томографа	1

Как видно из табл. 12.2, магнитное поле, создаваемое организмом человека, на много порядков меньше, чем магнитное поле Земли, его флуктуаций (геомагнитный шум) или поля технических устройств. Чтобы от них отстроиться, измеряют не само магнитное поле, а его градиент, то есть его изменение в пространстве. В каждой точке пространства полная индукция В магнитного поля есть сумма индукций полей помехи V_n и сердца V_c , а именно $V = V_n + V_c$, причем $V_n > V_c$. Поле помех: Земли, металлических предметов (труб отопления), проезжающих по улице грузовиков и т.д. – медленно изменяется по пространству, в то время как магнитное поле сердца или мозга спадает быстро при удалении от тела.

По этой причине индукции магнитного поля помех V_{n1} и V_{n2} , измеренные непосредственно на поверхности тела и на расстоянии, скажем, 5 см от него, практически не отличаются: $V_{n1} = V_{n2}$, а индукции поля V_{c1} и V_{c2} , создаваемого сердцем в этих же точках, отличаются почти в 10 раз: $V_{c1} \gg V_{c2}$.

Поэтому, если вычесть друг из друга два значения измеряемой индукции магнитного поля B_1 и B_2 , то разностный сигнал $B_1 - B_2 \approx B_{c1} - B_{c2}$ практически не содержит вклада от помехи, а сигнал от сердца лишь слабо исказится. Для реализации, описанной простейшей схемы – градиометра первого порядка – можно использовать две параллельные друг другу катушки, расположенные одна за другой на расстоянии в несколько сантиметров и включенные навстречу друг другу. В настоящее время используют более сложные конструкции – градиометры второго порядка (их датчик содержит более двух катушек). Эти устройства позволяют измерять магнитоэнцефалограммы непосредственно в клинике.

Магнитокардиограмма и динамическая магнитная карта человека. Источник магнитного поля сердца человека тот же, что и электрического, – перемещающаяся граница области возбуждения миокарда. Различают два способа исследования этого поля: (1) измерение магнитокардиограмм (МКГ) и (2) построение динамической магнитной карты (ДМК). В первом случае измерение проводят в какой-то одной точке над сердцем, в результате получают зависимости величины магнитного поля от времени, зачастую совпадающие по форме с традиционными электрокардиограммами. Чтобы построить динамическую магнитную карту, необходимо измерить набор МКГ в разных точках над сердцем. Для этого пациента на специальной немагнитной кровати перемещают вблизи неподвижного датчика. Поле измеряется в области $20 \times 20 \text{ см}^2$ по сетке из 6×6 элементов, т.е. всего в 36 точках. В каждой точке записывают несколько периодов сердечного цикла, чтобы усреднить записи, затем перемещают пациента так, чтобы измерить следующую точку. Затем в определенные моменты времени, отсчитываемые от R-пика, строят мгновенные динамические магнитные карты. Каждая ДМК соответствует определенной фазе сердечного цикла.

В магнитокардиографии (МКГ) и магнитоэнцефалографии (МЭГ) используют две основные формы представления полученных результатов. Традиционный способ – это построение изолиний, то есть проведение семейства кривых, соответствующих одному и тому же значению индукции магнитного поля и различающихся друг от друга на постоянное значение, например, 5 пТ ($1 \text{ пТ} = 10^{-12} \text{ Т}$): 0 пТ, 5 пТ, 10 пТ и т.д.

Основные медицинские применения измерений магнитных полей тела человека – это магнитокардиография (МКГ) и магнитоэнцефалография (МЭГ). Достоинством МКГ по сравнению с традиционной электрокардиографией (ЭКГ) является возможность локализовать источники поля с высокой точностью по-

рядка 1 см. Это связано с тем, что динамические магнитные карты позволяют оценить координаты токового диполя.

Рассмотрим два потенциальных приложения МКГ: 1. Локализация источников экстрасистолии. При этом заболевании источником возбуждения миокарда в некоторые моменты времени вместо соответствующих нервных центров сердца являются миоциты желудочка. При этом желудочек сокращается не в фазе с остальными камерами сердца и не обеспечивает выброс крови в кровеносные сосуды. Это приводит к расстройству кровообращения, и радикальным средством в тяжелых случаях является иссечение очага экстрасистолии путем оперативного вмешательства. Для этого очень важно иметь предварительную оценку координат очага – МКГ дает возможность провести подобное исследование. 2. Измерение электрических характеристик плода на ранних стадиях развития. Слабый электрический сигнал плода замаскирован большим кардиосигналом сердца матери, поэтому записать его электрокардиограмму крайне сложно. В то же время датчик магнитокардиографа можно поднести непосредственно к плоду и записать сигнал, на который удаленное сердце матери не окажет существенного влияния.

Таким образом, регистрация магнитных полей человека позволяет получить новую информацию, дополнительную к той, которую дают измерения электрических полей.

§ 52. Инфракрасное излучение

Наиболее яркую информацию о распределении температуры поверхности тела человека и ее изменениях во времени дает метод динамического инфракрасного тепловидения. В техническом отношении это полный аналог телевидения, только датчик измеряет не оптическое излучение, отраженное от объекта, которое видит человеческий глаз, как в телевидении, а его собственное, не видимое глазом, инфракрасное излучение. Тепловизор состоит из сканера, измеряющего тепловое излучение в диапазоне длин волн от 3 до 10 мкм, устройства для сбора данных и ЭВМ для обработки изображения. Диапазон 3–10 мкм выбран потому, что, как видно из рис. 12.2, именно в этом диапазоне наблюдаются наибольшие отличия интенсивности излучения при изменении температуры тела. Простейшие сканеры собраны по следующей схеме: тепловое излучение от разных участков тела последовательно, с помощью колеблющихся зеркал, проецируют на один приемник инфракрасного излучения,

охлаждаемый жидким азотом. Изображение имеет формат 128 x 128 элемента или 256 x 256, то есть по четкости мало уступает телевизионному. Тепловизоры передают в 1 секунду 16 кадров. Чувствительность тепловизора при измерении одного кадра – порядка 0,1 К, однако ее можно резко увеличить, используя ЭВМ для обработки изображений.

Особенности обработки и представления тепловизионного изображения. Тепловизионное изображение можно выводить в черно-белом либо цветном формате. Перепады температуры, которые нужно измерять на термограмме, составляют, как правило, доли градуса, в то время как полный сигнал соответствует приблизительно 300 К, т. е. исходное изображение обладает малым контрастом и его необходимо обрабатывать. Без предварительной обработки на ЭВМ полученная картина неинформативна. ЭВМ позволяет делать следующие операции обработки изображения: 1) усреднение; 2) изменение контраста полученных изображений; 3) раскраску в квазицвет контрастированных изображений.

Используют два метода усреднения: по пространству и по времени (накопление). В первом случае в полученной карте вместо температуры каждого участка изображения записывают среднюю температуру нескольких соседних точек. Во втором случае суммируют несколько кадров, снятых друг за другом. В обоих случаях случайные шумы подавляются, и полезный сигнал становится более четким. Поскольку тепловые поля во времени меняются достаточно медленно, а их пространственные границы редко бывают резкими, эти методы обработки изображений позволяют значительно поднять чувствительность тепловизоров, которая может достигать нескольких тысячных долей градуса, и в то же время не очень портят качество изображения.

Контрастирование изображения и раскраска в квазицвет дают возможность усилить восприятие величины тепловых контрастов. Роль раскраски изображения мы обсудили выше. Остановимся на контрастировании. Контрастированием называется уменьшение диапазона измеряемой величины, которому соответствует полный масштаб изменения яркости или цветовой палитры. Пусть, например, изображение было раскрашено так, чтобы интервалу температур 1 К со средним значением T_0 соответствовало изменение цвета от фиолетового до красного, причем средней температуре изображения T_0 – условному нулю – соответствовал зеленый цвет. Тогда цвет более холодных участков с температурой от T_0 до $-0,5$ К сдвинут к фиолетовому, более

теплых – от T_0 до $+0,5 \text{ К}$ – к красному. В этом случае малое изменение температуры, например на $0,05 \text{ К}$, проявляется на изображении в виде изменения оттенков зеленого цвета. Если же изображение контрастировать в 4 раза – растянуть его масштаб так, чтобы вся палитра соответствовала не 1 К , а $0,25 \text{ К}$, то перепаду температуры $0,05 \text{ К}$ будет соответствовать контраст зеленый-оранжевый – хорошо различимый глазом.

Разновидность тепловидения, при которой исследуется временная динамика температурных полей, иногда называют динамическим тепловидением. Обработывая последовательные термокарты, можно определить динамику температуры в каких-то интересующих нас точках, эволюцию во времени размеров определенных нагретых участков кожи и т.п.

Тепловидение в биологии и медицине. Наиболее яркий результат применения тепловидения в биологии (это обнаружение и регистрация пространственного распределения температуры коры головного мозга животных – родился фактически новый раздел физиологии – термоэнцефалоскопия). Для измерений тепловизор наводят на поверхность черепной коробки, с которой предварительно снимают скальп.

В таблице V на форзаце приведены термокарты мозга крысы при зрительной стимуляции левого глаза короткой вспышкой света. Полный перепад температуры составил $0,1 \text{ К}$. Видно, что через $2,6 \text{ с}$ после начала стимуляции появляются очаги тепла в правом и левом полушариях. Первый очаг интенсивно разогревается и увеличивает свои размеры. Через $7-8 \text{ с}$ начинается разогрев и левого очага. Через 10 с возбуждение охватывает большую часть поверхности коры мозга.

Термоэнцефалоскопия позволила «увидеть» волны, распространяющиеся по поверхности коры головного мозга. Один из типов волн – волна распространяющейся депрессии (РД) – возникает при инъекции раствора КСИ и движется со скоростью $3-5 \text{ мм/мин}$. Оказалось, что волна РД, которую ранее регистрировали только в отдельных точках коры с помощью электродов, сопровождается интенсивной тепловой волной. Последняя видна как локальное увеличение температуры (до 1 К), длится существенно дольше, чем электрическая волна, и вызвана генерацией тепла в клетках коры мозга.

К сожалению, тепловые карты мозга человека можно получить только в ходе нейрохирургических операций на открытом мозге, поскольку из-за сильного поглощения ИК-излучения скальп и толстая черепная коробка оказываются непреодолимой преградой для сигналов из мозга.

Инфракрасное тепловидение тела человека дает информацию о температуре верхних слоев кожи – рогового слоя эпидермиса и некоторых подлежащих слоев общей толщиной около 100 мкм, поскольку, как показано специальными измерениями, электромагнитные волны ИК-диапазона затухают, пройдя в биологических тканях расстояние всего около 100 мкм. Температура этого слоя определяется балансом тепла за счет его отдачи в окружающую среду и притока за счет крови, притекающей из теплового ядра организма. Поэтому фактически ИК-тепловидение это способ оценить кожный кровоток в различных участках тела.

Наиболее распространенным применением ИК-тепловидения в медицине является визуализация кровоснабжения нижних конечностей. Если кровоснабжение в них нарушено, то температура дистальных участков резко снижена. Регистрируя размер областей со сниженной температурой, можно определить степень выраженности заболевания, а также эффективность терапевтических мероприятий.

Динамическое тепловидение позволяет отследить изменения температуры тела при различных дозированных воздействиях – функциональных пробах. Например, после снятия одежды кожа пациента оказывается в ином температурном режиме, и происходит длительная (15–20 мин) адаптация. Динамика измерения температуры тела в этот период служит критерием нормального функционирования системы терморегуляции. Плавное монотонное изменение температуры – обычная нормальная реакция, отсутствие динамики – свидетельство неблагополучия. Таким образом, например, контролируют развитие болезни Рейно, при которой нарушается терморегуляция: снижение температуры в комнате вызывает закономерное снижение температуры кожи здоровых испытуемых и не оказывает воздействие на больных этой болезнью. Отсутствие динамики при такой пробе характерно и для больных с поврежденной вследствие травмы иннервацией конечности.

Метод динамического тепловидения открыл возможности визуализировать реакцию организма в зонах Захарьина–Геда. В прошлом веке русский врач Захарьин и австрийский ученый Гед обнаружили, что определенные участки поверхности тела сигнализируют о неблагополучии в соответствующем ему внутреннем органе. В частности, при сердечной недостаточности боль ощущается с левой стороны и отдает в левую руку. Однако границы этих областей удается оконтурить с большим трудом, так как приходится опираться лишь на субъективные ре-

акции пациентов. Использование тепловидения основано на том, что в случае болевой реакции какого-либо органа на функциональную пробу возникает сосудистая реакция в соответствующей зоне Захарьина–Геда – это приводит к изменению локальной температуры кожи.

§ 53. Электромагнитные волны СВЧ-диапазона

Интенсивность излучения волн СВЧ-диапазона за счет теплового движения ничтожна. Как можно рассчитать из рис. 12.2, или непосредственно из формулы Планка, при перепаде температуры относительно окружающей среды на 1 К она составляет всего $2 \cdot 10^{-13}$ Вт/м². Как заметил академик Ю.В. Гуляев, по своей интенсивности это соответствует свету свечи, помещенной на расстояние свыше 10 км.

Эти волны в теле человека затухают слабее, чем инфракрасное излучение. Поэтому с помощью приборов для измерения слабых электромагнитных полей этого диапазона частот, так называемых СВЧ-радиометров, можно измерить температуру в глубине тела человека.

Волны из тела человека принимают посредством контактной антенны – аппликатора. Дистанционные измерения в этом диапазоне, к сожалению практически невозможны, так как волны, выходящие из тела, сильно отражаются обратно от границы тело–воздух.

Главная трудность при анализе измерений глубинной температуры по радиотепловому излучению на его поверхности состоит в том, что трудно локализовать глубину источника температуры. Для ИК-излучения эта проблема не возникает: излучение поглощается на глубине 100 мкм, так что его источником однозначно является поверхность кожи. Радиоволны СВЧ-диапазона поглощаются на расстоянии, которое составляет несколько см.

Средняя глубина, с которой измеряется температура, определяется глубиной проникновения d . Она зависит от длины волны и типа ткани (рис. 12.3). Чем больше в ткани воды (электrolита), тем с меньшей глубины можно измерить температуру: в жировой ткани с низким содержанием воды $d = 4 - 8$ см, а в мышечной ткани (с высоким содержанием воды) эта величина уменьшается до значений $d = 1,5 - 2$ см.

Оптимальными для измерения глубинной температуры являются радиометры с длиной волны в свободном пространстве $\lambda = 20 - 40$ см: у более коротковолновых устройств глубина про-

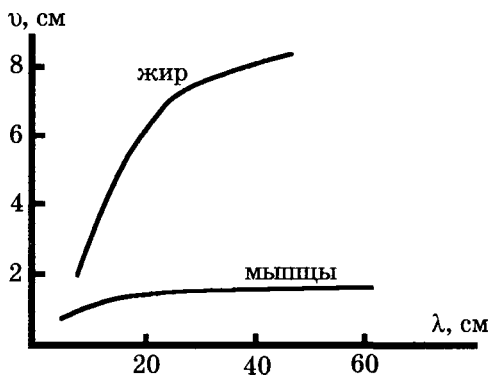


Рис. 12.3. Зависимость глубины проникновения d дециметровых волн от длины волны λ в свободном пространстве для тканей, содержащих много электролита (мышцы) и мало (жировая ткань)

никновения снижается до нескольких миллиметров, то есть они фактически, так же как и ИК-тепловизоры, измеряют температуру кожи, а у более длинноволновых радиометров ($\lambda = 60$ см) слишком велик размер антенны и мала пространственная разрешающая способность.

Хотя метод СВЧ-радиометрии измеряет среднюю по глубине температуру в теле человека, сейчас известно, какие органы могут менять температуру, и поэтому можно однозначно связать изменения температуры с этими органами. Например, изменение температуры во время мышечной работы, очевидно, связано именно с мышечной тканью, изменения глубинной температуры головного мозга, которые достигают 1–2 К, определяются его корой.

Механизмы изменения температуры в теле человека. Тепловой баланс каждого участка тела поддерживается за счет трех факторов: 1) генерации тепла вследствие метаболизма; 2) обмена теплом с соседними участками тела из-за термодиффузии; 3) конвективного теплообмена посредством кровотока, то есть за счет притока и оттока тепла с кровью. За счет конвективного теплообмена одни ткани могут нагреваться, а другие охлаждаться. Температура крови, притекающей по артериям в различные органы, определяется температурой «теплового ядра» тела (фактически грудной клетки) и составляет около 37 °С.

Кровь, притекающая в покоящиеся мышцы (их температура около 35,5 °С), вызывает их нагрев. Напротив, температура мозга из-за активной работы нейронов ближе к 38 °С, т.е. при-

текающая кровь его охлаждает. В силу этого различия временное прекращение кровотока приводит к охлаждению мышцы и, наоборот, к нагреву мозга.

В качестве примера физиологических исследований приведем временную зависимость глубинной температуры мышцы под действием мышечной работы. Глубинная температура бицепса человека в покое составляет около $35,5^{\circ}\text{C}$, после начала совершения мышечной работы рост температуры (кривая 1, рис. 12.4) начинается не сразу, а после некоторой задержки – латентного периода, равного 20 – 30 с. Подъем температуры связан с увеличением кровотока и метаболизма в мышце и продолжается после окончания работы.

Существенно, что этот подъем температуры не прекращается в момент окончания работы, он длится еще некоторое время, а лишь потом наступает медленный спад. Если на руку предварительно наложить жгут и остановить кровообращение, то и в этом случае при работе температура бицепса растет, однако медленнее (кривая 2). Из этих данных вытекает ряд важных данных о работе мышц человека. Во-первых, собственно сокра-

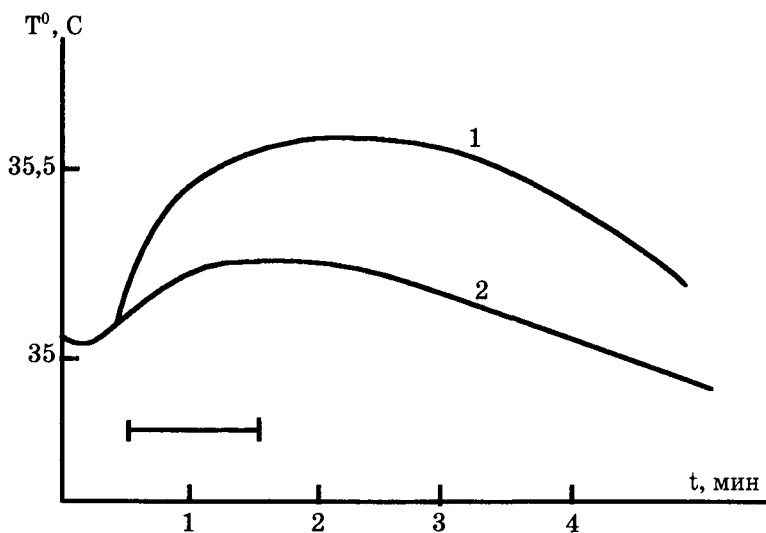


Рис. 12.4. Зависимость глубинной температуры T бицепса человека после начала совершения работы по периодическому подъему груза массой в несколько кг с частотой около 1 раза в секунду (кривая 1) (время, в течение которого совершалась работа, показано внизу чертой). Кривая 2 – то же, но при наложенном жгуте и остановленном кровотоке

тельная система мышцы – миофибриллы – имеет высокий коэффициент полезного действия, об этом говорит отсутствие роста температуры во время латентного периода, когда мышца использует готовый запас макроэргов: АТФ и креатинфосфата. Во-вторых, главное повышение температуры связано не с совершением работы, а с теплопродукцией, обусловленной энергетическим обеспечением синтеза АТФ в работающей мышце и после окончания работы; равным образом ответственно за рост температуры и увеличение кровотока.

Применение СВЧ-радиометрии в медицине. Основными сферами практического применения СВЧ-радиометрии в настоящее время представляются диагностика злокачественных опухолей различных органов: молочной железы, мозга, легких, метастазов, а также функционального состояния коры головного мозга. При этом используют так называемые функциональные пробы: воздействия, вызывающие известный отклик организма. В этом качестве применяется, например, глюкозная проба – пациент принимает несколько граммов раствора глюкозы, после чего начинают измерения внутренней температуры антеннами, установленными в нескольких точках на поверхности тела около исследуемого органа. Если есть злокачественные опухоли или метастазы, то после глюкозной пробы видно увеличение глубинной температуры тела в этих областях.

Возможный биофизический механизм повышения температуры связан с тем, что глюкоза активно усваивается клетками. Эффективность преобразования глюкозы в АТФ в раковых клетках значительно ниже, чем у здоровых: из одной молекулы глюкозы в раковых клетках синтезируется 2 молекулы АТФ, а в здоровых – 38. Поэтому раковым клеткам необходимо переработать гораздо большее количество глюкозы. Поскольку коэффициент полезного действия этого процесса не превышает 50%, раковые клетки сильно разогреваются. Этот разогрев в силу физиологических механизмов индуцирует повышение температуры и близлежащих нормальных тканей. Суммарный подъем температуры регистрируется СВЧ-радиометром.

В таблице IV на форзаце приведены результаты обследования больного с заболеванием головного мозга. Температура измерялась 12-ю антеннами – их положения схематично показаны слева. Динамика изменения температуры в одной из точек показана справа. Спустя 4 мин после начала измерения (цифра 2 в квадратике справа) началась гипервентиляционная проба – по команде больной начал часто и глубоко дышать. Спустя 1,5 мин проба была окончена (цифра 3). Как видно из таблицы, во время

пробы слева в теменной области (антенна № 6) наблюдался рост температуры на 2 К – после окончания пробы он сменился резким спадом. Слева в таблице приведена температурная карта, построенная в момент окончания пробы, – очевидна резкая неоднородность температуры коры. Подобные сильные изменения температуры у здоровых испытуемых не наблюдаются. Таким образом СВЧ-радиометрия выявляет тонкие изменения функциональных особенностей головного мозга.

§ 54. Оптическое излучение тела человека

Оптическое излучение тела человека надежно регистрируется с помощью современной техники счета фотонов. В этих устройствах используют высокочувствительные фотоэлектронные умножители (ФЭУ), способные регистрировать одиночные кванты света и выдавать на выходе кратковременные импульсы тока, которые затем считаются с помощью специальных электронных счетчиков.

Измерения, проведенные в ряде лабораторий, показали, что 1 см² кожи человека за 1 с спонтанно излучает во все стороны 6 – 60 квантов, главным образом, в сине-зеленой области спектра. Светимости различных участков кожи отличаются – наиболее сильное излучение исходит от кончиков пальцев, гораздо слабее, например, от живота или предплечья. Это свечение не связано с наличием загрязнений на коже и зависит от функционального состояния пациента, снижаясь в покое и повышаясь с ростом его активности.

Можно индуцировать свечение кожи, например, с помощью обработки ее перекисью водорода или воздействия на кожу предварительной засветкой. Сильное последствие – фосфоресценцию – вызывает излучение на длине волны 254 нм, соответствующее пику поглощения ДНК. Предварительная засветка вызывает рост свечения в тысячи раз, которое затем спадает во времени по сложной кинетической кривой с несколькими постоянными времени от единиц до десятков минут.

Оптическое излучение кожи не является тепловым. Интенсивность теплового излучения в оптическом диапазоне ничтожна – с 1 см² поверхности тела один квант в среднем может излучаться лишь за много секунд.

Наиболее вероятный механизм спонтанного свечения – это хемилюминесценция, вызванная перекисным окислением липидов, которое сопровождается появлением радикалов, т.е. молекул в возбужденном электронном состоянии. При взаимодей-

ствии таких молекул в определенном (малом) проценте случаев происходит излучение света. При индуцированном свечении возможны и другие механизмы, например, измерено излучение при активации определенных клеток крови – нейтрофилов, связанное с генерацией активных форм кислорода.

§ 55 . Акустические поля человека

Поверхность человеческого тела непрерывно колеблется. Эти колебания несут информацию о многих процессах внутри организма: дыхательных движениях, биениях сердца и температуре внутренних органов.

Низкочастотные механические колебания с частотой ниже нескольких килогерц дают информацию о работе легких, сердца, нервной системы. Регистрировать движения поверхности тела человека можно дистанционными или контактными датчиками в зависимости от решаемой задачи. Например, в фонокардиографии для измерения акустических шумов, создаваемых сердцем, используют микрофоны, устанавливаемые на поверхности тела. Электрические сигналы с датчиков усиливают и подают на регистрирующее устройство либо ЭВМ и по их форме и величине делают заключения о движениях тех или иных участков тела.

Кохлеарная акустическая эмиссия. Из уха животных и человека могут излучаться звуки – это явление называют кохлеарной акустической эмиссией, поскольку их источник локализован в улитке (cochlea) органа слуха. Эти звуки можно зарегистрировать микрофоном, расположенным в ушном канале. Обнаружен ряд видов кохлеарной акустической эмиссии, среди которых выделяется так называемая спонтанная эмиссия и акустическое эхо.

Спонтанная эмиссия – это самопроизвольное непрерывное излучение звука из ушей человека. Уровень звукового давления достигает 20 дБ, т.е. в 10 раз выше порогового значения $2 \cdot 10^{-5}$ Па, которое способно воспринимать ухо человека на частоте 1 кГц. Частоты эмиссии у разных лиц отличаются и лежат в диапазоне 0,5 – 5 кГц, излучение обладает высокой монохроматичностью. Эмиссия наблюдается в среднем у 25% мужчин и у 50% женщин. Спонтанная эмиссия не имеет никакого отношения к «звону в ушах» – субъективному ощущению чисто нервного происхождения.

Кохлеарная акустическая эмиссия связана с деятельностью так называемых наружных волосковых клеток, расположен-

ных в кортиево́м органе улитки. В ответ на приходящую звуковую волну они изменяют свои размеры и вызывают во внутреннем ухе механические колебания, которые способны, распространяясь в обратном направлении, выходить наружу через среднее ухо. Биофизический механизм быстрых изменений геометрии клеток пока неясен, его быстрое действие в сто раз выше, чем у мышц.

Из всех видов кохлеарной акустической эмиссии применение в медицине пока что нашло явление акустического эха – излучения звуков из уха спустя некоторое время после подачи в ухо короткого звукового сигнала. Оно используется для диагностики слуха новорожденных в первые несколько дней жизни, когда невозможно использовать обычные методы аудиометрии. Отсутствие эха является тревожным симптомом не только глухоты, но и зачастую сопряженных с ней поражений других отделов центральной нервной системы. Ранняя диагностика позволяет уже с первых дней жизни принять активные меры и в значительной степени ослабить неблагоприятные последствия этого недуга.

Акустическое излучение ультразвукового диапазона. Тело человека является источником теплового акустического излучения с различными частотами. Обычно акустические волны подходят из глубины тела, отражаются от его поверхности и уходят обратно, однако пьезодатчик, контактирующий с телом, может их зарегистрировать. Особенность акустических волн, распространяющихся в теле человека, в том, что, чем выше частота, тем они сильнее затухают. Поэтому из глубины человеческого тела с расстояний 1 – 10 см могут прийти только тепловые ультразвуковые волны мегагерцевого диапазона с частотами не выше 0,5 – 10 МГц. Интенсивность этих волн пропорциональна абсолютной температуре тела. Для измерения интенсивности теплового акустического излучения используют прибор – акустотермометр. С помощью этого прибора можно, например, измерить температуру тела человека, погруженного в воду.

Существенной областью применения акустотермографии станет измерение глубинной температуры в онкологии, при процедурах, связанных с нагревом опухолей в глубине тела с помощью разных методов: ультравысокими и сверхвысокими частотами, ультразвуком, лазерным излучением. Акустотермография – потенциально единственный неинвазивный метод, способный обеспечить высокое пространственное разрешение за приемлемое время измерения порядка одной минуты.

Физические поля человека и экстрасенсы. Изучение физических полей организма человека позволяет ответить на ряд вопросов, возникающих при объяснении механизмов воздействия экстрасенсов, хотя полученные данные о физических полях человека позволяют не столько объяснить наблюдаемые феномены, сколько указать трудности в таком объяснении.

В режиме «диагностики», прослеживая цепь событий, в результате которой экстрасенс мог бы получить информацию о больном органе пациента, можно отметить следующее:

1. Больной орган отличается от здорового как по своим физическим характеристикам, например, температуре, так и по физиологическим параметрам – сигналам, поступающим от него в нервную систему.

2. Информация о различных состояниях органа может поступать на поверхность тела из глубины либо непосредственно в соответствии с физическими законами переноса энергии, либо путем «физиологического» проектирования. В первом случае это не может происходить посредством обычной теплопередачи, которая происходит за очень большие времена; возможны способы передачи с помощью теплового сверхвысокочастотного электромагнитного излучения либо мегагерцевого акустического излучения. Эти излучения позволяют «выводить» на поверхность тела источники тепла с глубины в несколько сантиметров. «Физиологическое» проектирование может осуществляться за счет нервных механизмов, например, в зоны Захарьина–Геда.

3. Передача информации о больном органе дистанционно может производиться только с помощью электромагнитных полей, так как передача акустического излучения требует непосредственного контакта с телом пациента. Возможность использовать тот или иной диапазон электромагнитного излучения определяется интенсивностью соответствующего излучения и чувствительностью к нему рецепторов руки экстрасенса. Существующие данные позволяют исключить низкочастотное электрическое и магнитное поле, а также волны СВЧ-диапазона, так как к известным слабым полям человек нечувствителен. Излучение оптического диапазона также не может служить таким агентом, так как интенсивность собственного свечения кожи в миллион раз меньше интенсивности солнечного, либо искусственного излучения в комнате. Таким образом, наиболее вероятный переносчик информации в режиме «диагностики» – это электромагнитное излучение тела в инфракрасном либо близком к нему диапазонах частот.

В режиме «лечения» главная проблема также состоит в неясности механизма переноса информации от экстрасенса к пациенту. По данным, полученным в Институте радиотехники и электроники ИРЭ РАН, у экстрасенсов, за исключением одного случая, не отмечалось каких-либо отличий их физических полей от полей обычных испытуемых: нет ни мощного оптического, ни инфракрасного, ни СВЧ-излучения дециметрового диапазона. В то же время ИК-тепловидение отслеживает в ряде случаев изменение поверхностной температуры испытуемых в результате бесконтактного воздействия экстрасенса на испытуемых.

Механизмы бесконтактного воздействия или так называемого бесконтактного массажа пока неясны. Как показано сотрудниками ИРЭ РАН, тепловое инфракрасное излучение могло бы играть существенную роль в процессах воздействия следующим образом. В ИК-диапазоне весьма велика мощность излучения, так что тепловое равновесие кожи испытуемого в значительной мере определяется разностью мощностей, излучаемой кожей и поглощаемой ею от стен комнаты. Поскольку температуры кожи и стен комнаты различаются на несколько градусов, то существует непрерывная отдача мощности от тела человека. Если против какого-либо участка кожи испытуемого оказывается рука экстрасенса, температура которой выше, чем у комнаты, то этот участок начинает отдавать меньше тепла, в результате чего его температура повышается – на это могли бы отреагировать терморепторы кожи. Основная трудность объяснения дальнейшей реакции кожи испытуемого заключается в том, что соответствующее повышение температуры кожи весьма мало – не свыше десятых долей К, а терморепторы кожи обладают весьма низкой чувствительностью. Возможно, что в зонах кожной проекции, соответствующих «больным» органам, чувствительность терморепторов значительно выше. В этом случае удалось бы понять, почему чувствительность кожи испытуемого оказывается достаточной для реакции на поднесение руки экстрасенса и почему воздействие оказывается специфичным. Выяснение этих механизмов требует специальных физических и физиологических исследований.

Следует отметить, что в соответствии с этим механизмом описанный выше «бесконтактный массаж» требует достаточно близкого поднесения руки экстрасенса к телу испытуемого, поскольку интенсивности теплового ИК-излучения руки и стен помещения достаточно близки.

Давно высказываются также предположения о том, что так называемое «экстрасенсорное» восприятие связано с электромагнитным излучением крайне высоких частот (миллиметровых волн) с длиной волны в свободном пространстве 2–8 мм, причем интенсивность такого излучения заметно выше интенсивности теплового излучения. Пока нет прямых экспериментальных данных о сравнительных измерениях интенсивности подобного излучения у экстрасенсов и у обычных людей.

В целом, имеющиеся в настоящее время данные по физическим полям организма человека и по механизмам чувствительности его рецепторных систем не позволяют дать последовательного физического описания проблемы экстрасенсорного воздействия. Возможно, такое воздействие – это некая разновидность психотерапии. Для проверки этой гипотезы необходимы опыты с сенсорной изоляцией пациентов от экстрасенса – отсутствие эффектов в этом случае будет аргументом в ее пользу.

Подведем итоги. Физические поля человека в настоящее время один из разделов медицинской и биологической физики. Наиболее важное его приложение – это исследование состояния различных органов человека с помощью пассивной регистрации электромагнитного или акустического излучения непосредственно этого органа либо каких-либо других участков тела, связанных с исследуемым органом нервными или гуморальными связями.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ, ЗАДАЧИ, ЗАДАНИЯ

1. Каковы виды и источники физических полей тела человека?
2. В каких частотных диапазонах тело человека излучает электромагнитные волны?
3. Что такое кохлеарная акустическая эмиссия?
4. Какие физические приборы измеряют электрические и магнитные поля тела человека?
5. Какие физические приборы измеряют излучение тела человека в СВЧ-диапазоне, а также его излучение в инфракрасном и оптическом диапазонах?
6. Как построить карту электрической активности головного мозга человека?
7. Перечислите способы обработки изображений физических полей, создаваемых телом человека.
8. Как построить динамическую магнитную карту (ДМК) сердца человека? Какие существуют способы представления ДМК?

9. Как меняются термокарты мозга во времени? Каковы основные приложения метода динамического тепловидения?

10. Как измеряют электромагнитное излучение тела человека в СВЧ-диапазоне? С какой глубины регистрируется излучение, каково пространственное разрешение метода?

11. Приведите примеры применения метода СВЧ-радиометрии в физиологии и медицине.

ТИПОВЫЕ ТЕСТЫ ТЕКУЩЕГО КОНТРОЛЯ

12.1. Инфракрасное излучение человека несет информацию о:

1. температуре кожи
2. движении крови по капиллярам внутренних органов
3. электрической активности внутренних органов

12.2. Магнитокардиограмма создается

1. механическим движением клапанов сердца
2. распространением электрической волны возбуждения
3. утолщением стенки желудочков в систолу

12.3. Магнитное поле сердца

1. больше магнитного поля Земли
2. меньше магнитного поля Земли
3. одного порядка с Землей

12.4. Максимальная спектральная плотность электромагнитного излучения тела человека находится в диапазоне

1. радиоволн
2. ИК-излучения
3. рентгеновского излучения
4. излучения сверхвысоких частот

12.5. Инфракрасное излучение выходит из тела человека с глубин до:

1. 100 мкм
2. 1 см
3. 10 см

12.6. Микроволновое излучение выходит из мягких тканей тела человека с глубин до:

1. 100 мкм
2. 2 см
3. 20 см

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

К ГЛАВЕ 1

1. Антонов В.Ф. Биофизика мембран // Сорровский образовательный журнал. – 1997. – Т. – 6. С. 6–14.
2. Антонов В.Ф., Смирнова Е.Ю., Шевченко Е.В. Липидные мембраны при фазовых превращениях. – М.: Наука, 1992. – С. 125.
3. Кленчин В.А. Биологические мембраны. – 1993. – Т. 10. – С. 5–19.
4. Чизмаджев Ю.А., Аракелян В.Б., Пастушенко В.Ф. Биофизика мембран. – М.: Наука, 1981. – С. 207–229.

К ГЛАВЕ 2

1. Антонов В.Ф. Биофизика мембран // Соросовский Образовательный Журнал. 1996. № 6. С. 1-15.
2. Котык А., Яначек К. Мембранный транспорт. М.: Мир, 1980.
3. Лайтфут Э. Явления переноса в живых системах. М.: Мир, 1977.
4. Рубин А.Б. Биофизика. М.: Высш. шк., 1987.
5. Биологические мембраны: Сборник / Под. ред. Д.С. Парсонса. М.: Атомиздат, 1978.
6. Мембраны: Ионные каналы: Сб. ст. М.: Мир, 1981.

К ГЛАВЕ 3

1. Рубин А.Б. Биофизика. М.: Высш. шк., 1987.

К ГЛАВЕ 4

1. Рубин А.Б. Биофизика . т. 2. М. Высш. шк., 1987.
2. Хиллс Б.В. сб. Мембраны: ионные каналы. М. Мир, 1981.
3. Физиология и патофизиология сердца. Под ред. Н. Сперелакис: М. Медицина, 1998.
4. Физиология человека. Под ред. Шмидта Р. и Тевса Г. т. 1. М.: Мир, 1996.

К ГЛАВЕ 5

1. Физиология человека. Т. 2. М.: Мир, 1996 г.

К ГЛАВЕ 6

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

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

3. *Черныш А.М.* Биомеханика неоднородностей сердечной мышцы. М.: Наука, 1993 г.

к ГЛАВЕ 7

1. *Бендол Дж.* Мышцы, молекулы и движение. М.: Мир, 1989 г.

2. *Черныш А.М.* Биомеханика неоднородностей сердечной мышцы. М.: Наука, 1993 г.

к ГЛАВЕ 8

1. *Пригожин И.* От существующего к возникающему / М.: Мир, 1985.

2. *Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С.* Математическая биофизика. М.: Наука, 1984.

3. *Хакен Г.* Синергетика / М.: Мир, 1980.

к ГЛАВЕ 9

1. *К. Каро* и др. Механика кровообращения / Пер. с англ. М.: Мир, 1981.

2. Физиология человека / Под ред. Шмидта Р. и Тевса Г., т. 2. М.: Мир, 1996.

к ГЛАВЕ 10

1. Физический энциклопедический словарь. М., Советская энциклопедия, 1984.

к ГЛАВЕ 11

1. *Кудряшов Ю.Б., Беренфельд Б.С.* Основы радиационной биофизики. М.: МГУ, 1982.

2. Радиация. Дозы, эффекты, риск // М.: Мир, 1988.

3. Физический энциклопедический словарь. – М., Советская энциклопедия, – 1984.

к ГЛАВЕ 12

1. *Годик Э.Э., Гуляев Ю.В.* Физические поля человека и животных // В мире науки. – 1990. – № 5. – С. 75-83.

2. *Гуляев Ю.В., Годик Э.Э., Петров А.В., Тараторин А.М.* О возможностях дистантной функциональной диагностики биологических объектов по их собственному инфракрасному излучению // Докл. АН СССР. – 1984. – Т. 277, – № 6. – С. 1486–1491.

3. *Шевелев И.А., Кузнецова Г.Д., Цыкалов Е.Н., Горбач А.М., Будко К.Л., Шараев Г.А.* Термоэнцефалоскопия. – М.: Наука, – 1989. – 224 с.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	3
Введение	5

РАЗДЕЛ I.

БИОФИЗИКА МЕМБРАН	8
--------------------------------	---

Глава 1. Биологические мембраны.

Структура, свойства	8
§ 1. Основные функции биологических мембран	8
§ 2. Структура биологических мембран	9
§ 3. Динамика мембран. Подвижность фосфолипидных молекул в мембранах	16
§ 4. Физическое состояние и фазовые переходы липидов в мембранах	23
§ 5. Модельные липидные мембраны	28

Глава 2. Транспорт веществ

через биологические мембраны	32
§ 6. Пассивный перенос веществ через мембрану	33
§ 7. Активный транспорт веществ. Опыт Уссинга	42
§ 8. Электрогенные ионные насосы	44
§ 9. Липидные поры: стабильность и проницаемость мембран	48

Глава 3. Биоэлектрические потенциалы 67 |

§ 10. Потенциал покоя в клетках	69
§ 11. Потенциал действия	77
§ 12. Распространение нервного импульса вдоль возбудимого волокна	87

Глава 4. Механизмы генерации потенциала действия 90 |

§ 13. Ионные токи в аксоне. Модель Ходжкина–Хаксли	91
§ 14. Ионные каналы клеточных мембран	96
§ 15. Механизм генерации потенциала действия кардиомиоцита	105

РАЗДЕЛ II.	
БИОФИЗИКА КЛЕТОК И ОРГАНОВ	112
Глава 5. Электрическая активность органов	112
§ 16. Внешние электрические поля органов. Принцип эквивалентного генератора	112
§ 17. Физические основы электрокардиографии	114
§ 18. Метод исследования электрической активности головного мозга – электроэнцефалография	123
Глава 6. Автоволновые процессы в активных средах	127
§ 19. Автоколебания и автоволны в органах и тканях	127
§ 20. Распространения автоволн в однородных средах	131
§ 21. Циркуляция волн возбуждения в кольце	133
§ 22. Ревербератор в среде с отверстием	135
§ 23. Трансформация ритма в неоднородной активной среде	136
§ 24. Ревербераторы в неоднородных средах	137
Глава 7. Биофизика мышечного сокращения	143
§ 25. Структура поперечно-полосатой мышцы. Модель скользящих нитей	144
§ 26. Биомеханика мышцы	147
§ 27. Уравнение Хилла. Мощность одиночного сокращения	153
§ 28. Моделирование мышечного сокращения	156
§ 29. Электромеханическое сопряжение в мышцах	159
РАЗДЕЛ III.	
БИОФИЗИКА СЛОЖНЫХ СИСТЕМ	163
Глава 8. Моделирование биофизических процессов	163
§ 30. Основные этапы моделирования	163
§ 31. Математические модели роста численности популяции	167
§ 32. Модель “хищник–жертва”	171
§ 33. Фармакокинетическая модель	175
Глава 9. Биофизика системы кровообращения	181
§ 34. Реологические свойства крови	181
§ 35. Основные законы гемодинамики	187

§ 36. Биофизические функции элементов сердечно-сосудистой системы	191
§ 37. Кинетика кровотока в эластичных сосудах. Пульсовая волна. Модель Франка	193
§ 38. Динамика движения крови в капиллярах. Фильтрационно-реабсорбционные процессы	201
§ 39. Особенности кровотока при локальном сужении сосудов. Резистивная модель	210

Глава 10. Информация и принципы регуляции в биологических системах	220
§ 40. Кибернетическая система. Ее свойства	221
§ 41. Принцип автоматической регуляции в живых системах	223
§ 42. Информация. Информационные потоки в живых системах	226

РАЗДЕЛ IV БИОСФЕРА И ФИЗИЧЕСКИЕ ПОЛЯ

233

Глава 11. Человек и физические поля окружающего мира	236
§ 43. Естественные источники электромагнитных излучений	237
§ 44. Взаимодействие электромагнитных излучений с веществом	240
§ 45. Виды и свойства радиоактивных излучений	243
§ 46. Дозиметрия ионизирующих излучений	245
§ 47. Естественный радиоактивный фон Земли	248
§ 48. Нарушения естественного радиоактивного фона	251
§ 49. Электромагнитные и радиоактивные излучения в медицине	254

Глава 12. Собственные физические поля организма человека	258
§ 50. Виды физических полей тела человека. Их источники ..	259
§ 51. Низкочастотные электрические и магнитные поля ..	263
§ 52. Инфракрасное излучение	268
§ 53. Электромагнитные волны СВЧ-диапазона	272
§ 54. Оптическое излучение тела человека	276
§ 55. Акустические поля человека	277
Список рекомендуемой литературы	283

Учебное издание

**Антонов Валерий Федорович,
Черныш Александр Михайлович,
Пасечник Виктор Иванович,
Вознесенский Сергей Александрович,
Козлова Елена Карловна**

БИОФИЗИКА

Учебник для студентов высших учебных заведений

Зав. редакцией *А.Н. Соколов*
Редактор *Л.В. Николаева*
Зав. художественной редакцией *И.А. Пшеничников*
Художник *Ю.В. Токарев*
Компьютерная верстка *А.Г. Беляев*
Корректор *Т.Я. Кокорева*

Лицензия ЛР № 064380 от 04.01.96.
Гигиенический сертификат
№77.ЦС.01.952.П.01652.С.98 от 28.08.98.
Сдано в набор 15.09.99. Подписано в печать 09.12.99.
Формат 60х90/16. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 18. Тираж 10 000 экз.
Заказ № 2209.

«Гуманитарный издательский центр ВЛАДОС».
117571, Москва, просп. Вернадского, 88,
Московский педагогический государственный университет.
Тел. 437-11-11, 437-25-52, 437-99-98; тел./факс 932-56-19.
E-mail: vlados@dol.ru
<http://www.vlados.ru>

Государственное унитарное предприятие
ордена Трудового Красного Знамени полиграфический комбинат
Государственного комитета Российской Федерации по печати.
410004, г. Саратов, ул. Чернышевского, 59.

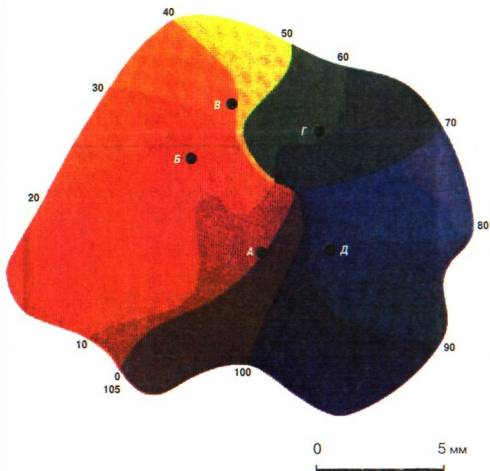


Табл. I. Зона циркуляции спиральной волны возбуждения (ревербератор) на сердце кролика

Каждую область одного цвета фронт волны проходит за 10 мс. По контуру рисунка указано время прохождения фронта. Различная конфигурация цветных областей указывает на то, что в данном эксперименте миокард неоднороден по скорости проведения возбуждения в различных участках.

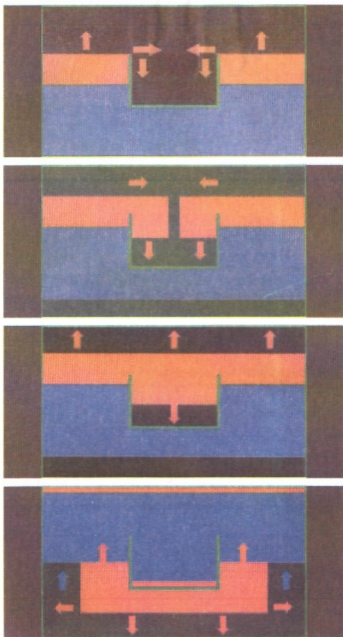


Табл. II. Трансформация ритма (экстрасистола) при однопроводной блокаде

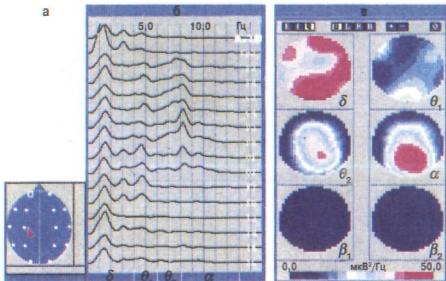


Табл. III. Электрическое картирование мозга

а – схема измерения ЭЭГ в 16 точках поверхности головы; **б** – спектры мощности электрических сигналов в этих точках; **в** – карты ЭЭГ – пространственные распределения спектральных составляющих ЭЭГ (α , β_1 , β_2 , θ_1 , θ_2 , δ – ритмы). Цветная полоска снизу – шкала кодирования спектральной мощности сигналов в квазицвет.

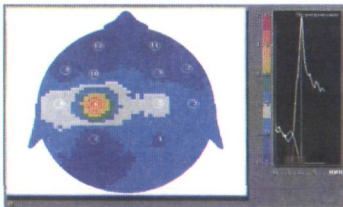


Табл. IV. Построение термокарт головного мозга методом СВЧ-радиометрии у больного с заболеванием головного мозга
Слева – термокарта, справа – динамика изменения температуры.

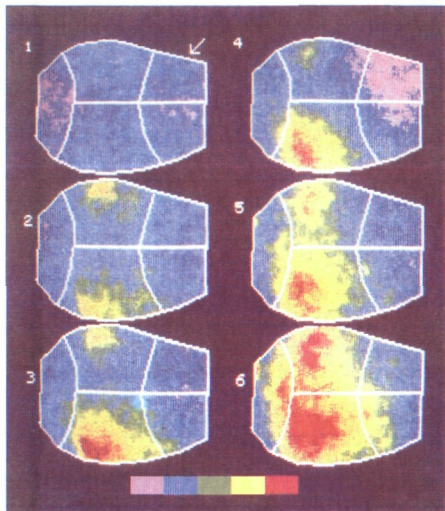


Табл. V. Термокарты поверхности мозга крысы при зрительной стимуляции со стороны, показанной стрелкой на карте 1

Лобные области – справа, затылочные – слева. 1 – через 1,3 с после короткой вспышки; 2 – через 2,6 с; 3 – 3,8 с; 5 – 9 с; 6 – 10,2 с.
 Разогрев – красные области; охлаждение – сине-фиолетовые.