

From Clocks to Chaos

The Rhythms of Life

**Leon Glass and
Michael C. Mackey**

**Princeton
University
Press**

Л. Гласс, М. Мэки

От часов к хаосу

**Ритмы
жизни**

Перевод с английского
Р. И. Сельковой

под редакцией
Е. Е. Селькова



Москва «Мир» 1991

ББК 28.071+22.16

Г52

УДК 577.3+517

Гласс Л., Мэки М.

Г52 От часов к хаосу: Ритмы жизни: Пер. с англ. — М.: Мир, 1991. — 248 с., ил.

ISBN 5-03-001834-4

Значение теории синхронизации автоколебаний и автоволн ясно показано на примере исследования сердечных аритмий. С математической точки зрения речь идет о бифуркациях аттракторов в динамических системах. Авторы книги — известные канадские специалисты в области анализа биологических ритмов — показали, как современная теория динамических систем применяется для исследования биоритмов и управления ими. Книга, написанная ясно и последовательно, не имеет аналогов ни в иностранной, ни в отечественной литературе.

Для математиков-прикладников, физиков, биологов, медиков, для аспирантов и студентов университетов.

Г $\frac{1602110000-188}{041(01)-91}$ 16-91

ББК 28.071+22.16

Научное издание

Леоп Гласс, Майкл Мэки

ОТ ЧАСОВ К ХАОСУ: РИТМЫ ЖИЗНИ

Заведующий редакцией академик В. И. Арнольд. Зам. зав. А. С. Попов. Научный редактор С. В. Чудов. Мл. научный редактор Т. А. Денисова. Художник О. С. Василькова. Художественный редактор В. И. Шаповалов. Технические редакторы М. А. Страшнова, И. И. Володина.

ИБ № 7429. Сдано в набор 06.02.91. Подписано к печати 07.08.91. Формат 60×90^{1/16}. Бумага офсетная № 1. Печать офсетная. Гарнитура латинская. Объем 7,75 бум. л. Усл. печ. л. 15,5. Усл. кр.-отт. 15,95. Уч.-изд. л. 16,71. Изд. № 1/7060. Тираж 8000 экз. Зак. 838. Цена 7 р. 60 к.

Издательство «Мир» В/О «Совэкспорткнига» Государственного комитета СССР по печати. 129820, ГСП, Москва, 1-й Рижский пер., 2.

Ордена Трудового Красного Знамени Московская типография № 7 «Искра революций» В/О «Совэкспорткнига» Государственного комитета СССР по печати. 103001, Москва, Трехпрудный пер., 9.

Редакция литературы по математическим наукам

ISBN 5-03-001834-4 (русск.)

ISBN 0-691-08496-3 (англ.)

© 1988 by Princeton University Press

© перевод на русский язык,
Р. И. Селькова, 1991

От редактора перевода

Предлагаемая вниманию читателей книга Л. Гласса и М. Мэки, известных американских специалистов в области теории физиологических ритмов, уникальна в двух отношениях.

Прежде всего она представляет собой блестяще написанное популярное введение в современную теорию колебаний вообще и в теорию физиологических колебаний в частности. От опубликованных до сих пор в СССР отечественных и переводных книг, посвященных применению теории колебаний к биологическим системам, книга Л. Гласса и М. Мэки отличается тем, что в ней большое внимание уделяется новым разделам — хаосу, странным аттракторам и волновым процессам в активных средах.

Несмотря на то, что авторы обсуждают сложнейшие математические проблемы, от читателя не требуется специальной математической подготовки для того, чтобы следить за математическими идеями, обсуждаемыми в книге (правда, знакомство с началами высшей математики является все же желательным). Необходимый вспомогательный материал математически менее подготовленные читатели могут найти в приложении в конце книги, где даются элементарные сведения об обыкновенных и разностных дифференциальных уравнениях и о простейших методах анализа их решений. Основные понятия современной теории колебаний — такие, как стационарные состояния, предельные циклы, фазовая плоскость, бифуркация, хаос и шум, странные аттракторы — авторами вводятся в гл. 2 и 3. Представление о двух типах возникновения колебаний — мягком и жестком — вводится в гл. 5. В гл. 6 и 7 читатель знакомится с такими понятиями, как фазовые сдвиги колебаний, вызываемые однократными возмущениями, и синхронизация колебаний слабыми периодическими воздействиями. В гл. 8 излагаются основные представления о волновых процессах в возбудимых средах.

Таким образом, для читателя, имеющего биологическую и медицинскую подготовку, эта книга может быть полезной для ознакомления с теоретическими основами широкого круга биологических явлений — от стационарного состояния и простых колебаний до хаоса и волн, — изложенными очень сжато и увлекательно.

Другая особенность этой книги в том, что она содержит прекрасный обзор экспериментальных данных, полученных при изучении биологических ритмов у человека и экспериментальных животных. И хотя этот обзор не является полным в библиографическом отношении, его важная особенность состоит в том, что в нем тщательно отобранными примерами иллюстрируются практически все основные математические идеи, обсуждаемые в книге. Эти примеры помогают усвоению теории и дают ясное представление о том, как успешно могут использоваться математические методы теории колебаний в исследовании разнообразных процессов, связанных с биологическими ритмами.

Особый интерес у читателя вызовет последняя глава (гл. 9), в которой обсуждается концепция динамических болезней — болезней, которые вызываются не инфекционными патогенами, а нарушениями временной организации биологических подсистем. Авторы книги являются горячими сторонниками и пропагандистами этой концепции, приобретающей в последние годы все больше сторонников среди физиологов и медиков. Особенность динамических заболеваний состоит в том, что для разработки эффективных методов их лечения необходимо иметь математические модели и знать их качественные свойства. Возможно, лучшим аргументом в пользу концепции динамических болезней является сам факт существования и быстрого развития за последние 20—25 лет в биологии и медицине новых дисциплин — хронобиологии и хрономедицины, включающей в себя такие разделы, как хронопатология, хронотерапия, хронофармакология и хронотоксикология. Основой методологии этих дисциплин является аксиома о существовании временной организации живых существ, из которой вытекает необходимость учета динамики биологических процессов при разработке эффективных методов лечения разнообразных (и не только динамических) заболеваний.

Книга может оказаться очень полезным учебным пособием для студентов, аспирантов и научных сотрудников, специализирующихся в области биофизики, физиологии и, в особенности, в биоритмологии и хрономедицине. Она может привлечь и математиков, интересующихся приложениями теории колебаний к биологии и медицине.

Е. Е. Сельков

Предисловие

В этой книге рассматривается применение математики к изучению физиологических ритмов в норме и патологии. Она адресована биологам, врачам, физикам и тем математикам, которые хотят ознакомиться с биологическими ритмами с теоретических позиций.

Повсюду в этой книге мы обсуждаем биологические примеры и приводим избранные математические модели, чтобы выделить основные концепции. Биологические примеры были подобраны так, чтобы проиллюстрировать большое разнообразие динамических процессов, протекающих в системах различных органов. Для большинства приведенных биологических примеров в настоящее время невозможно дать однозначную теоретическую интерпретацию. Следовательно, математические модели не нацелены на точное описание реальных биологических систем, но служат лишь их упрощенными идеализациями. Мы попытались выделить основные принципы и представить их в возможно более простом виде. Несмотря на частые перекрестные ссылки, главы в значительной степени не зависят друг от друга, и их необязательно читать в том порядке, в каком они представлены. Однако читателям с недостаточной математической подготовкой придется обращаться к гл. 2 и 3 за разъяснениями незнакомых понятий. В математическом приложении дается более подробное изложение некоторых основных математических методов, а также примеры и задачи для иллюстрации применения этих методов к конкретным ситуациям.

Из-за большого диапазона возможных применений теории мы не могли привести здесь исчерпывающую библиографию. Вместо этого мы попытались указать несколько важнейших источников по каждой теме, чтобы помочь читателю ориентироваться в соответствующей литературе. Чтобы не прерывать изложения, мы собрали ссылки на литературу в отдельные разделы «Замечания и литература», которые следуют в конце каждой главы.

На протяжении многих лет мы извлекали огромную пользу из обсуждений и сотрудничества со студентами и коллегами. Мы особенно благодарны J. Belair, P. Dormer, A. Goldberger, C. Graves, M. R. Guevara, U. an der Heiden, S. A. Kauffman, J. Keener, A. Lasota, J. G. Milton, R. Perez, G. A. Petrillo, A. Shrier, T. Trip-

penbach и А. Т. Winfree. J. G. Milton, S. Strogatz, J. Tyson и А. Т. Winfree сделали много полезных предложений, касающихся стиля книги, а J. G. Milton предложил ее основное название. Рисунки были выполнены В. Gavin, а S. James помогла с перепечаткой.

Мы хотели бы поблагодарить Judith May и Alice Calaprice из издательства Принстонского университета за их помощь и советы на протяжении всей работы по выпуску этой книги.

Книга была частично написана в то время, когда Леон Гласс находился с исследовательским визитом в Калифорнийском университете в Сан-Диего, а М. С. Мэки — в Оксфордском и Бременском университетах. Мы благодарны Н. Abarbanel и А. Mandell (Сан-Диего), J. D. Murray (Оксфорд) и Н. Schwegler (Бремен) за их гостеприимство. И наконец, мы пользовались исследовательскими субсидиями, предоставленными Советом по естественным наукам и инженерным исследованиям (Канада), Канадской кардиологической ассоциацией и Канадским пульмонологическим фондом.

Монреаль
Август 1987

Источники и благодарности

Источники ранее опубликованных рисунков с благодарностью указаны в подписях к рисункам. Дополнительная информация приводится ниже. В некоторых случаях рисунки были изменены для улучшения четкости. Мы благодарны авторам и издателям за позволение воспроизвести эти рисунки.

Рисунки

- 1.1. Hosomi H. and Hayashida Y. (1984). Systems analysis of blood pressure oscillation. In *Mechanisms of Blood Pressure Waves* ed. K. Miyakawa, H. P. Koepchen, and C. Polosa, pp. 215—27.
- 1.2. 8.2a. Goldberger A. L. and Goldberger E. (1986). *Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach*, ed. 3. St Louis: C. V. Mosby.
- 1.3. Molnar G. D., Taylor W. F., Langworthy A. L. (1972). Plasma immunoreactive insulin patterns in insulin-treated diabetics. *Mayo Clin. Proc.* 47 : 709—19.
- 1.4. Kiloh L. G., McComas A. J., Osselton J. W., Upton A. R. M. (1981). *Clinical Electroencephalography*. London: Butterworths.
- 1.5. Sakmann B., Noma A., Trautwein W. 1983. Acetylcholine activation of single muscarinic K^+ channels in isolated pacemaker cells of the mammalian heart. *Nature* 303: 250—53. Copyright © 1983 Macmillan Magazines Limited.
- 1.8, 4.9. Mackey M. C. and Glass L. (1977). Oscillation and chaos in physiological control systems. *Science* 197: 287—89. Copyright 1977 by the AAAS.
- 1.9. Jalife J. and Antzelevitch C. (1979). Phase resetting and annihilation of pacemaker activity in cardiac tissue. *Science* 206: 695—97. Copyright 1979 by the AAAS.
- 1.10, 2.2b. Glass L., Guevara M. R., Bélair J., Shrier A. Global bifurcations of a periodically forced biological oscillator. *Phys. Rev.* 29: 1348—57.
- 1.11, 7.11. Glass L., Shrier A., Bélair J. (1986). Chaotic cardiac rhythms. In *Chaos*, ed. A. Holden, pp. 237—56. Manchester: Manchester University Press.
- 1.12. Рисунок предоставлен А. Т. Winfree.
- 2.2a. Рисунок предоставлен А. Shrier.
- 2.6. Рисунок предоставлен J. Crutchfield.
- 3.1. Fatt P. and Katz B. (1952). Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings. *J. Physiol. (Lond.)* 117: 109—28.
- 3.2a. Rodieck R. W., Kiang N. Y.-S., Gerstein G. (1962). Some quantitative methods for the study of spontaneous activity of single neurons. *Biophys. J.* 2: 351—68. By copyright permission of the Biophysical Society.

- 3.2b, 3.4. Gerstein G. L. and Mandelbrot M. (1964). Random walk models for the spike activity of a single neuron. *Biophys. J.* 4: 41—68. By copyright permission of the Biophysical Society.
- 3.3. Lasota A. and Mackey M. C. (1985). *Probabilistic Properties of Deterministic Systems*. Cambridge Eng.: Cambridge University Press.
- 3.10. Aihara K., Numajiri T., Matsumoto G., Kotani M. (1986). Structures of attractors in periodically forced neural oscillators. *Phys. Lett. A* 116: 313—17.
- 3.11. Mandelbrot B. B. (1982). *The Fractal Geometry of Nature*. San Francisco: W. H. Freeman.
- 4.1. Hodgkin A. L. and Huxley A. F. (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol. (Lond.)* 117: 500—44.
- 4.2a. McAllister R. E., Noble D., Tsien R. W. (1975). Reconstruction of the electrical activity of cardiac Purkinje fibers. *J. Physiol. (Lond.)* 251: 1—59.
- 4.2b. Noble D. (1984). The surprising heart: A review of recent progress in cardiac electrophysiology. *J. Physiol. (Lond.)* 353: 1—50.
- 4.3. Lebrun P. and Atwater I. (1985). Chaotic and irregular bursting of electrical activity in mouse pancreatic β -cells. *Biophys. J.* 48: 529—31. By copyright permission of the biophysical Society.
- 4.4. Chay T. R. and Rinzal J. (1985). Bursting, Beating and chaos in an excitable membrane model. *Biophys. J.* 45: 357—66.
- 4.6. Selverston A. I., Miller J. P., Wadeuhl M. (1983). Cooperative mechanisms for the production of rhythmic movements. In *Neural Origin of Rhythmic Movements*, ed. A. Roberts and B. Roberts, pp. 55—87. Soc. Exp. Biol. Symposium 37.
- 4.7. Cohen M. I. (1974). The genesis of respiratory rhythmicity. In *Central-Rhythmic and Regulation*, ed. W. Umbach and H. P. Koepchen, pp. 15—35. Stuttgart, W. Germany: Hippokrates.
- 4.8. Glass L. and Young R. E. (1979). Structure and dynamics of neural network oscillators. *Brain Res.* 179: 207—18.
- 4.10. Stark L. W. (1968). *Neurological Control Systems: Studies in Bioengineering*. New York: Plenum.
- 4.13. Mackey M. C. and an der Heiden U. (1984). The dynamics of recurrent inhibition. *J. Math. Biol.* 19: 211—25.
- 5.1. Bortoff A. (1961). Electrical activity of intestine recorded with pressure electrode. *Am. J. Physiol.* 201: 209—12.
- 5.2. Guevara M. R. (1987). Afterpotential and pacemaker oscillations in an ionic model of cardiac Purkinje fibre. In *Temporal Disorder in Human Oscillatory Systems*, ed. L. Rensing, U. an der Heiden and M. C. Mackey, pp. 126—33. Berlin: Springer-Verlag.
- 5.4. Schulman H., Duvivier R., Blattner P. (1983). The uterine contractility index. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 145: 1049—58.
- 5.5, 5.6. Glass L. (1987). Is the respiratory rhythm generated by a limit cycle oscillation? In *Concepts and Formalizations in the Control of Breathing*, ed. G. Benchetrit, P. Baconnier, and J. Demongeot, pp. 247—63. Manchester: Manchester University Press.
- 5.7. McClellan A. D. and Grillner S. (1984). Activation of «fictive swimming» by electrical microstimulation of brainstem locomotor regions in an *in vitro* preparation of the lamprey central nervous system. *Brain. Res.* 300: 357—61.
- 5.9. Guttman R., Lewis S., Rinzal J. (1980). Control of repetitive firing in squid axon membrane as a model for a neuron oscillator. *J. Physiol. (Lond.)* 305: 357—95.
- 5.10. Petersen I. and Stener I. (1970). An electromyographical study of the striated urethral sphincter, the striated anal sphincter, and the levator ani muscle during ejaculation. *Electromyography* 10: 24—44.

- 6.1a. Clark F. J. and Euler C. von. (1972). On the regulation of depth and rate of breathing. *J. Physiol. (Lond.)* 222: 267—95.
- 6.1b. Knox C. K. (1973). Characteristics of inflation and deflation reflexes during expiration in the cat. *J. Neurophysiol.* 36: 284—95.
- 6.2. Jalife J. and Moe G. K. (1976). Effect of electrotonic potential on pacemaker activity of canine Purkinje fibers in relation to parasystole. *Circ. Res.* 39: 801—808. By permission of the American Heart Assoc., Inc.
- 6.7. Glass L. and Winfree A. T. (1984). Discontinuities in phase-resetting experiments. *Am. J. Physiol.* 246 (*Regulatory Integrative Comp. Physiol.* 15): R251—58.
- 6.8. Lund J. P., Rossignol S., Murakami T. (1981). Interactions between the jaw opening reflex and mastication. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 59: 683—90.
- 6.9. Stein R. B., Lee R. G., Nichols T. R. (1978). Modifications of ongoing tremors and locomotion by sensory feedback. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. (Suppl.)* 34: 511—19.
- 6.10. Castellanos A., Luceri R. M., Moleiro F., Kayden D. S., Trohman R. G., Zaman L., Myerburg R. J. (1984). Annihilation, entrainment and modulation of ventricular parasystolic rhythms. *Am. J. Cardiol.* 54: 317—22.
- 6.11. Guevara M. R., Shrier A., Glass L. (1986). Phase resetting of spontaneously beating embryonic ventricular heart-cell aggregates. *Amer. J. Physiol.* 251 (*Heart Circ. Physiol.* 20): H1298—H1305.
- 7.1, 7.8. Petrillo G. A. and Glass L. (1984). A theory for phase locking of respiration in cats to a mechanical ventilator. *Am. J. Physiol.* 246 (*Regulatory Integrative Comp. Physiol.* 15) R311—20.
- 7.2, 8.4b, c, d. Glass L., Guevara M. R., Shrier A. (1987). Universal bifurcations and the classification of cardiac arrhythmias. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 504: 168—178.
- 7.3. Hayashi C. (1964). *Nonlinear Oscillations in Physical Systems*. New York: McGraw Hill.
- 7.6. Glass L. and Mackey M. C. (1979b). A simple model for phase locking of biological oscillators. *J. Math. Biol.* 7: 339—52.
- 7.7, 7.10. Glass L. and Bélair J. (1986). Continuation of Arnold tongues in mathematical models of periodically forced biological oscillators. In *Nonlinear Oscillations in Biology and Chemistry*, ed. H. G. Othmer, pp. 232—43. Berlin: Springer-Verlag.
- 7.12. Bramble D. M. (1983). Respiratory patterns and control during untrained human running. In *Modelling and Control of Breathing*, ed. B. J. Whipp and D. M. Wiberg, pp. 213—20. New York: Elsevier. Copyright 1983 Elsevier Science Publishing Co, Inc.
- 7.13. Moe G. K., Jalife J., Mueller W. J., Moe B. (1977). A mathematical model of parasystole and its application to clinical arrhythmias. *Circulation* 56: 968—79. By permission of the American Heart Association, Inc.
- 7.14, 7.15. Graves C., Glass L., Laporta D., Meloche R., Grassino A. (1986). Respiratory phase locking during mechanical ventilation in anesthetized human subjects. *Am. J. Physiol.* 250 (*Regulatory Integrative Comp. Physiol.* 19): R902—R909.
- 8.1a. Weiss R. M., Wagner M. L., Hoffman B. F. (1968). Wenckebach periods of the ureter: A further note on the ubiquity of the Wenckebach phenomenon. *Invest. Urol.* 5: 462—67. © by Williams and Wilkins, 1968.
- 8.1b. Prosser C. L., Smith C. E., Melton C. E. (1955). Conduction of action potentials in the ureter of the rat. *Am. J. Physiol.* 181: 651—60.
- 8.2b. Bellett S. (1971). *Clinical Disorders of the Heartbeat*. Philadelphia: Lea & Febiger.
- 8.4a. Levy M. N., Martin P. J., Edelstein J., Goldberg L. B. (1974). The AV nodal Wenckebach phenomenon as a positive feedback mechanism. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 16: 601—13.

- 8.5. Guevara M. R., Ward G., Shrier A., Glass L. (1984). Electrical alternans and period-doubling bifurcations. In *Computers in Cardiology*, pp. 167—70. © 1984 IEEE.
- 8.6. Sarna S. K. (1985). Cyclic motor activity: Migrating motor complex. *Gastroenterology* 89: 894—913. Copyright 1985 by the American Gastroenterological Association.
- 8.8. Winfree A. T. (1973). Scroll-shaped waves of chemical activity in three dimensions. *Science* 181: 937—39. Copyright 1973 by the AAAS.
- 8.9a. Winfree A. T. and Strogatz, S. H. (1984). Organizing centers for three-dimensional chemical waves. *Nature* 311: 611—15. Copyright © 1984 Macmillan Magazines Limited.
- 8.9b. Welsh B., Gomata J., Burgess A. E. (1983). Three-dimensional chemical waves in the Belousov-Zhabotinsky reaction. *Nature* 304: 611—14. Copyright © 1983 Macmillan Magazines Limited.
- 8.10. Downar E., Parson I. D., Mickleborough L. L., Cameron D. A., Yao L. C., Waxman M. B. (1984). On-line epicardial mapping of intra-operative ventricular arrhythmias: Initial clinical experience. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 4: 703—14. Reprinted with permission from the American College of Cardiology.
- 8.11. Shibata M. and Bures J. (1972). Reverberation of cortical spreading depression along closed-loop pathways in rat cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* 35: 381—88.
- A.7. Glass L., Guevara M. R., Shrier A., Perez R. (1983). Bifurcation and chaos in a periodically stimulated cardiac oscillator. *Physica* 7D: 89—101.
- A.8. Bélair J. and Glass L. (1985). Universality and self-similarity in the bifurcations of circle maps. *Physica* 16D: 143—54.

Введение: Ритмы жизни

Физиологические ритмы составляют основу жизни. Одни ритмы поддерживаются в течение всей жизни, и даже кратковременное их прерывание приводит к смерти. Другие появляются в определенные периоды жизни индивидуума, причем часть из них находится под контролем сознания, а часть протекает независимо от него. Ритмические процессы взаимодействуют друг с другом и с внешней средой.

Изменение ритмов, выходящее за пределы нормы, либо появление их там, где они раньше не обнаруживались, связано с болезнью.

Понимание механизмов физиологических ритмов требует объединения математического и физиологического подходов. Особенно уместным является использование методов из раздела математики, называемого нелинейной динамикой. Основы нелинейной динамики были заложены Пуанкаре в конце прошлого века, но за последние 25 лет они получили значительное развитие. К сожалению, основные понятия нелинейной динамики обычно представляются в форме, доступной хорошо подготовленному математику, но затруднительной для физиолога-практика. Однако многие из центральных идей, применимых к биологии, могут быть изложены на конкретных физиологических примерах. Цель этой книги — ознакомить читателя с последними достижениями нелинейной динамики в ее приложении к физиологии в форме, понятной нематематику. Мы надеемся, что те, кто обладает математической подготовкой, найдут интересными для себя многочисленные физиологические примеры и что для некоторых из них многие неясные явления физиологии, которые мы обсуждаем, послужат стимулом для дальнейших исследований. В этой главе дается краткий обзор книги и суммируются затронутые в ней темы с использованием нескольких физиологических примеров.

1.1. Математические понятия

Обычно принято измерять физиологические величины как функции времени. Для характеристики таких временных последовательностей разработаны четыре основные математические понятия: стационарные состояния, колебания, хаос и шум.

Со времени пионерских работ Бернара, Кэйнтона и др. стало модным, если не обязательным, предварять книги по физиологии обсуждением гомеостаза. *Гомеостаз* — это относительное постоянство факторов внутренней среды, таких как содержание сахара, газов и электролитов в крови, осмотическое давление, кровяное давление и рН. Физиологическое понятие гомеостаза может быть связано с понятием стационарных состояний в математике. Стационарные состояния соответствуют постоянным решениям математического уравнения. Выяснение механизмов, удерживающих

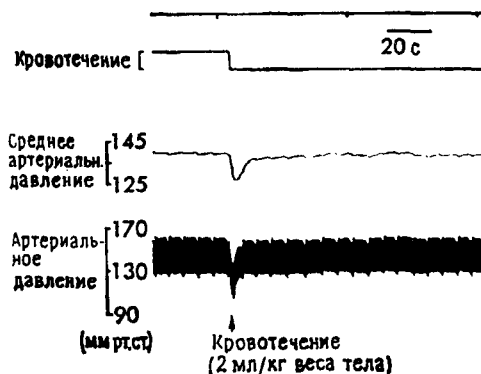


Рис. 1.1. Изменение артериального и среднего артериального давления в ответ на быстрое небольшое кровопускание у собаки, анестезированной пентобарбиталом натрия. По данным Hosomi and Hayashida (1984).

изменения переменных в узких пределах, является важной областью физиологических исследований. В качестве примера гомеостатического механизма рассмотрим ответ на небольшое кратковременное кровопускание у анестезированной собаки (рис. 1.1). Вслед за потерей крови активируются рефлекторные механизмы, которые восстанавливают кровяное давление до уровня, близкого к равновесному, в течение нескольких секунд.

Хотя, как всем известно, среднее кровяное давление поддерживается относительно постоянным, сокращения сердца представляют собой почти периодический процесс. Периодическая электрическая активность может наблюдаться с помощью электрокардиограммы. На рис. 1.2 представлен пример нормальной кардиограммы. Все мы знакомы также с ритмами сердцебиений, дыхания, размножения и нормальным циклом сна и бодрствования. Менее очевидными, но в равной степени физиологически важными являются колебания в многочисленных других системах, например секреция инсулина и лютеинизирующего гормона, перистальтические волны в кишечнике и мочеточнике, электрическая активность коры головного мозга и автономной нервной

системы, сужение периферических кровеносных сосудов и зрачка. Физиологическим колебаниям соответствуют периодические решения математических уравнений.

Разумеется, всем известно, что тщательные измерения любой физиологической переменной никогда не дают временной последовательности, которая была бы абсолютно стационарной или периодической. Даже системы, которые считаются стационарными или периодическими, всегда дают флуктуации вокруг некоторого фиксированного уровня или периода колебаний. Кроме того,

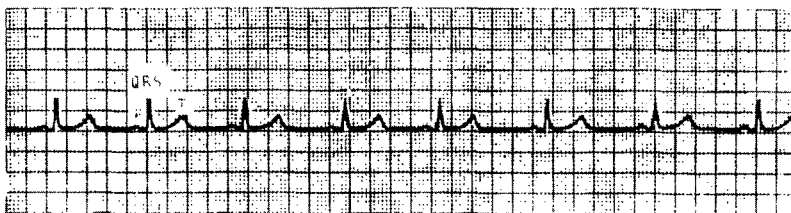


Рис. 1.2. Нормальная электрокардиограмма. Зубец Р соответствует деполяризации предсердий, комплекс QRS — деполяризации желудочков, зубец Т — реполяризации желудочков. Один большой квадратик соответствует 0.2 с по горизонтали и 0.5 мВ по вертикали. По данным Goldberger and Goldberger (1986).

существуют системы настолько нерегулярные, что может оказаться трудным найти лежащий в их основе стационарный или периодический процесс. Одним из источников физиологической изменчивости являются флуктуации в окружающей среде. Во время еды, двигательной активности и отдыха уровень сахара в крови и уровень инсулина изменяются характерным образом (рис. 1.3). Подобным же образом кровяное давление изменяется в ответ на изменения двигательной активности и позы. Физиологические ритмы могут сами воздействовать на другие ритмы, вызывая их изменения. Примером может служить синусовая аритмия, при которой сердечный ритм ускоряется во время вдоха. Хотя такая изменчивость не всегда с легкостью поддается теоретическому анализу, ее происхождение часто нетрудно понять.

Более загадочны ситуации, в которых флуктуации обнаруживаются даже тогда, когда параметры внешней среды поддерживаются на максимально возможном постоянном уровне и никакие возмущающие воздействия не обнаруживаются. Например, электроэнцефалограмма измеряет среднюю электрическую активность локальных участков коры головного мозга и обнаруживает флуктуации во времени, которые часто носят совершенно нерегулярный характер (рис. 1.4). Эти ситуации представляют значительные

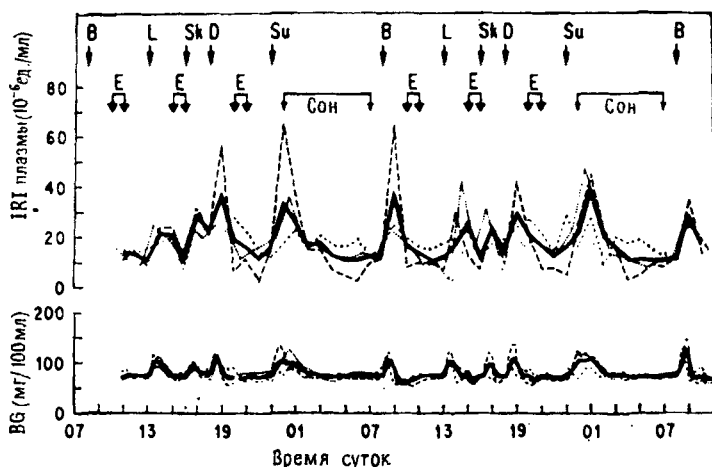


Рис. 1.3. Изменение уровней иммунореактивного инсулина (IRI) и глюкозы крови (BG) у амбулаторно здоровых людей в течение 48-часового периода. Пунктирные кривые представляют собой записи, полученные от отдельных испытуемых; сплошные линии — усредненные кривые для группы испытуемых. Обозначения: B = завтрак; L = ленч; Sk — легкая закуска; D = обед; Su = ужин; E = 1 час прогулки пешком. По данным Molnar, Taylor and Langworthy (1972).

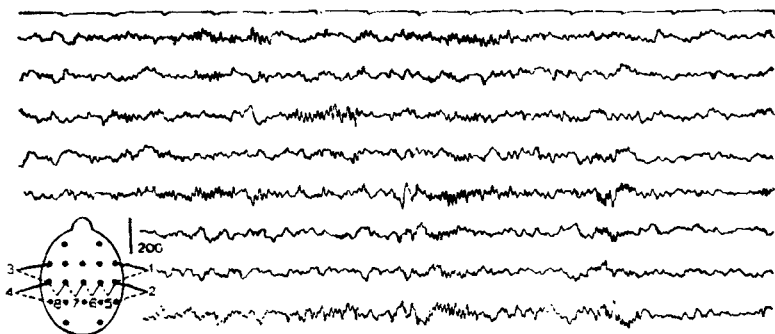


Рис. 1.4. Электроэнцефалограмма, записанная у здоровой 17-летней девушки во время естественного сна. Имеются веретена с частотой 14 Гц, независимые с каждой стороны. На верхней линии обозначены интервалы величиной в 1 с. Представлены одновременные записи от восьми электродов, положения которых показаны на диаграмме. По данным Kilo et al. (1981).

трудности для понимания механизмов, ведущих к возникновению нерегулярностей.

Математика предлагает нам два различных способа рассмотрения нерегулярностей, присущих физиологии. Более распространенным из них является взгляд на нерегулярности как на шум, относящийся к случайным флуктуациям. Например, такие случайные флуктуации часто наблюдаются при открывании и закрывании каналов в нейронах и сердечных клетках, проводящих ионные токи (рис. 1.5). Хотя термин «хаос» часто используется

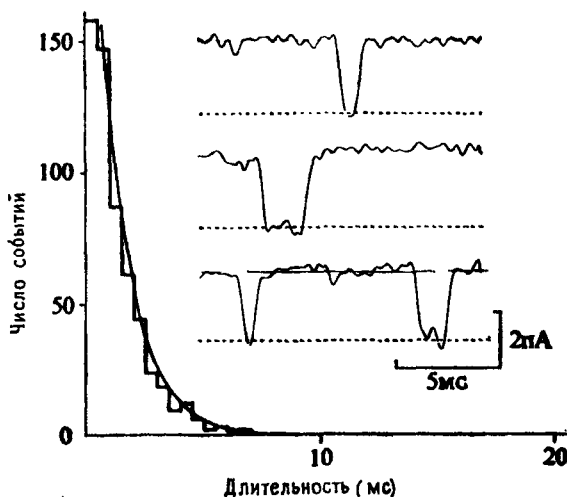


Рис. 1.5. Токи, протекающие через калиевый канал одиночной клетки из атриовентрикулярного узла сердца кролика. Видны короткие импульсы с амплитудой 2.4 пА при потенциале покоя -20 мВ. Гистограмма представляет собой распределения длительностей импульсов тока и аппроксимируется одной экспонентой. По данным Sakmann, Noma and Trautwein (1983).

в качестве синонима шума, у него возникло совершенно иное математическое значение. С математической точки зрения, под *хаосом* подразумевается случайность или нерегулярность, возникающие в детерминированной системе. Другими словами, хаос наблюдается даже при полном отсутствии шума в окружающей среде. Важным аспектом хаоса является существование заметной зависимости динамики от начальных условий. Это означает, что хотя в принципе возможно предсказание развития процесса во времени, в действительности это оказывается невозможным, поскольку любая погрешность в определении начальных условий, какой бы малой она ни была, приводит к ошибочному предсказанию некоторого достаточно отдаленного будущего.

Некоторые уравнения имеют решения, не являющиеся периодическими и флуктуирующие нерегулярным образом. Существование таких уравнений было известно Пуанкаре и математикам, работавшим в более позднее время, но признание этих явлений в естественных науках было достигнуто лишь недавно. Применение таких уравнений в биологии и физиологии вызывает в настоящее время большой интерес.

На практике встречаются колебания вокруг некоторого среднего значения либо колебания, которые являются более или менее регулярными. Что-либо узнать о динамической системе, порождающей подобное поведение, путем анализа наблюдаемых флуктуаций — задача весьма нетривиальная.

Главы 2 и 3 знакомят с понятиями устойчивых (стационарных) состояний, колебаний, шума и хаоса в математике. Мы показываем, как эти явления могут описываться уравнениями и как происходят переходы между различными типами динамического поведения. Поскольку некоторые материалы этих глав элементарны, те, кто обладает определенными познаниями в математике, могут пропустить какие-то из этих разделов. С другой стороны, те, кто менее подготовлен в математике, и те, кто не любит читать о математических идеях, могут перейти к другим главам, используя главы 2 и 3 для справок, когда в этом возникнет необходимость.

1.2. Математические модели биологических осцилляторов

Существует обширная литература, в которой предлагается множество различных типов моделей генерации физиологических ритмов. Простейшей из них является *релаксационная модель*.

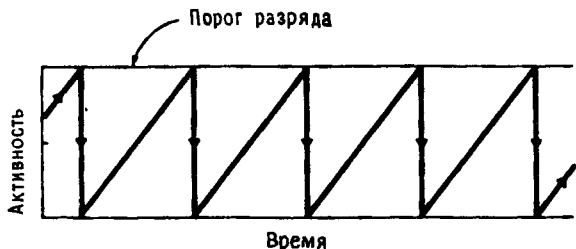


Рис. 1.6. Релаксационная модель. Активность возрастает до порога разряда и затем возвращается к нулю.

В таких моделях величина, называемая активностью, возрастает до порогового значения, приводящего к возникновению некоторого события. Затем активность возвращается к нижнему пороговому значению. Этот процесс представлен схематически на рис. 1.6. Если скорости нарастания и спада активности до пороговых зна-

чений фиксированы и если фиксированы также пороговые значения, то генерируется периодическая последовательность событий, частоту которой легко определить.

Примером физиологической системы, моделью которой может служить релаксационная модель, является система регуляции рефлекса мочеиспускания. С течением времени мочевого пузыря наполняется и происходит мочеиспускание, затем цикл повторяется вновь. У здорового взрослого мочеиспускание происходит



Рис. 1.7. Моменты мочеиспускания и опорожняемый объем, записанные у пациента с карциномой мочевого пузыря. Данные из работы Abrams, Feneley and Torrens (1983).

6—10 раз в день, причем опорожняемый объем достигает 300—600 мл. Однако у беременных женщин и больных с серьезной патологией мочевого пузыря или простаты нередко наблюдается повышенная частота мочеиспускания, уменьшенный объем и ночное недержание мочи. На рис. 1.7 показана запись опорожняемого объема и времен мочеиспускания у больного с карциномой мочевого пузыря. Нам неизвестны подробные количественные исследования или теоретический анализ рефлекса мочеиспускания и его патологических вариантов. Релаксационные модели были использованы для моделирования многих других систем, и в этой книге часто будем пользоваться такими моделями.

Хотя релаксационные модели часто используются в физиологии, и мы обсудим их в нескольких последующих главах, обычно принято моделировать биологические осцилляторы нелинейными уравнениями. Колебания в таких системах чаще всего связаны с существованием *предельного цикла* и представляют собой такие колебания, которые устанавливаются после небольшого возмущающего воздействия. Необходимость использования нелинейных уравнений обусловлена тем, что они точно отражают сложную структуру физиологических систем.

В недавних работах показано, что математические модели физиологических систем, в которых может быть получена периодическая динамика, могут обнаруживать также нерегулярное хаотическое поведение в некотором интервале значений параметров. В качестве примера мы приводим на рис. 1.8 данные для девушки, страдающей хронической миелогенной лейкемией (ХМЛ). ХМЛ является результатом нарушения продукции кровяных клеток

(гемопозз) и обычно характеризуется сильным увеличением содержания в крови белых клеток крови, называемых *нейтрофилами*. За прошедшие два десятилетия клиническими данными установлено существование интересного периодического процесса: число нейтрофилов периферической крови колеблется вокруг повышенного уровня с периодом 30—70 дней в зависимости от пациента.

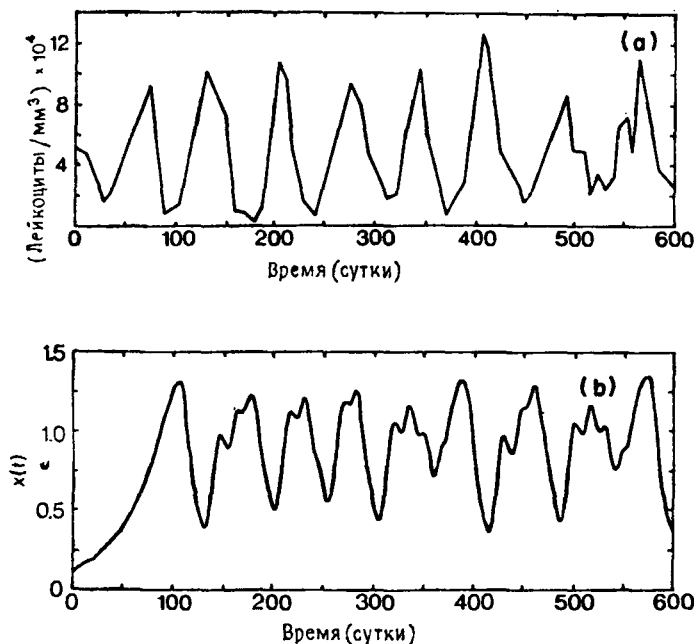


Рис. 1.8. (а) Изменение числа циркулирующих белых кровяных клеток во времени у 12-летней девочки с диагнозом хронической гранулоцитарной лейкемии. Перерисовано из работы Gatti et al. (1973). (б) Хаотическая динамика, полученная численным интегрированием нелинейного дифференциального уравнения с задержкой, моделирующего регуляцию гемопозза. По данным Mackey and Glass (1977).

Математическая модель системы регуляции гемопозза обнаруживает как периодическое, так и хаотическое динамическое поведение.

Пример хаотической динамики для этой системы показан на рис. 1.8b. В гл. 4 представлен обзор математических моделей биологических ритмов, использующих нелинейные уравнения. Мы показываем, что такие модели могут дать качественное, а иногда и количественное согласие с наблюдаемым колебательным поведением.

Мы не пытаемся дать систематический и подробный обзор всех исследований, касающихся ритмогенеза, потому что реальные механизмы ритмогенеза в конкретных системах, как правило, не вполне ясны и являются предметом дискуссий. Кроме того, многие из функционально важных характеристик конкретных систем — например, их ответ на возмущение и механизмы инициирования и прекращения колебаний — могут анализироваться в отсутствие точных знаний о механизмах, связанных с генерацией колебаний.

1.3. Возмущение физиологических ритмов

Физиологические ритмы не являются изолированными процессами. Происходят многочисленные взаимодействия ритмов как друг с другом, так и с внутренней и внешней средой. С функциональной точки зрения представляется важным анализ механизмов, связанных с инициированием и подавлением физиологических ритмов, и эффектов одиночных и периодических возмущений этих ритмов.

Различные физиологические ритмы появляются и исчезают на различных этапах в течение всей жизни индивидуума. Сердечные и дыхательные ритмы возникают во время внутриутробного развития, и даже кратковременное прерывание этих ритмов после рождения приводит к смерти. Менструальный ритм включается в период полового созревания женщин и продолжается на протяжении почти 35 лет, прерываясь только во время беременности и лактации. Сильные ритмические сокращения матки во время родов инициируются естественным путем через 38—42 недели после оплодотворения, либо могут быть индуцированы механически или химически. Постоянно происходят ритмические перистальтические сокращения и суточные флуктуации многочисленных физиологических параметров (например, температуры, скорости образования мочи, содержания сахара в крови), и мы не замечаем это. Другие ритмы, такие как двигательная активность, жевание, сон и оргазм, обычно требуют активных усилий для их инициации со стороны индивидуума.

В гл. 5 мы обсуждаем несколько различных способов инициирования и подавления физиологических ритмов. Одним из способов прекращения ритмов является использование стимула критической величины, прилагаемого в критической фазе текущего ритма. Этот способ иллюстрируется на рис. 1.9, который показывает действие деполяризующего стимула, приложенного к спонтанно осциллирующему препарату, состоящему из синусно-предсердных (СП) клеток (пейсмекерная ткань) сердца кролика. В большинстве случаев стимул сдвигает фазу ритма, и лишь в небольшом диапазоне фаз ритм уничтожается. Признание того факта, что неко-

торые колебания могут быть устранены одиночным стимулом, является важным выводом, основанным на математическом анализе свойств спонтанно колеблющихся систем. Экспериментальное наблюдение остановки генератора сердечного ритма одиночным возмущающим стимулом подтвердило предсказания, вытекающие из теоретического анализа, что такое поведение возможно. Общая

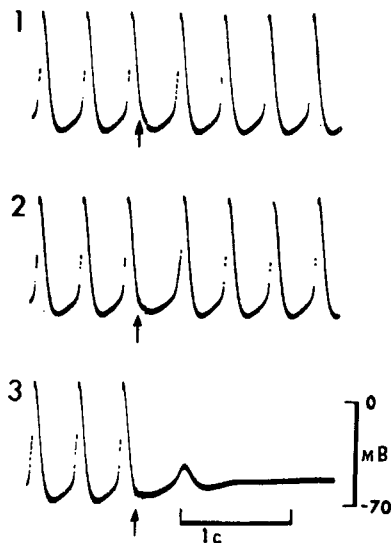


Рис. 1.9. Фазовый сдвиг (кривые 1 и 2) и подавление спонтанной активности пейсмекеров синоатриального узла у котят короткими подпороговыми деполяризирующими импульсами. Спонтанная активность подавляется только в узком диапазоне амплитуд и фаз стимула. По данным Jalife and Antzelevitch (1979).

проблема анализа влияния одиночных, а также периодических стимулов представляет исключительный интерес по ряду различных причин.

1. В норме амплитуда, частота и фаза биологического генератора обычно находятся под контролем внешних стимулов. Таким образом, характеристика воздействий одиночных и периодических стимулов имеет важное значение для понимания функционального значения ритмов.

2. Биологические ритмы, возникающие в патологическом состоянии, могут генерироваться или диагностироваться возмущением текущего ритма.

3. Возмущение ритмической активности физиологического генератора может быть использовано для получения информации о свойствах колебаний, лежащих в ее основе. Наоборот, если

известны свойства модельного генератора, можно сделать предсказания, касающиеся ожидаемых ответов генератора на одиночные и периодические возмущения при изменении параметров стимула в эксперименте.

В гл. 6 мы рассматриваем эффект одиночных стимулов на спонтанные колебания. Одиночный стимул обычно сдвигает фазу

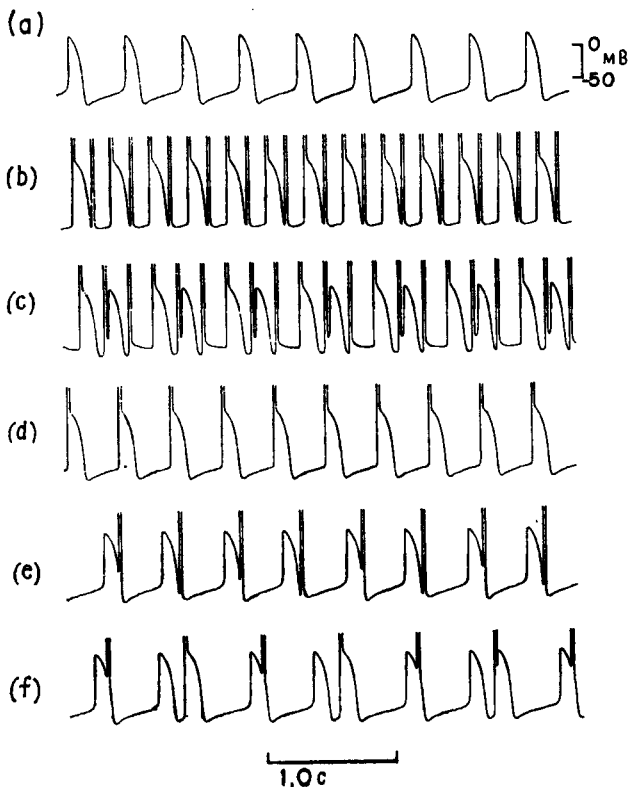


Рис. 1.10. Запись трансмембранного потенциала спонтанно сокращающихся агрегатов клеток из сердца куриного эмбриона. На записях (b) — (e) быстрое отклонение вверх представляет собой артефакт, возникающий при периодической стимуляции внутриклеточным микроэлектродом. (a) контроль; (b) захват фазы 2 : 1; (c) захват фазы 3 : 2; (d) захват фазы 1 : 1; (e) захват фазы 2 : 2, стимул попадает в две различные фазы цикла; (f) захват фазы 2 : 3. По данным Glass et al. (1984).

текущего ритма, но величина сдвига зависит как от амплитуды, так и от фазы приложенного стимула.

В гл. 7 рассматривается влияние периодических стимулов на физиологические ритмы. В ответ на периодическое внешнее воз-

действие может происходить захватывание частоты и фазы физиологического ритма периодическими стимулами. В этом случае существует такой периодический режим, что каждым N циклам одного ритма соответствуют M циклов другого ритма. Чтобы проиллюстрировать это, мы показываем захватывание фазы потенциалов действия спонтанно сокращающихся агрегатов клеток

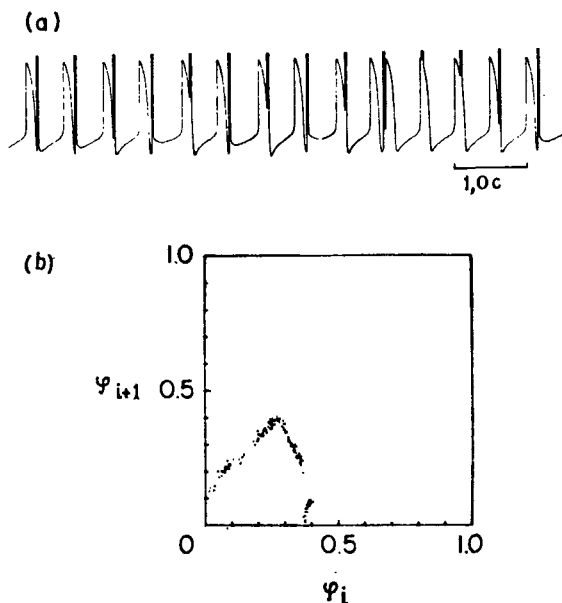


Рис. 1.11. (а) Хаотическая динамика, возникающая в том же самом препарате, что и на рис. 1.10. (б) График зависимости фаз последовательных стимулов от величины предшествующего стимула, построенный по той же самой записи, которая показана в (а). Фазы определялись путем нахождения отношения между интервалом времени от начала нарастания потенциала действия до момента приложения каждого стимула и свободным периодом при отсутствии стимуляции. Впервые хаос в таком препарате наблюдали Guevara, Glass and Shrier (1981). Этот рисунок заимствован из работы Glass, Shrier and Belair (1986).

желудочка из сердца эмбриона дыplenка периодической электрической стимуляцией (рис. 1.10). Видно также, что при других частотах и амплитудах стимуляции устойчивого захватывания фазы не наблюдается. Вместо этого наблюдается нерегулярная аperiodическая динамика (рис. 1.11а). Относительная фаза каждого стимула определяется как интервал времени между передним фронтом и стимулом, деленный на средний период свободных колебаний. Если построить график зависимости фазы каждого

стимула от предшествующего стимула, то между ними прослеживается явная связь (рис. 1.11b). В этом примере форма функции на рис. 1.11b указывает на то, что нерегулярность связана с хаосом.

1.4. Пространственные колебания

В большей части этой книги мы явно не рассматриваем пространственную организацию колебаний. Обычно колебания распространяются упорядоченно от пейсмекерной ткани, как, например, в сердце. Однако при некоторых обстоятельствах простое распространение типа волн, исходящих от пейсмекера, не обнаруживается, и в этом случае необходимо рассматривать пространственные свойства колебаний. Гл. 8. посвящена организации колебаний в пространстве.

Главное условие возможности распространения активности — это *способность ткани к возбуждению*. Это означает, что стимул (в типичном случае это деполяризация нервной или мышечной ткани) может распространяться в соседнюю ткань, не затухая. Возбудимость наблюдается как в покоящейся ткани, так и в режиме спонтанных колебаний. Однако в обоих случаях вслед за возбуждением обычно наблюдается *рефрактерный период*, во время которого ткань не может быть возбуждена. В одномерной среде это приводит к упорядоченному распространению возбуждения в виде бегущей волны. Две противоположно направленные волны не проходят друг через друга, а аннигилируют. Кроме того, по мере увеличения частоты стимуляции проведение каждого из импульсов становится невозможным, и нередко случаи, когда некоторые импульсы полностью или частично блокируются. Такие явления в сердечной мышце, и, возможно, в других возбудимых тканях, таких как гладкая мышца, имеют важное значение для медицины. В системах большей размерности распространение возбуждения может быть более сложным, и помимо простых волн, распространяющихся упорядоченно из точечного источника, наблюдаются другие, более сложные формы распространения.

В последние годы интерес к распространяющимся волнам и успехи в их изучении были обусловлены исследованиями реакции Белоусова — Жаботинского — химической реакции, открытой в России в 1950-х годах, — которая обладает возбудимой кинетикой. Одно из замечательных свойств этой реакции заключается в том, что в число химических реагентов входит индикатор восстановленности-окисленности среды ферроин, который изменяет цвет в ходе реакции. Благодаря этому можно проследить протекание реакции. При проведении реакции в чашке Петри сначала обнаруживаются структуры, напоминающие мишень, которые образованы концентрическими круговыми волнами, распространяю-

щимися в направлении от центра (рис. 1.12). Эти структуры, по-видимому, возникают в области пейсмекера, нередко это просто пылинка или царапина на чашке Петри, при этом различные пейсмекеры могут иметь разную частоту. В 1972 г. Winfree обнаружил, что если наклонить чашку, то концентрические структуры могут быть нарушены и возникают сложные геометрические фигуры

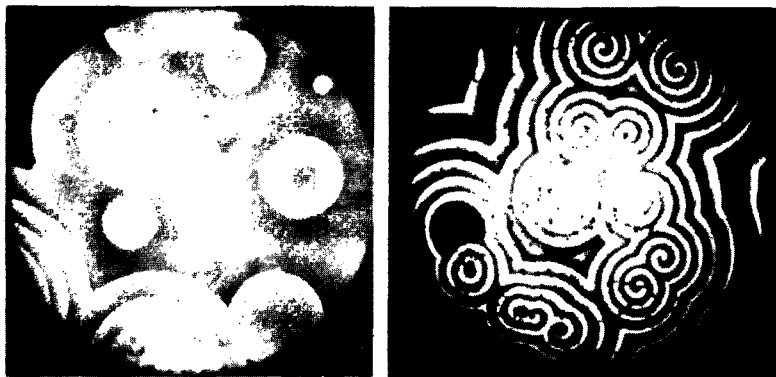


Рис. 1.12. Волны химической активности в возбудимой среде, реакция Белоусова — Жаботинского. Слева видны концентрические волны, распространяющиеся от точечного источника; справа — спиральные волины, вращающиеся по часовой и против часовой стрелки. Первое наблюдение спиральных волн химической активности принадлежит Winfree (1972). Рисунки представлены А. Т. Winfree.

в виде одноруких спиралей (рис. 1.12). В одной и той же чашке все спирали вращаются с одинаковой скоростью и могут быть легко наблюдаемы экспериментально.

Важность этой реакции заключается в том, что она, по-видимому, дает представление о механизмах пространственной организации в живой возбудимой биологической ткани. Например, было высказано предположение, что явление «риентри» в кардиологии аналогично спиральным структурам в реакции Белоусова — Жаботинского. В трехмерных возбудимых средах были найдены еще более сложные геометрические конфигурации.

1.5. Динамические болезни

Человеческое тело представляет собой сложную систему, организованную во времени и пространстве. При многих заболеваниях нормальная организация нарушается и заменяется аномальной динамикой. Мы предложили называть эти болезни, характеризую-

щиеся аномальной временной организацией, динамическими болезнями. На протяжении ряда лет эта проблема стоит в центре внимания наших исследований и исследований других авторов, заинтересованных в применении математики к изучению болезней человека. Повсюду в этой книге мы приводим примеры различных физиологических систем, в которых аномальная динамика оказывается связанной с болезнью. В таких случаях можно ожидать, что адекватное математическое описание соответствующей системы физиологического регулирования сможет выявить качественные изменения в динамике, связанные с началом заболевания.

Хотя, без сомнения, можно показать, что нормальные, интактные системы физиологического регулирования подвержены таким переходам *in vitro* и/или в анимальных моделях, мы должны признать, что во многих клинических ситуациях, в которых встречается аномальная динамика, ей предшествуют патологические структурные нарушения и изменения параметров физиологического регулирования. Взаимодействие структурных изменений и изменений параметров регулирования в создании аномальной динамики является сложной проблемой, требующей в отдельных случаях детального анализа. Мы считаем, что детальный математический анализ нарушений, связанных с заболеванием, необходим, но эта точка зрения в настоящее время непопулярна в медицине среди врачей и исследователей.

Глава 9 специально отведена изучению динамических болезней и трудностей, сопряженных с практическим использованием понятий нелинейной динамики в медицине. Из проведенного обсуждения читателю становится ясно, что общий подход, используемый в книге, находится еще в начальной стадии развития и что его конкретное применение в медицине незначительно. Однако мы надеемся, что вероятная польза от понимания динамики заболевания станет очевидной и что будущие исследователи приложат свои усилия в этом направлении.

Примечания и литература, глава 1

Эта глава содержит введение и обзор главных тем книги. Их подробное обсуждение и ссылки можно найти в соответствующих главах. Существует, однако, ряд более ранних книг и обзоров, посвященных отдельным проблемам, которые могут представлять интерес для читателей этой книги.

Началом современной нелинейной динамики послужили оригинальные работы Пуанкаре (Poincaré (1881, 1882, 1885)), которые можно найти в собрании его трудов (Poincaré (1954)). Сильным стимулом для недавнего признания важности хаоса послужил обзор Май (1976). Эту статью, так же как и многие другие, можно найти в сборниках под ред. Cvitanovic (1984) и Нео (1984). В по-

следнее время появилось множество книг по нелинейной динамике, хаосу и связанным с ними проблемам. Работы Арнольда (1983), Guckenheimer и Holmes (1983), Lasota и Mackey (1985) и Devaney (1986) основаны на строгом математическом подходе. Большую физическую ориентацию имеют работы Berge и др. (1984), Schuster (1984) и Thompson и Stewart (1986). Увлекательное и неотягощенное техническими деталями введение в проблемы хаоса дается в книге Gleick (1987). До настоящего времени не было работ, рассматривающих хаос в биологических системах. Однако ранние попытки исследования нелинейных колебаний в биологии можно найти у Pavlidis (1973) и Winfree (1980, 1987a, b). Несколько последних обзоров и сборников статей посвящены математическим методам изучения колебаний и хаоса в биологических и других системах (Olsen и Degn (1985), Holden (1986), Othmer (1986), Koslow, Mandell и Schlesinger (1987), Rensing, an der Heiden и Mackey (1987).

Статьи Bernard (1878) и Cannon (1926, 1929), посвященные обсуждению и разработке концепции гомеостаза, предлагают увлекательное чтение. Совершенно ясно, что полный перечень статей, касающихся физиологических ритмов, невозможно представить, но приведенные ниже ссылки могут послужить отправными точками для получения консультаций по следующим разделам:

Автономная нервная система: Polosa (1984).

Болезни крови: Wintrobe (1976), Mackey (1979a, b).

Сердечные аритмии: Bellet (1971), Goldberger and Goldberger (1981); Marriott and Conover (1983); Zipes and Jalife (1985).

Центральные генераторы ритмов: A. H. Cohen, Rossignol and Grillner (1988).

Циркадные ритмы: Wever (1979), Moore-Ede and Czeisler (1984); Strogatz (1986).

Электрическая активность коры головного мозга: Kilon et al. (1981).

Гормональная система: Knobil (1974); Atwater et al. (1980).

Кишечная система: Weisbrodt (1981); Christensen and Wingate (1983); Wingate (1983).

Периферические кровеносные сосуды: Siegel et al. (1984).

Зрачок: Stark (1984).

Дыхание: Benchetrit, Baconnier and Demongeot (1987).

Тремор: Findley and Capildeo (1984).

Мочеточники: Constantinou (1974).

Пространственная организация колебаний подробно рассмотрена Winfree (1987b), при этом особое внимание уделяется химическим и сердечным системам. Первое признание важности коле-

баний в заболеваниях человека можно найти в книгах Reimann (1963) и Richter (1965). Оригинальное изложение концепции динамических болезней дается у Mackey and Glass (1977), Glass and Mackey (1979a). Дальнейшее развитие этой концепции можно найти в работах Mackey and an der Heiden (1982), Guevara et al. (1983), an der Heiden and Mackey (1988) и Mackey and Milton (1987). Несколько статей, посвященных ритмам в психиатрии, опубликованы в сборнике под редакцией Wehr and Goodwin (1983).

Стационарные состояния, колебания и хаос в физиологических системах

Эта глава знакомит читателя с математическими понятиями стационарных состояний, колебаний и хаоса в применении к физиологическим системам. В разд. 2.1 мы вводим дифференциальные уравнения и описываем динамическое поведение, полученное решением уравнения, описывающего экспоненциальный рост и спад. В разд. 2.2 мы обсуждаем устойчивые состояния в дифференциальных уравнениях, а в разд. 2.3 рассматриваем колебательные решения дифференциальных уравнений. В разд. 2.4 вводится понятие о бифуркациях — переходах, которые могут происходить между различными типами динамического поведения при изменении параметров. Другой тип математической модели, называемый разностным уравнением, также может использоваться для описания динамики биологических систем. В разд. 2.5 мы обсуждаем разностные уравнения и даем иллюстрации к понятиям стационарных состояний, колебаний, хаоса и бифуркаций в этом классе моделей. Материал этой главы носит ознакомительный характер. Читателям, для которых этот материал неизвестен, нет необходимости изучать его сплошь, они могут использовать главу в качестве справочника по мере надобности.

2.1. Переменные, уравнения и качественный анализ

При теоретическом анализе физиологических систем делается попытка вывести уравнения, описывающие эволюцию во времени физиологических переменных, таких как концентрация газов в крови, диаметр зрачка, мембранный потенциал, число кровяных клеток. Математические модели, описывающие эволюцию систем во времени, часто записываются в форме дифференциальных уравнений вида

$$\frac{dx}{dt} = f(x), \quad (2.1)$$

где независимая переменная x является функцией времени t , а dx/dt есть скорость изменения переменной x (по отношению к t), задаваемая функцией f . Решение дифференциального уравнения (2.1) определяет x как функцию времени, обозначаемую $x(t)$, при некоторых начальных условиях $t = 0$, $x(t = 0) = x_0$.

Одним из способов решения дифференциального уравнения является прямое интегрирование. В качестве примера рассмотрим простое дифференциальное уравнение

$$\frac{dx}{dt} = \lambda - \gamma x, \quad (2.2)$$

где λ и γ — постоянные (иногда называемые параметрами). Будем считать, что в этом уравнении λ есть скорость продукции, а γ — скорость распада. Из уравнения (2.2) прямо следует, что

$$x(t) = x_0 e^{-\gamma t} + \frac{\lambda}{\gamma} (1 - e^{-\gamma t}). \quad (2.3)$$

Подставляя уравнение (2.3) в уравнение (2.2), получаем равенство, из которого видно, что уравнение (2.3) является решением урав-

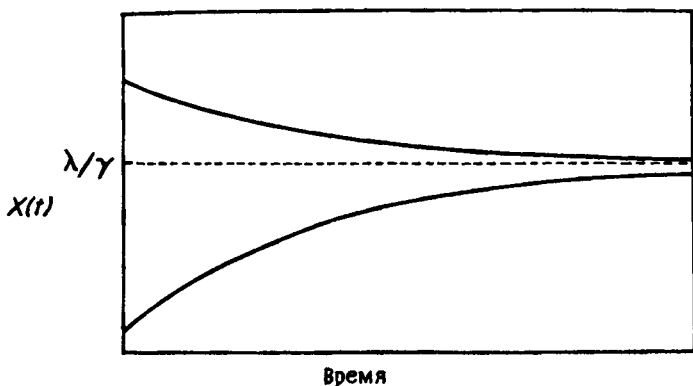


Рис. 2.1. Решение уравнения (2.2), описывающее экспоненциальный спад как функцию времени при двух различных начальных условиях.

нения (2.2). Случай $\lambda = 0$ соответствует экспоненциальному спаду, если $\gamma > 0$, и экспоненциальному росту, если $\gamma < 0$. График решения уравнения (2.2) показан на рис. 2.1 для случая, в котором λ и γ больше 0. При любых начальных условиях $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = \lambda/\gamma$.

В этом примере возможно прямое интегрирование уравнения, и оно дает аналитическое решение. В физике большое значение придается получению аналитических решений дифференциальных уравнений, и в связи с этим в курсах прикладной математики особое внимание уделяется методам аналитического интегрирования дифференциальных уравнений. Поскольку биологические системы обычно описываются нелинейными дифференциальными уравнениями (т. е. такими, правая часть которых содержит нелинейные члены), не имеющими аналитических решений, очень часто при

изучении биологических проблем приходится искать методы, отличные от аналитического интегрирования дифференциальных уравнений. Кроме того, биологические системы настолько сложны, что обычно невозможно составить точные динамические уравнения, описывающие систему. Таким образом, динамические уравнения следует рассматривать как приближения — они не могут быть такими же строгими, как дифференциальные уравнения в физике, например уравнения Ньютона, уравнения Максвелла или уравнение Шрёдингера.

Один из альтернативных методов связан с численным решением дифференциального уравнения, впервые использованным Ходжкином и Хаксли в 1952 в блестящих исследованиях аксона кальмара. В настоящее время подобные методы обычно используются для изучения свойств уравнений, моделирующих электрическую активность нервной и сердечной ткани. Наряду с использованием численных методов, часто можно выявить важные качественные свойства решений нелинейных уравнений, не решая их явно. К числу таких качественных свойств относятся число и устойчивость решений уравнений. Методы качественного анализа имеют большое значение при анализе динамики биологических систем.

2.2. Стационарные состояния

Физиологическая концепция гомеостаза означает стремление системы поддерживать относительное постоянство внутренней среды при изменяющихся внешних условиях. Гомеостаз может быть связан с понятием устойчивых стационарных состояний в математике. *Стационарное состояние* (называемое также *точкой равновесия* или *неподвижной точкой*) характеризуется множеством значений переменных, при которых состояние системы не изменяется с течением времени. Для моделей, сформулированных в терминах дифференциальных уравнений, подобных уравнению (2.1), стационарное состояние x^* является решением дифференциального уравнения, при котором $dx/dt = 0$. Например, $x^* = \lambda/\gamma$ есть стационарное состояние уравнения (2.2). Стационарное состояние *устойчиво*, если после малого возмущения, выводящего систему из стационарного состояния, решение возвращается к этому состоянию при $t \rightarrow \infty$. Восстановление кровяного давления после слабого возмущения, показанное на рис. 1.1, является указанием на то, что стационарное состояние в этом случае может быть описано математически как устойчивое стационарное состояние. Аналогично, для $\gamma > 0$ в уравнении (2.2) стационарное состояние $x^* = \lambda/\gamma$ является устойчивым, и после возмущающего воздействия, выводящего систему из этого состояния, решение $x(t)$ со временем возвращается к нему. Решение любого одномерного дифференциального уравнения, подобного уравнению

(2.1). всегда приближается к стационарному состоянию или стремится к бесконечности при $t \rightarrow \infty$. Начиная с некоторого начального значения x_0 , величина x монотонно возрастает, если $f(x_0) > 0$, и монотонно убывает, если $f(x_0) < 0$. Увеличение (или уменьшение) будет продолжаться до тех пор, пока не будет достигнуто стационарное состояние (при $t \rightarrow \infty$).

2.3. Предельные циклы и фазовая плоскость

Биологические системы не всегда стремятся приблизиться к стационарным состояниям, иногда они могут находиться в колебательном состоянии. Достаточно хорошо известны колебания, возникающие в дифференциальных уравнениях, подобных тем, которые описывают движение маятника или спутника в гравитационном поле Земли. В этих физических системах, если пренебречь трением, колебания после возмущения, вызванного введением энергии в систему, отличаются от первоначальных колебаний. Таким образом, амплитуда колебаний идеального маятника (в отсутствие потерь энергии на трение) должна в общем случае измениться в результате возмущения.

Однако в физиологических системах ситуация может быть совершенно иной. Эффект возмущения колебательной физиологической системы можно рассмотреть на примере действия короткого электрического стимула, приложенного к агрегатам спонтанно пульсирующих клеток, выделенных из желудочков сердца эмбриона цыпленка. В ответ на короткий электрический стимул происходит сдвиг фазы последующих потенциалов действия, но первоначальная длительность цикла восстанавливается в течение нескольких биений, как показано на рис. 2.2. Восстановление ритма после стимула указывает на то, что ритм устойчив. Так как термин «стационарное состояние» относится к неизменяющемуся состоянию (не являющемуся колебательным), ритм, показанный на рис. 2.2, не является стационарным состоянием, и в этом случае требуется иная концепция.

Необходимая концепция была предложена Пуанкаре в его исследовании дифференциальных уравнений с двумя переменными. В таких системах можно получить колебания, которые восстанавливаются в первоначальном виде после малого возмущения, приложенного в любой фазе колебаний. Пуанкаре назвал такие колебания *устойчивыми предельными циклами*.

Мы проиллюстрируем концепцию автоколебаний с помощью простого математического примера. Определим систему в полярных координатах, в которой переменная r есть расстояние от начала координат, а φ — угловая координата (см. рис. 2.3а). Рас-

смотрим систему дифференциальных уравнений

$$\begin{aligned}\frac{dr}{dt} &= ar(1-r), \quad a > 0, \\ \frac{d\varphi}{dt} &= 2\pi.\end{aligned}\tag{2.4}$$

В этой системе φ увеличивается со скоростью 2π , а dr/dt есть квадратичная функция от r , не зависящая от φ . Для $r(t) > 1$ имеем

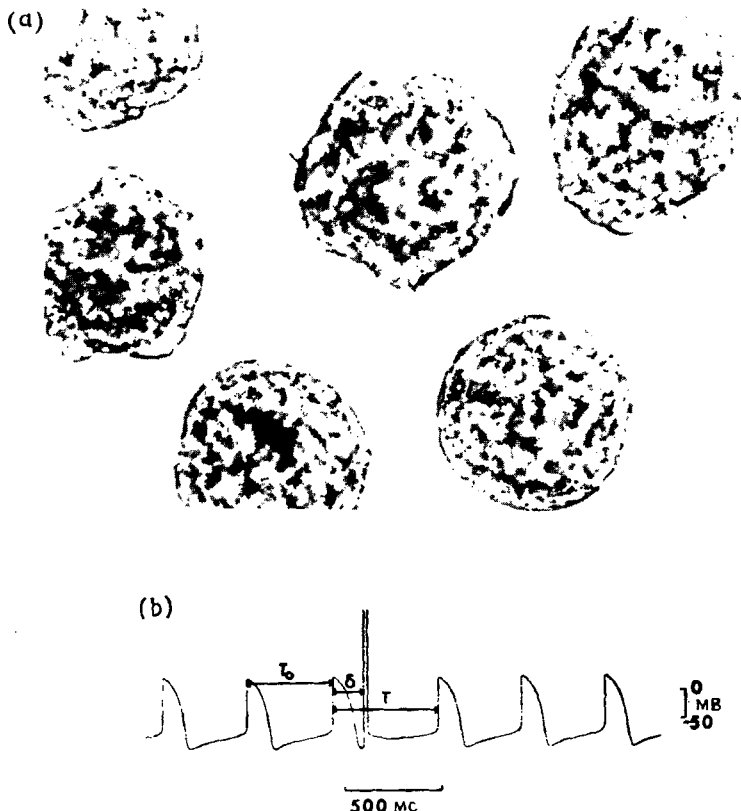


Рис. 2.2. (а) Агрегаты (диаметром около 100 мкм) спонтанно сокращающихся сердечных клеток, выделенных из желудочков 7-дневного куриного эмбриона. Все клетки одного агрегата связаны электрически и сокращаются с одной и той же собственной частотой. Фотография предоставлена А. Shrier. (b) Транс-мембранный потенциал, записанный от агрегата со спонтанной электрической активностью, и эффект деполяризующего стимула с длительностью 20 мс и амплитудой 9 мА, приложенного через внутриклеточный микроэлектрод. Период в контроле — T_0 , возмущенный период — T . По данным Glass et al. (1984).

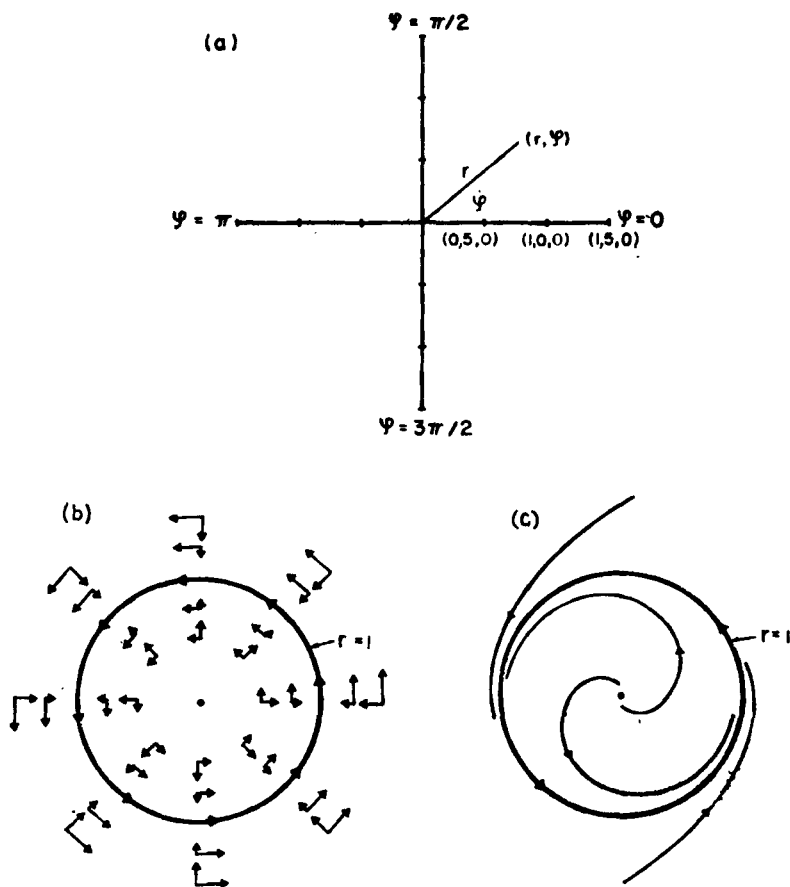


Рис. 2.3. Автоколебания, полученные решением уравнения (2.4). (а) Полярные координаты. Угловая координата ψ измеряет угловое положение точки относительно выбранного направления ($\psi = 0$), а радиальная координата r измеряет расстояние от начала координат. (б) Векторное поле. В каждой точке пространства уравнения (2.4) определяют радиальный и угловой вектор. В этом случае векторное поле имеет круговую симметрию. (с) Траектории, или решения дифференциального уравнения. Все начальные условия, за исключением начала координат, приближаются к предельному циклу $r = 1$, когда $t \rightarrow \infty$.

$dr/dt < 0$, и, наоборот, для $0 < r(t) < 1$ ясно, что $dr/dt > 0$. Следовательно, для любого начального условия $r_0 \neq 0 \lim_{t \rightarrow \infty} r(t) = 1$. Поскольку эта система задана в полярных координатах, мы можем взять значения ψ по модулю 2π , что означает, что любое значение ψ , удовлетворяющее неравенству $0 < \psi < 2\pi$, считается эквивалентным $\psi + 2n\pi$, где n — целое положительное число.

Поэтому для любых начальных условий (исключая $r_0 = 0$) решение $r(t)$ при увеличении времени стремится к окружности с заданным радиусом $r = 1$, причем период колебаний равен 1. Множество начальных условий, для которых $r(t)$ приближается к предельному циклу при $t \rightarrow \infty$, называется *областью притяжения* предельного цикла.

Такое динамическое поведение может быть графически изображено на плоскости (r, φ) путем описания эволюции r и φ во времени. Уравнение (2.4) определяет скорость изменения координат r и φ в каждой точке пространства (r, φ) . Представим скорость изменения координат векторами, определяемыми уравнением (2.4), в некотором множестве точек плоскости (r, φ) (см. рис. 2.3б). Определяя результирующий вектор в каждой точке пространства и проходя вдоль таких векторов от одного к другому, мы можем проследить путь, пройденный r и φ во времени. Этот путь, называемый *траекторией*, показан на рис. 2.3с для нескольких различных начальных условий. Изображение динамики в координатах (r, φ) (рис. 2.3с) часто называют *фазовым портретом*. Исследование фазового портрета показывает, что при любом начальном условии, за исключением начала координат $r = 0$, система будет стремиться к циклу $r = 1$ при $t \rightarrow \infty$. Точки, не лежащие на этом цикле при $t = 0$, достигают его в пределе $t \rightarrow \infty$, отсюда его название — *предельный цикл*. Предельные циклы невозможны в линейных системах или в одномерных обыкновенных дифференциальных уравнениях.

Так как двумерные радиально-симметричные дифференциальные уравнения были впервые описаны Пуанкаре, мы предлагаем называть такие системы *осцилляторами Пуанкаре*. Если предположить, что биологический осциллятор дает колебания типа предельного цикла, то можно сделать ряд предсказаний о свойствах такого осциллятора, не зная конкретных уравнений движения (см. гл. 5, 6 и 7).

2.4. Локальная устойчивость, бифуркации и структурная устойчивость

Локальная устойчивость стационарного состояния или предельного цикла определяется с помощью малого возмущения. Если стационарное состояние или предельный цикл способны к восстановлению, то они *устойчивы*. Если, с другой стороны, малое возмущение вызывает такое изменение в динамике, что исходное состояние не восстанавливается, то стационарное состояние или предельный цикл *неустойчивы*. На практике всегда существуют небольшие возмущения в окружающей среде, постоянно оказывающие воздействие на любую биологическую систему, поэтому любое наблюдающееся стационарное состояние или колебания

являются локально устойчивыми. В уравнении (2.4) начало координат $r = 0$ представляет собой стационарное состояние, потому что в этой точке $dr/dt = 0$. Однако сколь угодно малое отклонение от этого состояния, в конце концов выведет систему на устойчивый предельный цикл $r = 1$. Таким образом, стационарное состояние $r = 0$ является неустойчивым.

Уравнения, моделирующие биологическую систему, обычно содержат один или более параметров для описания системы, окружающей среды и взаимодействия между ними. При изменении параметров локальная устойчивость стационарных состояний и циклов может изменяться. Любое значение параметра, при котором число и/или устойчивость стационарных состояний и циклов изменяется, называется *бифуркационной точкой*, а о системе говорят, что она претерпевает *бифуркацию*. С математической точки зрения инициирование и прекращение колебаний в физиологической системе могут быть описаны бифуркациями в соответствующих математических моделях. В качестве примера рассмотрим прекращение дыхания, которое может быть вызвано снижением уровня CO_2 и повышением уровня O_2 в результате гипервентиляции (см. гл. 5). В соответствующей математической модели должна иметь место потеря устойчивости колебательного решения. Мы говорим, что в математической модели возникает бифуркация при определенных уровнях газов в крови.

До сих пор мы рассматривали только локальную устойчивость стационарных состояний и циклов. Другой тип устойчивости связан с устойчивостью основной структуры уравнений и той биологической системы, которую они представляют. Если при сколь угодно малом возмущении системы уравнений ее основные качественные свойства сохраняются неизменными (т. е. топология системы не изменяется), такие уравнения называются *структурно устойчивыми*. Поскольку нет сомнений в том, что параметры в уравнениях, описывающих динамику ключевых систем (если они вообще могут быть определены), должны различаться у различных индивидуумов, представляется разумным предположить, что уравнения динамики физиологических систем структурно устойчивы. Важность структурной устойчивости в математических моделях биологических систем была убедительно аргументирована топологом Томом. Так как небольшие изменения параметров приводят к качественно различному динамическому поведению в бифуркационных точках, системы не являются структурно устойчивыми в этих точках.

2.5. Бифуркации и хаос в разностных уравнениях

На рис. 1.11 построен график зависимости фазы периодического стимула, приложенного к спонтанно пульсирующим клеткам, от фазы предшествующего стимула. Такая система аппрокси-

мируется уравнением

$$x_{i+1} = S(x_i), \quad (2.5)$$

где x_i — фаза i -го стимула и S — функция, связывающая значения x_{i+1} и x_i . Уравнение (2.5) представляет собой *разностное уравнение*.

Для того чтобы проиллюстрировать свойства разностных уравнений, выберем простое выражение для S в уравнении (2.5). Допустим, что функция S является квадратичной; тогда

$$x_{i+1} = ax_i(1 - x_i), \quad 0 \leq a \leq 4. \quad (2.6)$$

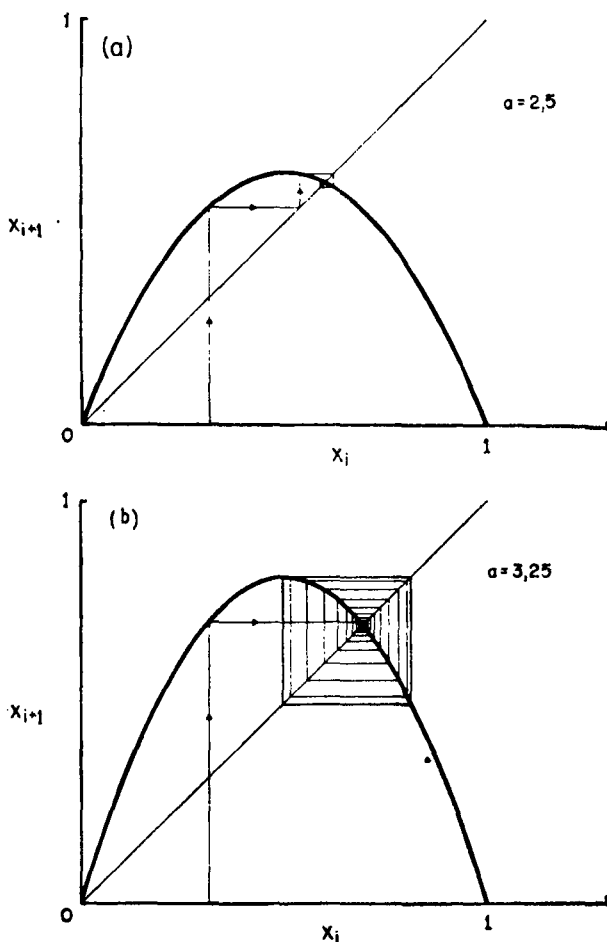
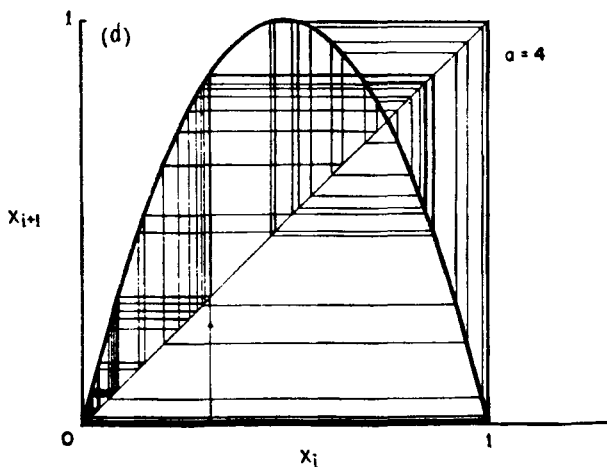
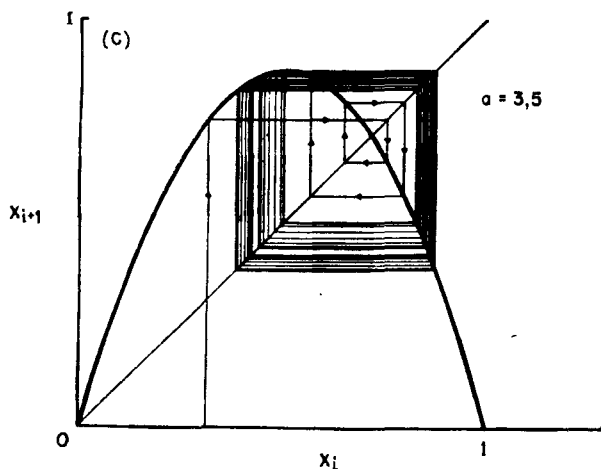


Рис. 2.4. Графическое решение уравнения (2.6). (a) Стационарное состояние; (b) цикл периода 2; (c) цикл периода 4; (d) хаос.

График этого уравнения показан на рис. 2.4 для нескольких значений a . Единственный максимум, характерный для правой части этого уравнения, напоминает экспериментально полученную кривую, которая показана на рис. 1.11b. Таким образом, можно ожидать, что понимание динамики уравнения (2.6) могло бы оказаться полезным для выяснения экспериментальной ситуации, показанной на рис. 1.11. Если в разностном уравнении задано начальное условие x_0 , то можно определить следующее значение x_1 . Затем подобным же образом можно вычислить $x_2, x_3, \dots$. Вычислительный процесс нахождения величины x_{i+1} по величине x_i назы-



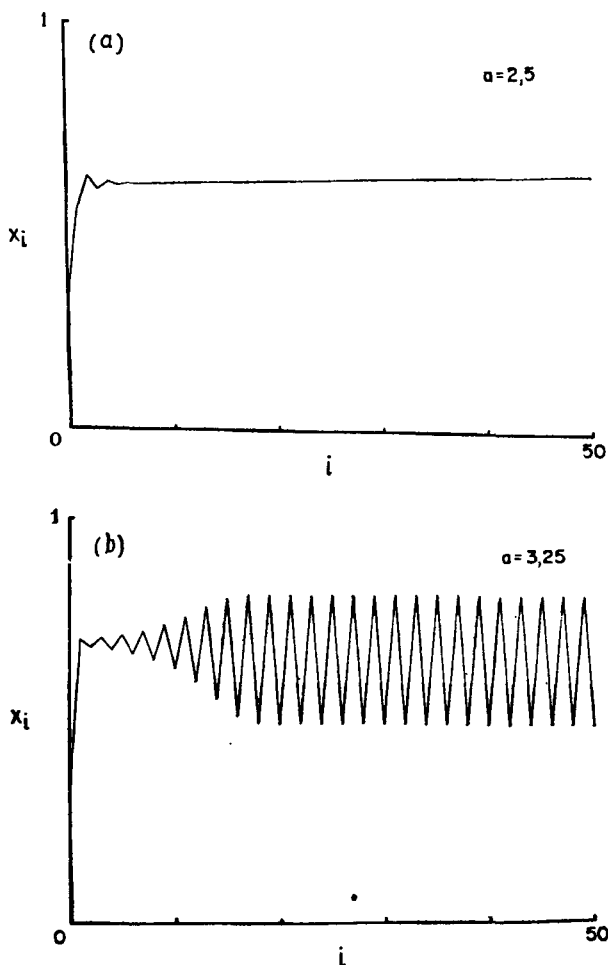
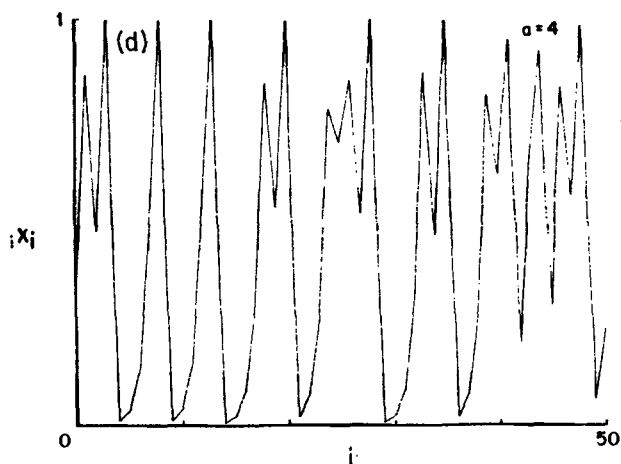
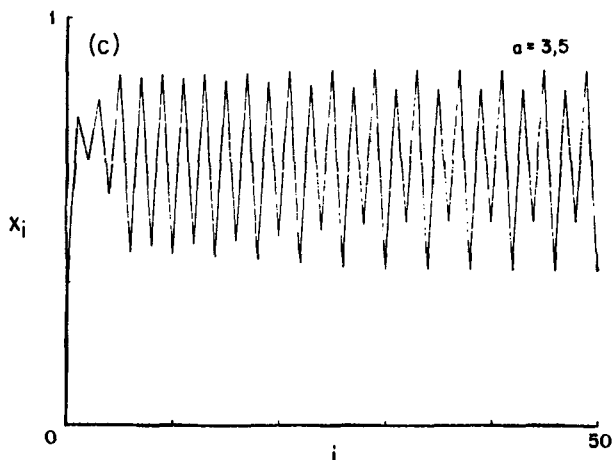


Рис. 2.5. Временные последовательности, полученные решением уравнения (2.6). (a) Стационарное состояние; (b) цикл периода 2; (c) цикл периода 4; (d) хаос.

вается *итерацией*. Итерация разностных уравнений может выполняться графически или численно.

Графическое решение разностных уравнений достаточно просто, оно демонстрируется на рис. 2.4. Выберем некоторое начальное значение x_0 и определим по графику x_1 . Затем это значение x_1 с помощью той же самой процедуры может быть использовано для нахождения x_2 и т. д. Графическое решение часто оказывается полезным при предварительном анализе задачи. Если необходимо



более точное решение, итерации разностного уравнения могут быть осуществлены численными методами. Последовательности, возникающие в таких уравнениях, легко вычисляются на ЭВМ. Фактически в компьютерных алгоритмах для численного интегрирования дифференциальных уравнений используются разностные приближения дифференциальных уравнений.

Понятия стационарных состояний и колебаний полезны также и при исследовании разностных уравнений. *Стационарное состояние* x^* есть величина, при которой $x_i = x_{i+1} = x^*$, или

$$x^* = S(x^*). \quad (2.7)$$

У квадратичного отображения (2.6) имеются два стационарных состояния $x^* = 0$ и $x^* = (a - 1)/a$. На рис. 2.5а значения x приближаются к стационарному значению $x^* = 1/2$ для $a = 2$. Цикл периода n определяется соотношениями

$$x_{i+n} = x_i \text{ и } x_{i+j} \neq x_i, \quad j = 1, \dots, n-1 \quad (2.8)$$

На рис. 2.5б и 2.5с показаны циклы периодов 2 и 4 соответственно. Устойчивость стационарных состояний и циклов означает их восстановление после малого возмущения.

При изменении параметров разностных уравнений возникают *бифуркации* (т. е. изменения качественного поведения). Один из типов бифуркации — это *бифуркационная вилка*, или *бифуркация удвоения периода*, при которой с изменением параметра устойчивый цикл периода n становится неустойчивым и рождается новый устойчивый цикл периода $2n$ (см. приложение). Одно из замечательных свойств квадратичного разностного уравнения (2.6) состоит в том, что при увеличении a происходит последовательное удвоение периода. Так, при увеличении a в интервале $3.0 < a < 3.57 \dots$, генерируются устойчивые циклы периода 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64 $\dots$. На рис. 2.5 показаны циклы периода 1, 2 и 4 (цикл периода 1 есть просто стационарное состояние).

На рис. 2.6 показана *бифуркационная диаграмма*, полученная численным решением уравнения (2.6), которая содержит несколько сотен последовательных установившихся значений x_i . Диапазон значений a , при котором для каждого из этих значений находится последовательная орбита удвоенного периода, уменьшается по мере увеличения периода, как показано на рис. 2.6. Обозначим через Δ_{an} диапазон значений a , при которых существует устойчивый цикл периода n . Для квадратичного отображения (уравнение 2.6) численными методами показано, что

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{\Delta_{an}}{\Delta_{a2n}} = 4.6692016 \dots \quad (2.9)$$

Еще более примечателен тот факт, что это отношение не зависит от точной аналитической формы отображения до тех пор, пока отображение имеет только один квадратичный экстремум (максимум). Число $a = 4.6692016 \dots$ называется *константой Фейгенбаума*.

По мере дальнейшего увеличения a в интервале $3.57 \dots < a < 4$ обнаруживаются устойчивые периодические орбиты с другими периодами (см. рис. 2.6). Эти периодические орбиты возникают в строго определенной последовательности, называемой *U-последовательностью* (от *universal*) (см. приложение). Помимо устойчивых периодических орбит, наблюдается также «хаотическая» динамика.

Хотя был предложен целый ряд математических определений хаоса, мы попытаемся привести основные понятия, опуская технические детали. Хаос характеризуется двумя основными особенностями: (1) при некоторых значениях параметров почти все начальные условия приводят к аperiодической динамике; (2) при сколь угодно близких начальных условиях движение системы будет различным. Это означает, что существует *сильная зависимость от начальных условий*.

Поскольку начальные условия известны лишь с некоторой конечной степенью точности, невозможно предсказывать динамику

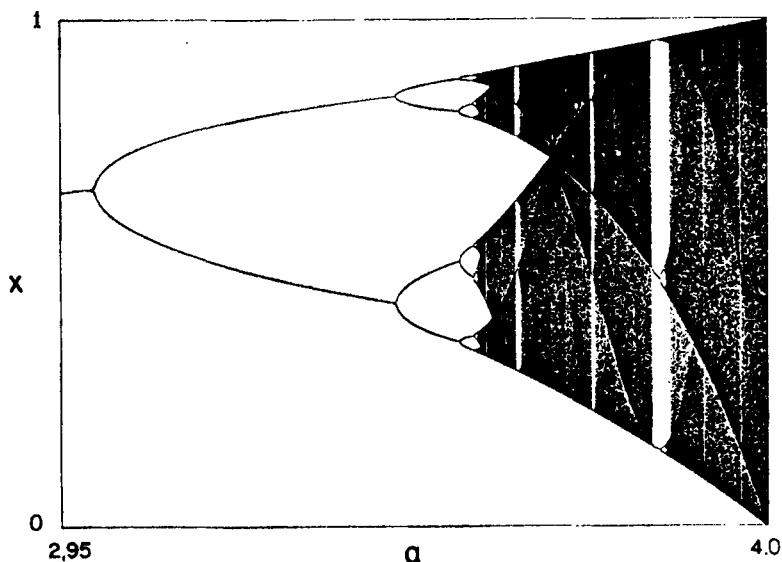


Рис. 2.6. Бифуркационная диаграмма, показывающая распределение величин x как функции a для уравнения (2.6). Рисунок предоставил J. Crutchfield.

после некоторого момента в будущем, так как незначительные различия в начальных условиях могут оказывать сильное влияние на эволюцию системы во времени. Сходство функции на рис. 1.11b с квадратичной функцией, а также наблюдающаяся аperiодическая динамика (1.11a) позволяют рассматривать такие динамические процессы как хаотические (см. гл. 7).

Другим случаем, в котором, как многие полагают, можно обнаружить хаотическую динамику, являются дифференциальные уравнения, моделирующие атмосферные процессы. Лоренц высказал замечательное соображение, заключающееся в том, что если бы эти уравнения действительно имели хаотические решения, то

долгосрочные предсказания погоды были бы невозможны, так как сколь угодно малое возмущение (такое, как трепетание крыльев бабочки) могло бы в некотором отдаленном будущем изменить погоду на другой половине земного шара. Этот так называемый эффект бабочки часто приводится в качестве наглядного примера действия хаоса. Масштаб времени, в котором могут быть сделаны метеорологические предсказания, неизвестен в настоящее время, хотя мы все подозреваем, что он может оказаться довольно малым.

Можно представить себе постановку экспериментов в лабораторных условиях, в которых измерения некоторого эффекта могут быть сделаны только по истечении определенного времени. Если бы экспериментальная система была «хаотичной», существовал бы большой разброс в измеренных величинах. Невероятно, чтобы подобный разброс удовлетворял экспериментатора (или рецензента), и вполне возможно, что начальные условия будут изменяться до тех пор, пока не будут получены «воспроизводимые» результаты.

2.6. Заключение

Эта глава знакомит с основными математическими концепциями, использованными в этой книге. Стационарные состояния — это решения дифференциальных уравнений или разностных уравнений, которые остаются постоянными во времени. Возможны также периодические решения (называемые циклами или колебаниями) таких уравнений. Решения, которые возвращаются к первоначальному виду после возмущения, называются устойчивыми. Кроме того, как в детерминированных дифференциальных, так и в разностных уравнениях могут быть получены аperiodические, хаотические решения, характеризующиеся сильной зависимостью от начальных условий. Переходы между различными типами динамического поведения называются бифуркациями.

Примечания и литература, глава 2

2.1. Переменные, уравнения и качественный анализ

Hodgkin и Huxley (1952) своими изящными исследованиями процесса возбуждения в гигантском аксоне кальмара, заслужившими Нобелевскую премию, привлекли внимание электрофизиологов к важности математического моделирования, а внимание математиков — к разнообразию нелинейных проблем, обнаруживаемых в биологии. Их исследования опирались на численное интегрирование дифференциального уравнения в частных производных с использованием арифмометра. Подобные модельные подходы (но уже с использованием цифровых компьютеров) были применены для выяснения ионных механизмов во многих других тканях —

например, процесса возбуждения в сердечной ткани (McAllister, Noble и Tsien 1975; Noble 1983, 1984) и гормональной секреции в β -клетках поджелудочной железы (Chay и Rinzel 1985). Повсюду в этой книге мы приводим много дополнительных примеров нелинейных моделей в физиологии.

2.3. Предельные циклы и фазовая плоскость

Наше современное понимание возникновения и поведения предельных циклов основывается на оригинальной работе Poincare (1981, 1982, 1954), посвященной изучению дифференциальных уравнений с двумя переменными. Системы, которые мы назвали осцилляторами Пуанкаре, называются также λ - ω -системами (Kopell и Howard 1973). Конкретный пример осциллятора Пуанкаре в уравнении (2.4), названный радиальными изохронными часами (Hoppensteadt и Keener 1982), использовался в моделировании рядом исследователей (Winfree 1975, 1980; Guevara и Glass 1982; Hoppensteadt и Keener 1982; Keener и Glass 1984).

Препарат сердца эмбриона цыпленка, первоначально изучавшийся DeHaan (1967), использовался в качестве модельной системы для изучения сердечных колебаний различными исследователями (DeHaan и Fozzard 1975; Scott 1979; Guevara, Glass и Shrier 1981; Van Meerwijk и др. 1983; Clay, Guevara и Shrier 1984).

2.4. Локальная устойчивость, бифуркации и структурная устойчивость

Эти концепции подробно рассмотрены в работе Hirsch и Smale (1974). Интересное и живое обсуждение возможности применения концепции структурной устойчивости в биологии содержится в работе Thom (1970). Данные о возможной потере жесткости структурной устойчивости с увеличением размерности могут быть найдены у Арнольда (1983) и в цитируемых там работах.

2.5. Бифуркация и хаос в разностных уравнениях

Термин «хаос» в его современном значении был введен Li and Yorke (1975). Однако значение такого поведения в естественных науках было признано ранее; работа Lorenz (1963) в метеорологии была особенно глубокой. Ссылки на ранние исследования квадратичного отображения можно найти у May (1976). Как Grossman и Thomae (1977), так и Feigenbaum (1978) установили геометрическую сходимость последовательности удвоений периода и численно определили, что пределом в уравнении (2.9) является число 4.6692016... Аналитическая оценка этого числа дается у May и Oster (1976, 1980). Универсальная (U) последовательность была впервые описана Metropolis, Stein и Stein (1973).

Шум и хаос

Данные, получаемые при экспериментальном изучении физиологических систем, часто не остаются постоянными во времени, но их изменение не имеет регулярного, периодического характера. Такие нерегулярности часто связаны с *шумом*, или случайными стохастическими процессами, которые, в принципе, совершенно непредсказуемы, если не считать их статистических свойств. Например, шум может быть обусловлен случайными тепловыми флуктуациями или другими воздействиями окружающей среды. В отличие от шума хаос возникает в детерминированных системах. В разд. 3.1 мы обсуждаем пуассоновские процессы и случайные блуждания, которые обычно связаны с шумом. В разд. 3.2 мы рассматриваем хаотическое поведение, которое может порождаться простыми разностными уравнениями, и показываем, что иногда такое хаотическое поведение может иметь сходство с поведением, обычно приписываемым шуму. Мы приводим несколько примеров, в которых в настоящее время невозможно определить однозначно, обусловлен ли динамический процесс шумом или хаотическим поведением. В разд. 3.3 мы рассматриваем несколько методов, используемых для идентификации хаотического поведения. В последнее время находят применение две статистические меры хаоса — число Ляпунова и размерность, которые обсуждаются в разд. 3.4.

3.1. Пуассоновские процессы и случайные блуждания

Для того чтобы ввести понятия шума и случайных процессов, рассмотрим три примера из нейрофизиологии, в которых динамическое поведение моделировалось случайным процессом.

На рис. 1.5 показан ток, протекающий через одиночный ионный канал мембраны. Принято считать, что дискретные скачки соответствуют моментам открывания каналов в мембране нервного волокна. На рис. 3.1а показаны процессы деполяризации мембраны в мышце лягушки (называемые *миниатюрными потенциалами концевой пластинки*). В каждом случае деполяризация связана с высвобождением в пресинаптическую щель небольшого количества медиатора ацетилхолина, содержащего около тысячи

молекул. Наконец, на рис. 3.2а показана запись потенциалов действия нервной клетки из кохлеарного ядра у анестезированной кошки. Для объяснения этих данных были предложены простые математические модели, основанные на случайных процессах.

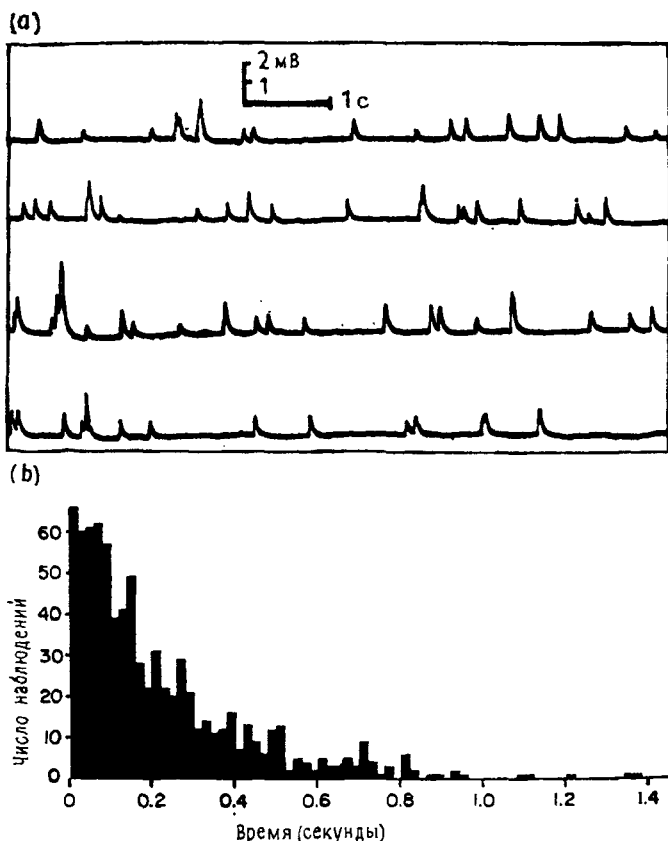


Рис. 3.1 (а) Временная последовательность, показывающая миниатюрные потенциалы концевой пластинки, отводимые от нервно-мышечного соединения лягушки в присутствии 10^{-6} М бромид простиग्мина. (б) Гистограмма межспайковых интервалов для миниатюрных потенциалов концевой пластинки в нервно-мышечном соединении лягушки. Экспоненциальный спад рассматривается как доказательство пуассоновского процесса. По данным Fatt and Katz (1952).

Простейшей моделью случайного процесса является *пуассоновский процесс*. Предполагается, что в пуассоновском процессе вероятность возникновения события в очень малом промежутке времени dt есть Rdt , где вероятность R не зависит от предыстории,

а вероятность возникновения двух или более событий в одном и том же интервале dt ничтожно мала.

Чтобы проиллюстрировать пуассоновский процесс, рассмотрим радиоактивное вещество, помещенное в камеру, оборудованную устройством для обнаружения и подсчета общего числа распадов

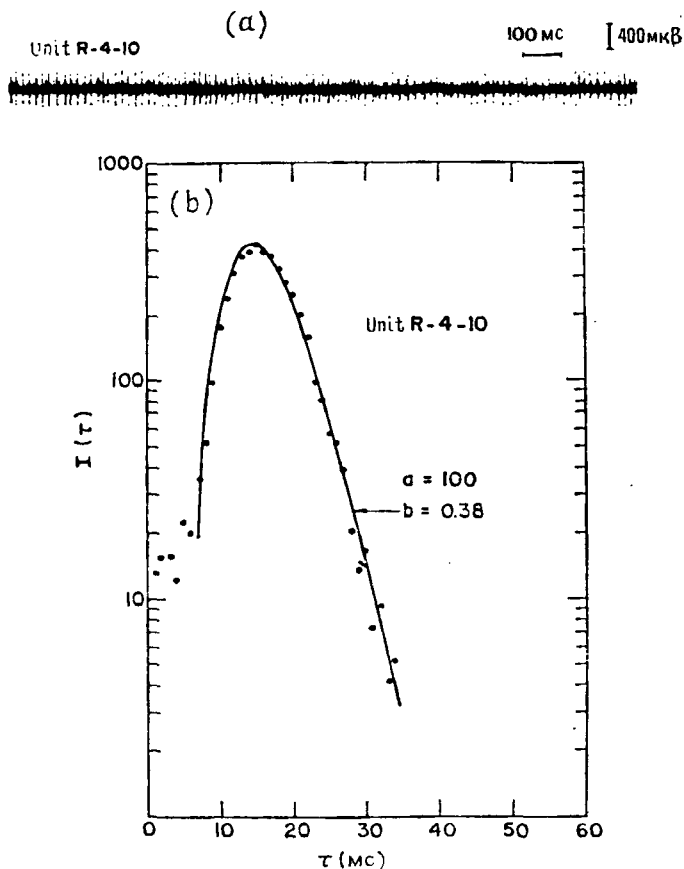


Рис. 3.2. (а) Разряд нейрона из кохлеарного ядра кошки при умеренной диалуретановой анестезии. По данным Rodieck, Kiang and Gerstein (1962). (б) Подгонка к гистограммам межспайковых интервалов с помощью уравнения (3.5). По данным Gerstein and Mandelbrot (1964).

атомов (событий) $N(t)$, которые произошли до момента времени t . Начальное количество вещества должно быть достаточно большим, чтобы не происходило значительного уменьшения массы за время наблюдения. Ясно, что $N(t)$ может принимать только целые значения. Повторим этот эксперимент многократно, каждый раз пре-

рывая его в тот момент, когда происходит первый распад. Если обозначить через $P_0(t)$ вероятность того, что в данном эксперименте распад не произойдет до момента времени t ($P_0(t) = \text{pr}\{N(t) = 0\}$) и если принять, что отдельные распады не зависят друг от друга, то вероятность P_0 удовлетворяет дифференциальному уравнению

$$\frac{dP_0}{dt} = -RP_0(t), \quad (3.1)$$

из которого мы немедленно получаем (см. уравнение 2.2)

$$P_0(t) = Ce^{-Rt}, \quad (3.2)$$

где C есть некоторая произвольная постоянная. Поскольку вероятность того, что распад не произойдет в момент времени $t = 0$, равна 1, постоянная C должна быть равна 1. Таким образом,

$$P_0(t) = e^{-Rt} \quad (3.3)$$

Продолжая эти рассуждения, можно вывести другие свойства пуассоновского процесса. Вероятность $P_k(t)$ того, что на интервале времени t произойдет точно k событий, определяется выражением

$$P_k(t) = \frac{(Rt)^k}{k!} e^{-Rt} \quad (3.4)$$

Далее, вероятность того, что интервал между некоторым событием и последующим $(k+1)$ -м событием окажется между t и $t + \Delta t$, есть $p_k(t) \Delta t$, где

$$p_k(t) = \frac{R(Rt)^k}{k!} e^{-Rt} \quad (3.5)$$

Уравнение (3.4) называется *распределением Пуассона*, а уравнение (3.5) представляет собой плотность вероятности пуассоновского процесса. Из уравнения (3.5) легко вычислить, что среднее время между событиями для пуассоновского процесса равно $(1/R)$, а дисперсия равна $(1/R^2)$. На рис. 3.3а показана зависимость $P_k(t)$ от t для $k = 0, 1$ и 2 , а на рис. 3.3б показана зависимость $P_k(t)$ от k для $Rt = 0.1, 1.0$ и 10 .

Часто считают, что если гистограмма интервалов между событиями представляет собой экспоненту, то имеет место пуассоновский процесс. Так, полагают, что открывание каналов (рис. 1.5) и миниатюрные потенциалы концевых пластинок (рис. 3.1) представляют собой пуассоновский процесс, поскольку экспериментальные данные хорошо аппроксимируются единственной экспонентой. Однако так как между событиями возможна корреляция, которая не обнаруживается с помощью функции распределения интервалов между событиями, то необходимо определить статистику множественных событий, но в большинстве исследований

такой анализ не предпринимается. Хотя простой пуассоновский процесс является прекрасной моделью радиоактивного распада, неудивительно, что в физиологических системах статистический

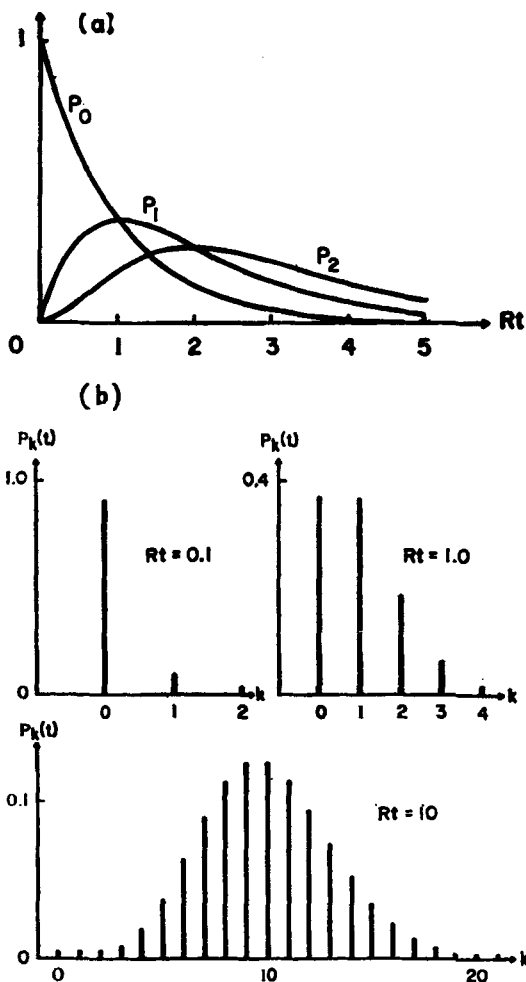


Рис. 3.3. (а) Вероятности $P_k(t)$ как функция Rt для пуассоновского процесса. (б) Графики зависимости $P_k(t)$ от k для пуассоновского процесса при $Rt = 0,1, 1,0$ и 10 . По данным Lasota and Mackey (1985).

анализ данных часто обнаруживает значительные расхождения со статистикой пуассоновского процесса.

Другая модель, основанная на релаксационных системах, может быть полезной для объяснения гистограмм интервалов

между событиями, характеризующих активность нейрона. Синапсы нейронов получают как возбуждающие, так и угнетающие импульсы от пресинаптических волокон. Если принять, что импульсы поступают случайным образом и суммируются по времени линейно и что изменения суммы можно считать скорее непрерывными, чем дискретными, то в этом случае результирующий процесс называется *случайным блужданием* (или иначе *диффузией*, *броуновским движением*, *винеровским процессом*) (рис. 3.4). Распределение



Рис. 3.4. Типичные одномерные случайные блуждания, полученные численным решением модели, описывающей времена разрядов кохлеарных нейронов. По данным Gerstein and Mandelbrot (1964).

интервалов между спайками соответствует распределению интервалов для времени первого достижения порога. В этом случае плотность вероятности $p(t)$ для межспайковых интервалов равна

$$p(t) = kt^{-3/2}e^{-(a/t)+bt}, \quad (3.6)$$

где a есть параметр, определяющий разницу между величиной порога и потенциалом покоя, параметр b отражает различия в скоростях поступления возбуждающего и угнетающего импульсов и k — нормировочная постоянная. Подгонка параметров a и b позволяет получить хорошее согласие с гистограммой межспайковых интервалов для нейрона кохлеарного ядра кошки (рис. 3.2b). Хотя гистограмма имеет пик около 15 мс, наблюдается значительный разброс межспайковых интервалов, который соответствует теоретической кривой.

3.2. Шум или хаос?

Как мы уже указывали, данные с экспоненциальной гистограммой распределения интервалов между событиями обычно рассматриваются как случайный пуассоновский процесс. Однако различие

между шумом и хаосом не всегда очевидно, а иногда его просто невозможно установить. Действительно, практически для любой одномерной плотности вероятности можно построить бесконечное число (детерминированных) разностных уравнений, решения которых хаотичны и имеют данную плотность. Это означает, что на основании одной только плотности распределения нельзя судить о динамике, лежащей в основе рассматриваемых временных последовательностей.

В качестве простого примера рассмотрим разностное уравнение, специально сконструированное для получения экспоненциальной плотности вероятности. Можно строго показать, что последовательные решения разностного уравнения (см. рис. 3.5а)

$$t_{i+1} = -\frac{1}{R} \ln |1 - 2 \exp(-R t_i)| \quad (3.7)$$

имеют постоянную плотность

$$p(t) = R e^{-Rt}, \quad (3.8)$$

совпадающую с плотностью вероятности пуассоновского процесса (3.5) для $p_0(t)$. На рис. 3.5б показана временная последовательность, полученная решением уравнения (3.7) при $R = 3$. Чтобы показать, что такие временные последовательности действительно имеют экспоненциальную плотность, определяемую уравнением (3.7), на рис. 3.5б представлена численно определенная плотность вероятности для этой временной последовательности. *Следовательно, одного только факта, что плотность распределения интервалов является экспоненциальной, недостаточно для того, чтобы считать процесс пуассоновским.* На основании графика зависимости данной величины от ее предшествующего значения можно судить о структуре процесса, если этот процесс генерируется одномерным разностным уравнением, подобным уравнению (3.7). Однако идентифицировать хаос в детерминированных системах более высокого порядка трудно, простых методов для этого не существует.

Два примера из биологии иллюстрируют проблемы, связанные с различением шума и хаоса в случае последовательностей, имеющих неэкспоненциальные плотности. Один из них касается длительности клеточного цикла, а другой — выживания больных лейкемией.

Данные, полученные на культивируемых клетках, позволили предположить, что спустя некоторое время после рождения в каждой клетке происходит случайное событие, необходимое для того, чтобы начался митоз. В этой модели клеточного цикла со случайным переходом принимается, что, раз случайное событие произошло, клеточное деление будет иметь место некоторое время T , спустя. Вероятность того, что клетка, выбранная случайным образом из

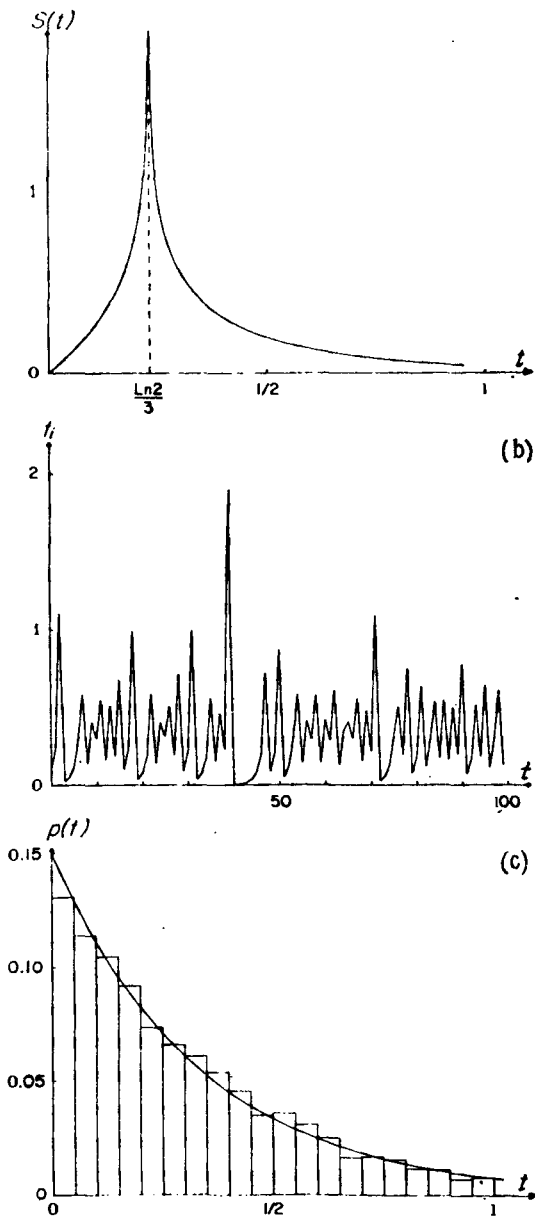


Рис. 3.5. (а) График функции, описываемой уравнением (3.7) при $R = 3$.
 (б) Временные последовательности, полученные итерированием функции (а).
 (с) Соответствующая плотность вероятности. Это хаотический процесс с экспоненциальной плотностью вероятности.

большой популяции, поделилась в момент времени t после рождения, т. е. $p_0(t)$, есть просто

$$\begin{aligned} p_0(t) &= 0 && \text{при } t < T_s \\ p_0(t) &= Re^{-R(t-T_s)} && \text{при } t \geq T_s \end{aligned} \quad (3.9)$$

Таким образом, доля клеток в популяции $\alpha(t)$, которые не поделились к моменту времени t после их рождения, равна

$$\alpha(t) = 1 - \int_{T_s}^t p_0(u) du, \quad (3.10)$$

откуда мы вычисляем

$$\begin{aligned} \alpha(t) &= 1 && \text{при } t < T_s \\ \alpha(t) &= e^{-R(t-T_s)} && \text{при } t \geq T_s, \end{aligned} \quad (3.11)$$

что довольно хорошо согласуется с полученными данными (см. рис. 3.6а), за исключением узкого интервала времени около T_s . Кроме того, эти данные позволяют проверить другую статистику, $\beta(t)$, представляющую собой долю сестринских пар клеток, клеточный цикл которых отличается по крайней мере на время t . Модель со случайным переходом предсказывает, что

$$\beta(t) = e^{-Rt}, \quad (3.12)$$

что также соответствует данным на рис. 3.6а.

Альтернативная гипотеза предполагает существование внутриклеточного генератора хаотичных (но детерминированных) митотических ритмов, который организует клеточный цикл во времени. С помощью простой специальной модели, основанной на этой гипотезе и содержащей только два параметра (напомним, что модель со случайным переходом также содержит два параметра, R и T_s), определялась длительность клеточного цикла в различных клеточных популяциях. Во всех случаях эта детерминированная хаотическая модель дает такое же хорошее согласие с данными, показанными на рис. 3.6b, что и модель со случайным переходом. Что это, шум или хаос?

В качестве второго примера, в котором данные одинаково хорошо интерпретируются как в рамках случайного, так и детерминированного механизма, рассмотрим статистику выживания больных с хронической миелогенной лейкемией (ХМЛ) после установления диагноза (рис. 3.7). Такие статистические данные обычно описываются экспоненциальной функцией типа уравнения (3.3) или линейной суммой экспонент, даже если имеется горб или плечо в области малых времен выживания после постановки диагноза. Эти экспоненциальные подгонки к данным по выживанию рассматриваются затем как указание на то, что больные умирают

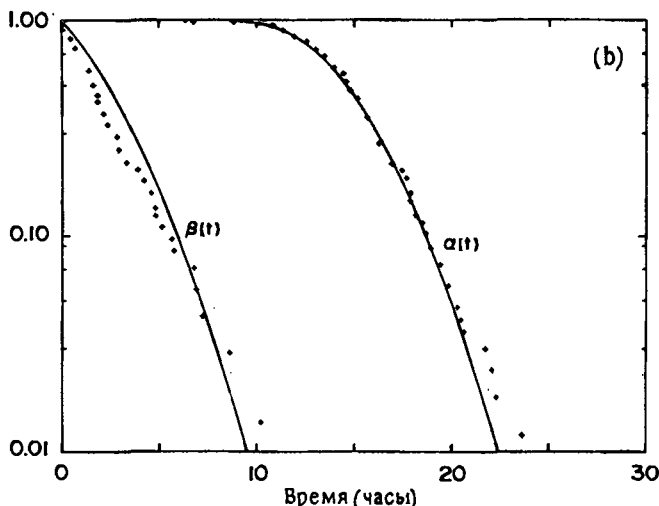
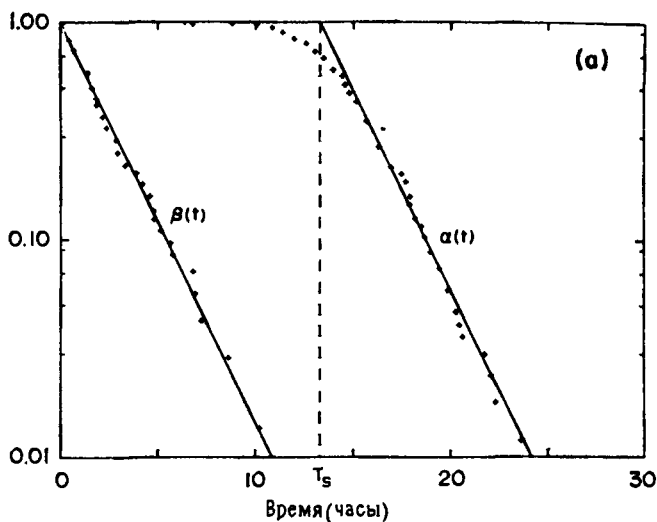


Рис. 3.6. Статистические свойства клеточного цикла. $\alpha(t)$ представляет долю клеток в популяции, не поделившихся к моменту времени t после их рождения, как функцию времени, а $\beta(t)$ — долю сестринских пар клеток, длительность клеточного цикла которых отличается по крайней мере на время t . (a) Подгонка к данным с помощью модели со случайным переходом Smith and Martin (1973). (b) Подгонка к данным с помощью модели Mackey, Santavy and Seleпова (1986). Адаптировано из работы Mackey, Santavy and Seleпова (1986).

случайно с постоянной вероятностью в единицу времени после установления диагноза.

В качестве альтернативы предложена модель продуцирования белых кровяных клеток в виде простого разностного уравнения. Эта модель основана на известном механизме регулирования продукции белых кровяных клеток с помощью обратной связи, а также на допущении о том, что ХМЛ характеризуется медленным, но неуклонным ростом максимальной скорости продукции

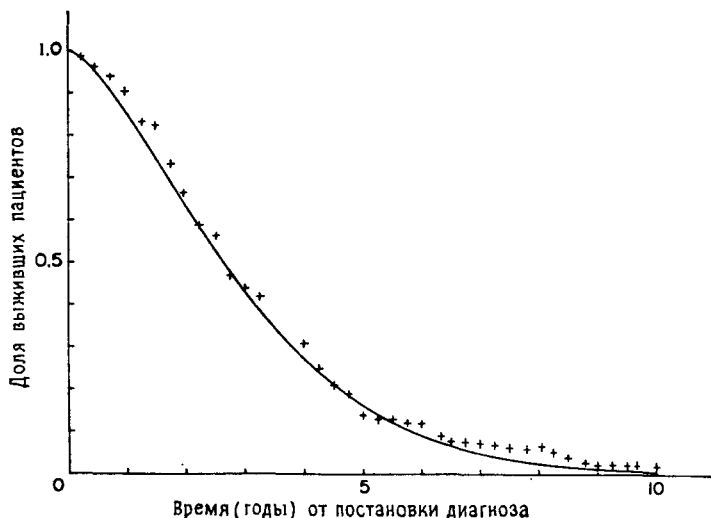


Рис. 3.7. Статистика времени выживания у пациентов с хронической миелогенной лейкемией. Хотя некоторые считают, что такая статистика свидетельствует о случайном характере смерти, данные лучше аппроксимируются детерминистической моделью Lasota and Mackey (1980).

белых кровяных клеток. При таких допущениях модель позволяет сделать вывод о том, что по мере прогрессирования болезни первоначально стабильная, но медленно увеличивающаяся плотность белых кровяных клеток, наконец, становится нестабильной, и возникают сильные колебания, как это наблюдается в клинике (см. рис. 1.8). Еще более интересно то, что модель предсказывает распад системы (больной умирает), как только максимальная скорость продукции белых кровяных клеток проходит через критический пороговый уровень в момент времени, теоретически полностью предсказуемый, если точно известны начальные условия.

Однако из-за сильной зависимости поведения этой модели от начальных условий в ней будет наблюдаться некоторое распределение времен выживания в популяции. Это связано с тем, что клиническое состояние больных в момент постановки диагноза

неодинаково. Модель предсказывает, что часть популяции больных с ХМЛ, переживающих время t после установления диагноза, равна $\exp(-k t^n)$, где $n = 3/2$ и k — параметр, зависящий от модели. Таким образом, предсказания модели очень хорошо согласуются с данными по выживанию, представленными на рис. 3.7, которые аппроксимировались (сплошная линия) функцией такого же вида при

$$k = 0.16 \text{ (мес.)}^{-1.51} \quad \text{и} \quad n = 1.51.$$

Более того, в больших популяциях доля выживающих больных не зависит от распределения начальных состояний.

Это предсказание имеет несколько интересных особенностей. Во-первых, оно основывается на полностью детерминированной модели динамики образования белых кровяных клеток. Во-вторых, оно дает гораздо более точное описание имеющихся статистических данных по выживанию, чем допущение о чисто случайной смерти при постоянной вероятности в единицу времени. Однако наиболее интересный аспект связан с тем фактом, что кривые выживания больных с ХМЛ относительно мало меняются при использовании различных терапевтических средств, включая хемо- и/или радиотерапию. Так как эти цитотоксические средства вызывают возвращение к исходному уровню численности пролиферирующих клеточных популяций, отсутствие их влияния на статистику выживания популяции получает простую интерпретацию в контексте этой детерминированной модели. А именно, статистические свойства времен выживания популяции нечувствительны к распределению начальных состояний, несмотря на тот факт, что использование этих цитотоксических агентов с целью повлиять на начальные условия может оказывать сильное воздействие на время выживания отдельного больного. В частности, применение различных видов терапии к одному и тому же больному может резко сократить или продлить его жизнь.

В заключение отметим, что при наличии некоторого динамического процесса — будь то детерминированный хаос или стохастический процесс, подобный пуассоновскому процессу или случайному блужданию — часто оказывается возможным вычисление соответствующей плотности вероятности. Однако обратная операция нахождения динамического процесса, приводящего к данной плотности вероятности, не имеет однозначного решения. Таким образом, экспоненциальная плотность вероятности для интервалов между событиями не может служить критерием пуассоновского процесса без тщательного рассмотрения других статистических свойств динамической системы.

3.3. Выявление хаоса

Широкое признание в последнее время того факта, что встречающиеся в природе системы (физические, химические и биологические) способны к хаотическому поведению, привело к попыткам идентификации «хаоса» в лабораторных условиях и *in situ*. На эту тему опубликованы сотни статей, в основном после 1980 г. Однако на практике обнаружить хаос нелегко. В экспериментальных системах шум взаимодействует с динамическими процессами, подчиняющимися уравнениям движения, определяющим эволюцию системы. Таким образом, экспериментальные системы по определению подвержены стохастическим возмущениям и поэтому трудны для теоретического рассмотрения. Возможность считать детерминированно хаотичными те процессы, которые ранее классифицировались как шум, ограничивается наличием шума в изучаемой системе (в том числе в измерительном приборе). Более того, даже в теории детерминированных уравнений дается ряд различных формальных определений для хаоса, и важно осознавать, что определение хаоса часто изменяется от статьи к статье. Ввиду наличия трудностей в этой области мы кратко опишем несколько различных способов идентификации хаоса, которые используются в настоящее время.

Спектр мощности

Одной из наиболее хорошо известных и наиболее часто используемых статистических характеристик временных последовательностей является *спектр мощности*, который позволяет представить сложную временную последовательность в виде наложенных друг на друга синусоидальных колебаний различной частоты. Спектр мощности на данной частоте пропорционален квадрату коэффициента Фурье для этой частоты.

Спектры мощности были получены для многочисленных физиологических переменных, таких как частота пульса, кровяное давление, объем вдоха-выдоха, электроэнцефалографические показатели и тремор. Типичный спектр мощности имеет один или более пиков, которые соответствуют главным частотам, присутствующим в сигнале. В дополнение к этим главным пикам могут существовать другие частоты, но при меньших амплитудах, и очень часто мощность распределена по широкой полосе частот.

Широкополосные спектры мощности, возможно, с налагающимися друг на друга пиками, часто связаны с хаотической динамикой. К сожалению, «шум» также связан с широкополосными спектрами, и, следовательно, присутствие широкополосного спектра недостаточно для того, чтобы отличить хаос от шума.

Отображение Пуанкаре

В гл. 2 мы обсуждали моделирование нелинейной динамики дифференциальными уравнениями. Интегрирование этих уравнений дает траектории в фазовом пространстве. Отображение Пуанкаре получается при пересечении траекторий в фазовом пространстве гиперповерхностью, размерность которой на 1 меньше, чем размерность фазового пространства (например, линией, если фазовое пространство двумерно). Функция, которая дает возврат к этой поверхности при последующих пересечениях, является решением разностного уравнения, которое иногда называется *отображением последования*, или *отображением Пуанкаре*.

Отображение Пуанкаре, построенное для системы с непрерывным временем, может использоваться для анализа динамического поведения. Отображение Пуанкаре, соответствующее динамической системе, позволяет судить о наличии хаоса в экспериментальной системе. Данные на рис. 1.11 соответствуют отображению Пуанкаре для периодически стимулируемого агрегата сердечных клеток (см. гл. 7). В некоторых системах, в которых трудно или невозможно проследить эволюцию всех переменных во времени, иногда измеряется только одна переменная и определяется зависимость этой переменной от ее значения в некоторый предыдущий момент времени, а затем определяется отображение Пуанкаре в этом двумерном представлении временной последовательности.

Пути к хаосу

Мы описали последовательность бифуркаций в квадратичном отображении при изменении параметра a . В некоторых случаях можно было наблюдать те же самые последовательности бифуркаций даже в ситуациях, для которых нет хорошо разработанной теории. Например, наблюдение бифуркаций удвоения периода, сопровождающихся возникновением нерегулярной динамики, рассматривается как указание на то, что нерегулярная динамика представляет собой хаотический процесс.

Наиболее убедительные доказательства существования хаотического поведения возникают в теоретическом исследовании тех случаев, в которых при изменении параметров наблюдается как периодическая, так и хаотическая динамика. Соответствие между экспериментальными данными и теоретически предсказанным динамическим поведением, включая нерегулярную динамику экспериментальной системы при значениях параметров, приводящих к возникновению хаоса в детерминированных уравнениях, позволяет сделать вывод о том, что экспериментально наблюдаемый процесс является хаотическим. Эксперименты с периодически стимулируемыми сердечными клетками представляют один из случаев, в которых такой анализ оказался возможным (см. гл. 7).

Число Ляпунова и размерность

В последних работах по нелинейной динамике разработаны количественные меры для характеристики сложного динамического поведения. Чаще всего используются *число Ляпунова* и *размерность*, которые являются мерами регулярности и геометрии движения соответственно. Хотя полное описание этих мер технически сложно, мы кратко обсудим их в следующем разделе ввиду все возрастающей важности этих величин для характеристики нелинейной динамики.

3.4. Странные аттракторы, размерность и числа Ляпунова

К математическим концепциям, связанным с характеристикой хаоса, можно подходить с позиций дифференциальных уравнений или разностных уравнений. Здесь мы ограничимся рамками дифференциальных уравнений, но отметим возможность выхода из этих рамок и перехода к разностным уравнениям. *Аттрактор* есть множество точек S , таких, что траектории почти всех точек в окрестности S стремятся к S при t , стремящемся к бесконечности. Таким образом, устойчивые стационарные состояния и устойчивые предельные циклы, обсуждавшиеся в главах 1 и 2, являются аттракторами. Такие аттракторы имеют очень простую геометрическую структуру (рис. 3.8). В частности, устойчивое стационарное состояние представляет собой точку (размерность 0), а устойчивый предельный цикл — замкнутую кривую (без самопересечений) (размерность 1). Возможен также двумерный аттрактор, примером которого служит тор (т. е. поверхность бублика). В этом случае траектория может наматываться на тор бесконечное число раз, заполняя его поверхность, но никогда не пересекает себя (рис. 3.8). Этот случай, называемый *квазипериодичностью*, рассматривается в гл. 7.

В рассмотренных выше примерах аттракторы имеют простую геометрию с размерностью, определяемой целым числом. Это не «странные» аттракторы. Однако в настоящее время стало общепризнанным существование аттракторов с непонятными геометрическими свойствами, которые Рюэль и Такенс (Ruelle, Takens) в 1971 г. предложили называть *странными аттракторами*. Поскольку различными авторами даются различные определения странных аттракторов, мы предпочитаем обойтись без их подробного обсуждения, представив вместо этого наглядные примеры, которые дают некоторое понимание того, что означает термин «странная» геометрия.

Получить представление о странных аттракторах можно, вообразив, что случится с маленьким шариком теста, погруженным

в остальную массу теста, как это происходит при изготовлении изделий из слоеного теста (классический *pâte feuilletée*). Чтобы облегчить слежение за шариком теста, окрасим его мысленно в пурпурный цвет, но это не изменит его вкус в нашем «кулинарном» эксперименте. При изготовлении пирога тесто раскатывается в пласт, покрывается тонким слоем масла, затем складывается вдвое и снова раскатывается. Пурпурный шарик растягивается

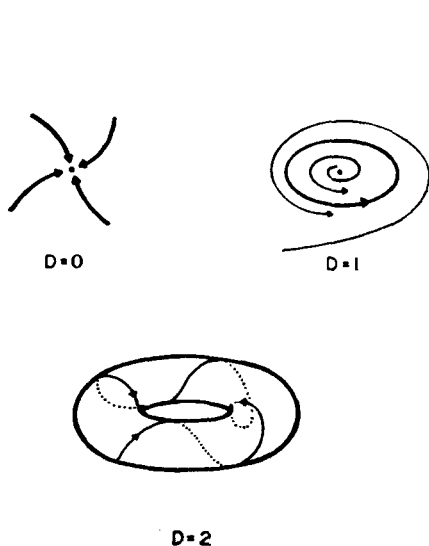


Рис. 3.8. Аттракторы с целочисленной размерностью. Для устойчивого стационарного состояния $D = 0$, для предельного цикла $D = 1$ и для квазипериодичности $D = 2$.

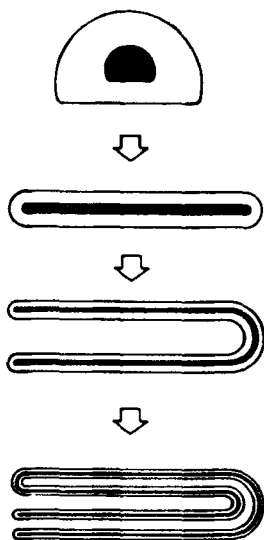


Рис. 3.9. Схематическое изображение странной геометрии, встречающейся при изготовлении слоеного теста (*pâte feuilletée*). Когда тесто раскатывается и складывается, шарик теста, первоначально находившийся в центре, растягивается в свернутый лист.

и закручивается, принимая сложную геометрическую форму даже после нескольких повторений процедуры раскатывания, смазывания маслом и складывания (рис. 3.9). Однако наблюдать эту геометрию трудно. Один из способов получить частичное представление о ней — это разрезать тесто, чтобы рассмотреть пурпурный слой в поперечном сечении. Если сделать это, то в поперечном сечении будут видны свернутые участки окрашенного теста.

Проводя аналогию с нелинейной динамикой, представим себе дифференциальные уравнения с тремя и более переменными. Если имеются N переменных, то любое начальное условие представляется точкой в этом N -мерном фазовом пространстве, а эволюция

во времени представляется траекторией. Можно выделить в фазовом пространстве малый объем точек (аналогичный пурпурному шарiku теста в вышеприведенном примере) и посмотреть, как точки шарика разворачиваются и размазываются с течением времени. В случае хаотичной динамической системы шарик, состоящий из точек, может в конце концов растянуться, покрывая часть

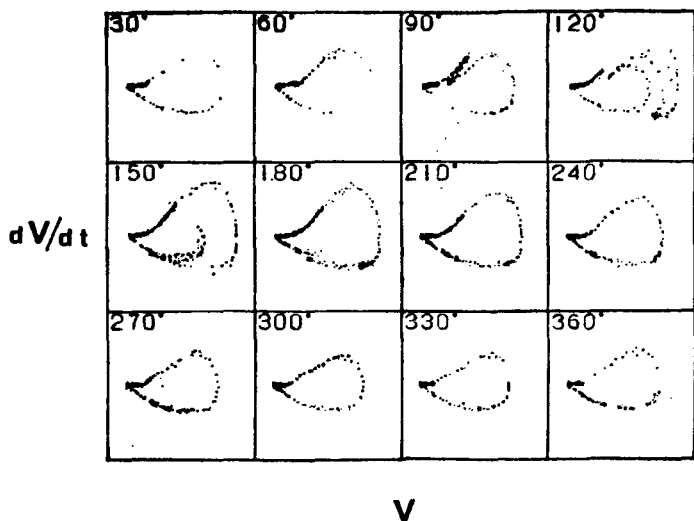


Рис. 3.10. Стробоскопические графики, показывающие зависимость V и dV/dt от фазы синусоидальной внешней силы, действующей на гигантский аксон кальмара. Ток равен 1,5 мкА, вынуждающая частота равна 270 Гц и собственная частота нейрона равна 200 Гц. По данным Aihara et al. (1986).

аттрактора или весь аттрактор и может иметь странную геометрию. В отличие от случая со слоеным тестом, объем, занимаемый шариком, может уменьшаться (то, что происходит в *диссипативных* системах).

Последние экспериментальные данные показывают, что странная геометрия может встречаться в физиологических системах. Aihara с сотрудниками изучали действие периодической синусоидальной стимуляции на спонтанно осциллирующие гигантские аксоны кальмара. В определенных фазах гармонического возмущения записывалось напряжение V и его производная по времени dV/dt . При некоторых частотах и амплитудах стимуляции эти авторы наблюдали сложные складчатые геометрические формы, подобные тем, которые характерны для странных аттракторов в нелинейных дифференциальных уравнениях, обнаруживающих хаотическую динамику (рис. 3.10).

Несомненно, было бы хорошо иметь какой-нибудь количественный способ описания геометрии странных аттракторов. Один такой способ, предложенный недавно и находящийся сейчас в состоянии активного развития, — это использование мер типа размерности. Устойчивые состояния, предельные циклы и квазипериодические аттракторы связаны с целочисленной размерностью (рис. 3.8). Однако с начала этого века математики имели дело с патологическими множествами, связанными с нецелочисленной размерностью. Такие множества были названы *фракталами* Мандельбротом, который многократно указывал на их важность для

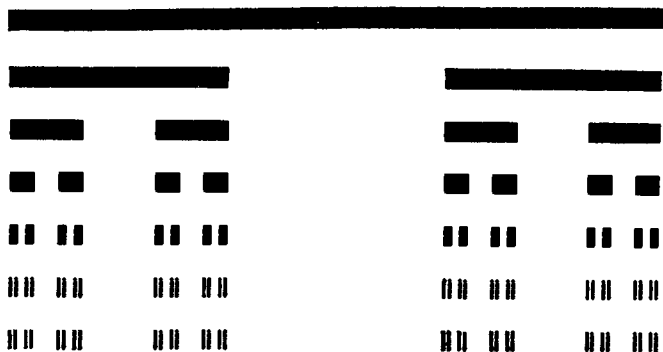


Рис. 3.11. Множество Кантора. Каждая ниже лежащая линия получена из предыдущей вырезанием средней части каждого сегмента. Размерность равна 0,6309... Из работы Mandelbrot (1982).

понимания геометрических аспектов в естественных науках. Чтобы проиллюстрировать, что означает термин «фрактал», мы должны принять определение размерности. Был предложен ряд различных определений размерности фрактальных множеств. Очевидно, простейшим из них является емкость. Рассмотрим множество точек в N -мерном пространстве. Пусть $n(\epsilon)$ — минимальное число N -мерных кубов со стороной ϵ , необходимое для того, чтобы покрыть множество. Тогда размерность множества определяется как

$$d = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{\log n(\epsilon)}{\log (1/\epsilon)} \quad (3.13)$$

Например, чтобы покрыть линию длиной L , потребуется $n(\epsilon) = L/\epsilon$ кубов, откуда видно, что $d = 1$. Подобным образом для квадрата со стороной L мы имеем $n(\epsilon) = L^2/\epsilon^2$ и $d = 2$. Чтобы представить себе множество с дробной размерностью, рассмотрим конструкцию, показанную на рис. 3.11. Возьмем отрезок единичной длины. Удалим среднюю треть этого отрезка. Теперь вырежем среднюю треть двух оставшихся фрагментов. Множество точек, остающееся после того, как этот процесс будет повторен беско-

нечное число раз, называется *канторовским множеством*. Чтобы вычислить его размерность, допустим, что m есть число повторений процесса вырезания, так что $\varepsilon = (1/3)^m$. Если $m = 0$, то $n(\varepsilon) = 1$; если $m = 1$, то $n(\varepsilon) = 2$; если $m = 2$, то $n(\varepsilon) = 4$; и, вообще, $n(\varepsilon) = 2^m$. Используя уравнение (3.13), легко вычисляем $d = \log 2 / \log 3 = 0.630\dots$.

Нематематикам это обсуждение фракталов может показаться бессмысленной тарабарщиной. Однако теперь стало ясно, что в нелинейных системах могут существовать странные аттракторы, являющиеся фракталами. Более того, Мандельброт и др. высказали предположение о том, что такие анатомические структуры, как система кровообращения и легкие, могут иметь фрактальную геометрию. Анализ фрактальных аспектов анатомии и динамики только начинается и, несомненно, станет областью гораздо более интенсивного развития.

Другой количественной мерой, характеризующей странные аттракторы, является число Ляпунова, которое можно определить при рассмотрении эволюции в фазовом пространстве малого шара, состоящего из точек этого пространства. С течением времени малый шар (в N -мерном пространстве) превращается в эллипс с главными осями $r_i(t)$. Числа Ляпунова определяются как

$$\lambda_i = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \log_2 \frac{r_i(t)}{r_i(0)}, \quad (3.14)$$

причем $\lambda_i(t)$ упорядочиваются по убыванию. Kaplan и Yorke пришли к выводу о том, что размерность странных аттракторов может быть определена с помощью чисел Ляпунова. До сих пор мы избегали обсуждения связей между хаосом, странными аттракторами, размерностью и числами Ляпунова. В использовании этих терминов иногда возникает путаница, и отмечаются расхождения между различными авторами. Наиболее четкими кажутся представления Grebogi и соавторов. Они используют термин «хаос» для описания динамики системы, а термин «странный аттрактор» — для характеристики геометрии аттрактора. Хаотическая система — это такая система, для которой типичные орбиты на аттракторе имеют положительную экспоненту Ляпунова. Странный аттрактор имеет необычные геометрические свойства, такие, как нецелочисленная размерность и недифференцируемость. Это отличие, по-видимому, является важным, так как, согласно принятым выше определениям, хаотическая динамическая система может иметь аттракторы, не являющиеся странными, и, наоборот, нехаотическая динамическая система может иметь странные аттракторы.

В настоящее время проводится активная работа по разработке практических алгоритмов, которые могут быть использованы для численного определения размерностей и чисел Ляпунова, если

известны значения некоторой переменной как функции времени. Область применения их в биологии включает анализ электроэнцефалограмм и электрокардиограмм. К сожалению, используемые алгоритмы имеют много потенциальных ловушек и их свойства сходимости в настоящее время недостаточно выяснены. В частности, два аспекта требуют тщательного теоретического анализа: (1) требования к размеру анализируемого массива данных и (2) влияние шума, старших производных и геометрии аттрактора. Из-за этих сложностей однозначное истолкование публикуемых данных затруднено. Любое утверждение о существовании «хаоса», основанное исключительно на вычислении размерности или числа Ляпунова без дополнительных данных, таких, как хорошо описанные бифуркации или правдоподобная теория, может быть встречено с сильным скептицизмом.

3.5. Заключение

Для характеристики случайных процессов часто используют гистограммы интервалов между событиями. Например, хорошо известно, что в случае пуассоновского процесса такая гистограмма представляет собой экспоненциальную функцию. Мы показали, что хаотические системы также могут давать экспоненциальные гистограммы интервалов между событиями. Таким образом, установить различие между шумом и хаосом непросто, и вполне возможно, что во многих системах нерегулярная динамика, приписываемая шуму, в действительности может быть обусловлена хаотическими процессами в детерминированных системах. Обсуждаются способы идентификации хаотической динамики. Эта область в настоящее время активно изучается. Четкие рабочие определения, которые могут быть использованы для оценки относительных вкладов шума и хаоса в данной экспериментальной записи, в настоящее время отсутствуют.

Примечания и литература, глава 3

3.1. Пуассоновские процессы и случайные блуждания

Обсуждение стохастических процессов, связанных с шумом, можно найти в любой книге по теории вероятности. Мы рекомендуем Feller (1968). Аппроксимация гистограмм интервалов между событиями является стандартной процедурой в нейрофизиологии и встречается во многих случаях. Мы привели примеры из работ Fatt and Katz (1952), которые изучали миниатюрные потенциалы действия концевых пластинок в нервно-мышечном синапсе лягушки, и Sakmann, Noma and Trautwein (1983), изучавших открывающие ионных каналов в сердечных клетках. Van der Kloot, Kita

and Cohen (1975) обсуждали различия между предсказаниями пуассоновского процесса и экспериментальными данными для временного распределения миниатюрных потенциалов концевых пластинок в нервно-мышечном соединении. Gerstein и Mandelbrot (1964) использовали модели случайных блужданий для описания распределений интервалов между событиями в случае кохлеарных нейронов.

3.2. Шум или хаос

Lasota и Mackey (1985) установили, что детерминированные разностные уравнения могут давать экспоненциальные плотности. J. A. Smith и Martin (1973) изучали митоз, используя модель клеточного цикла, основанную на случайных переходах. Mackey (1985) и Mackey, Santavu и Šelepova (1986) предложили альтернативную гипотезу, основанную на детерминированной модели клеточного цикла. Статистические данные по выживанию больных с хронической миелогенной лейкемией взяты из работы Wintrobe (1976) и были аппроксимированы экспоненциальной функцией и суммой экспонент в работе Burch (1976). Lasota и Mackey (1980) описали эти данные моделью детерминированного хаоса.

3.3. Идентификация хаоса

Анализ спектров мощности часто применяется в физиологии. В соответствующих статьях рассматриваются спектры мощности для частоты пульса (Kitney and Rompelman (1980); Akselrod et al. (1981); Kobayashi and Musha (1982)), дыхания (Goodman (1964)), электроэнцефалограммы (Rapp et al. (1986)) и тремора (Findley and Capildeo (1984)).

Одно из первых обсуждений проблемы различения шума и хаоса в экспериментальных данных можно найти у Guckenheimer (1982). Обсуждение различных методов, используемых для определения хаоса по экспериментальным данным, содержится в работах Crutchfield et al. (1980), Swinney (1983) и Abraham, Gollub and Swinney (1984). Недавно опубликованные сборники статей также внесли свой вклад в изучение этих проблем (Cvitanovic (1984); Hao (1984); Mayer-Kress (1986)).

Использование отображения Пуанкаре для анализа динамической системы, описываемой дифференциальными уравнениями, рассматривается в работах Smale (1967), Guckenheimer and Holmes (1983) и Lasota and Mackey (1985). Различные механизмы возникновения хаоса описаны у Eckmann (1981).

3.4. Странные аттракторы, размерность и числа Ляпунова

Поскольку мы рассматриваем быстро развивающуюся и противоречивую область знаний, поиски самых последних данных предоставим читателю. Стартом могут послужить работы Ruelle and Takens (1971), Kaplan and Yorke (1979), Fermer, Ott and Yorke (1983), Grassberger and Procaccia (1983), Grebogi et al. (1984), Eckmann and Ruelle (1985), Wolf et al. (1985) и Kostelich and Swinney (1987). Сборник статей под ред. Mayer-Kress (1986) блестяще подытоживает положение дел в этой области на 1986 г. Вычисление размерности ЭЭГ описано в работах Babloyantz and Destexhe (1986), Dvorak and Siska (1986), Rapp et al. (1986), а также в нескольких статьях, содержащихся в сборниках работ под ред. Mayer — Kress (1986) и Koslow, Mandell and Schlesinger (1987).

Mandelbrot (1977, 1982), ввел термин «фрактал», и его восторженное описание этих любопытных математических объектов захватило воображение математиков и физиков. Причины этого изложены в великолепном сборнике под ред. Peitgen and Richter (1986). Попытки применить эти концепции в биологии только начинают предприниматься (Goldberger et al. (1985); Grebogi et al. (1985); West and Goldberger (1987)).

Математические модели биологических колебаний

Существует обширная литература, предлагающая множество различных моделей генерации физиологических ритмов. В этой главе с помощью соответствующих примеров рассматриваются основные классы механизмов действия биологических генераторов. В разд. 4.1 описываются принципы устройства генераторов пейсмерных колебаний. Затем в разд. 4.2 мы обсуждаем генерацию двигательных ритмов генераторами центрального типа. Два из предложенных механизмов для таких генераторов — взаимное ингибирование и последовательное деингибирование — рассматриваются в разд. 4.3 и 4.4. Один из основных механизмов регулирования ритмов в организме связан с отрицательной обратной связью. В разд. 4.5 мы показываем, что такие системы могут терять устойчивость, в результате чего возникают устойчивые колебания. Системы с комбинированной положительной и отрицательной обратной связью рассматриваются в разд. 4.6. Такие системы могут обладать как колебательными, так и хаотическими динамическими свойствами.

4.1. Пейсмерные колебания

Многие физиологические ритмы генерируются одиночной клеткой или электрически связанными изопотенциальными клетками, способными генерировать колебания автономно или в присутствии постоянного сигнала. Мы называем такие клетки или группы клеток *пейсмеркерами*.

Полагают, что пейсмерные колебания связаны с организацией колебательного поведения сердца, гладкой мышцы, многих гормональных систем и нейронов. Несмотря на то, что нам хотелось бы выделить из обширной литературы по пейсмерным колебаниям несколько простых механизмов или принципов, это невозможно, так как, по-видимому, в основе ритмогенеза в различных системах лежат различные механизмы. Остается неясным, действительно ли это так или это всего лишь результат предварительных оценок, которые будут изменяться в ходе будущей экспериментальной работы.

Проиллюстрируем вывод моделей пейсмекерных колебаний, рассмотрев в общих чертах математическую модель Ходжкина — Хаксли, описывающую периодическую генерацию потенциалов действия в гигантском аксоне кальмара при низкой концентрации кальция во внеклеточной среде. Как было показано Ходжкином и Хаксли в 1952 г., потенциал действия генерируется в результате изменения зависящей от времени и трансмембранного потенциала проводимости мембраны для натрия и калия. В гигантском аксоне кальмара, как и в других клетках, наблюдается относительно высокая концентрация натрия и низкая концентрация калия во внеклеточной жидкости по сравнению с внутриклеточной средой. Если бы мембрана была проницаема только для одного вида ионов, то трансмембранный потенциал отражал бы результирующий поток этого единственного вида, и результирующий равновесный потенциал для этого иона можно было бы вычислить по уравнению Нёрнста. Например, в случае натрия результирующий поток ионов был бы направлен внутрь клетки до тех пор, пока электрический потенциал, установившийся благодаря притоку ионов натрия, не уравновесил бы диффузию натрия в клетку, обусловленную его концентрационным градиентом.

При равновесном потенциале Нёрнста сохраняется диффузия через мембрану, но ионные потоки, направленные внутрь, равны потокам, направленным наружу. По условию измерения всех потенциалов относительно внеклеточной жидкости, равновесный потенциал натрия положителен, тогда как равновесный потенциал калия отрицателен.

Обозначив через I приложенный к мембране ток, Ходжкин и Хаксли предположили, что

$$I = C \, dV/dt + g_{\text{Na}} (V - V_{\text{Na}}) + g_{\text{K}} (V - V_{\text{K}}) + g_{\text{I}} (V - V_{\text{I}}), \quad (4.1)$$

где C — емкость мембраны, V — мембранный потенциал, g_{Na} , g_{K} и g_{I} — проводимости мембраны для натрия, калия и ионов утечки соответственно, а V_{Na} , V_{K} и V_{I} — соответствующие равновесные потенциалы. Сложность задачи определяется сильно нелинейной зависимостью проводимостей от времени и трансмембранного потенциала.

Для характеристики этой нелинейности Ходжкин и Хаксли использовали метод фиксации потенциала, при котором на мембрану подается постоянное напряжение для поддержания трансмембранного потенциала на заданной постоянной величине. При фиксированном потенциале ($dV/dt = 0$) можно регистрировать отдельные ионные токи, используя различные фармакологические вещества. Эти авторы показали, что при поддерживаемом уровне *деполяризации* (положительное отклонение мембранного потенциала от потенциала покоя мембраны) гигантского аксона кальмара существует устойчивый подъем в проводимости калия и вре-

менное увеличение натриевой проводимости. Ходжкин и Хаксли смогли дать исчерпывающую характеристику зависимости мембранной проводимости от времени и трансмембранного потенциала, и когда все эти факторы были увязаны с уравнением (4.1), стало ясно, что это блестящая работа. При заданном внешнем токе I они сумели численно проинтегрировать (с помощью арифмометра!) результирующую систему обыкновенных дифференциальных уравнений и показали, что эти уравнения точно предсказывают изменение во времени потенциала действия и многие другие явления возбудимости (рис. 4.1).

Таким образом, при нормальных условиях генерация потенциала действия завершается деполяризацией мембраны, приводящей к увеличению мембранной проводимости для натрия и после-

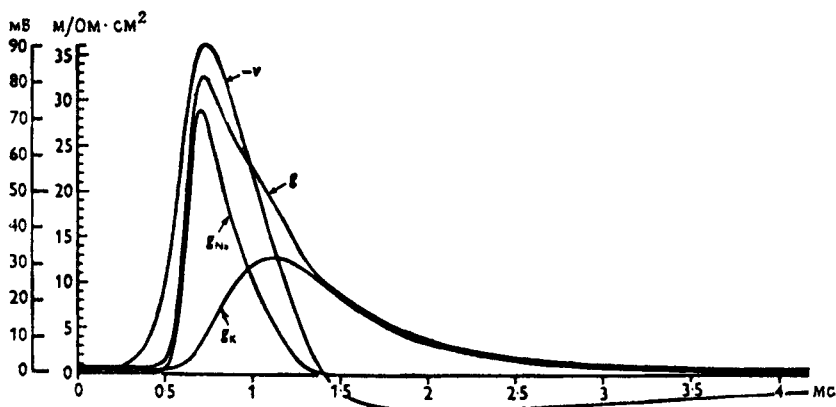


Рис. 4.1. Численное интегрирование уравнений Ходжкина — Хаксли, показывающее компоненты мембранной проводимости во время распространения потенциала действия. По данным Hodgkin and Huxley (1952).

дующему увеличению движения натрия внутрь клетки. Если поток натрия, направленный внутрь, достаточно велик, чтобы противостоять влиянию направленного наружу движения ионов калия, он приведет к дальнейшей деполяризации мембраны ниже порогового уровня и даже к еще более глубокой деполяризации (*цикл Ходжкина*). Инактивация натриевой проводимости вместе с устойчивым увеличением калиевой проводимости, обусловленным деполяризацией мембраны, приводит к возвращению мембранного потенциала к его значению в состоянии покоя. В условиях низкой внеклеточной концентрации кальция относительные величины натриевой и калиевой проводимости сдвинуты по отношению к мембранному потенциалу так, что это приводит к возникновению цикла Ходжкина и повторной генерации потенциалов действия.

Метод, разработанный Ходжкином и Хаксли, был использован для изучения механизмов ритмогенеза во многих других системах, особенно механизмов сердечного ритмогенеза. В препаратах сердца меньший размер клеток, а также трудности в получении хорошо перфузируемых препаратов интактных клеток усложняют опыты. Главные проблемы связаны с определением механизмов, лежащих в основе деполяризующего перехода при так называемых пейсмерных потенциалах. В принципе по крайней мере два механизма могут привести к такому переходу: 1) уменьшение проводимости для потока калия, направленного наружу; 2) увеличение проводимости для потока натрия, направленного внутрь. В 1975 г. McAllister, Noble и Tsien высказали предположение, что главный вклад в потенциал сердечного пейсмера связан с первым механизмом (рис. 4.2a), но современные данные, полученные Di Francesco и Noble, по-видимому, свидетельствуют о том, что главный вклад в потенциал пейсмера обусловлен током натрия или какого-нибудь другого иона, направленного внутрь клетки (рис. 4.2b). Трудности, связанные с применением метода фиксации потенциала к сердечным клеткам, частично возникают из-за большого числа различных ионных токов, существующих в сердечных пейсмерах. В то время как в аксоне кальмара существуют два главных тока (натриевый и калиевый), которые могут быть разделены, в сердечных клетках намного больше токов (более десяти), и экспериментальные и теоретические трудности пропорционально возрастают. Даже в случае нерва имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют об одновременном действии многих ионных механизмов.

За прошедшие несколько лет стало ясно как из экспериментальных, так и теоретических работ, что многие пейсмеры, способные к генерации регулярных периодических колебаний, могут обнаруживать также нерегулярное динамическое поведение при изменении физиологических параметров или параметров математических моделей. Чтобы проиллюстрировать это интересное поведение, рассмотрим разряды β -клеток поджелудочной железы. Эти клетки связаны с секрецией инсулина. Разрядную активность клеток можно проследить с помощью внутриклеточных электродов. Lebrun и Atwater нашли, что разрядная активность может быть нерегулярной (рис. 4.3). Были предприняты попытки разработать математические модели типа уравнений Ходжкина — Хаксли для β -клеток поджелудочной железы. Chau и Rinzel показали путем численного решения этих уравнений, что в некотором диапазоне величин параметров регулярные периодические разряды не обнаруживались: вместо них наблюдалась нерегулярная, аperiodическая динамика (рис. 4.4). Поскольку она возникала в детерминированной математической модели, было сделано заключение, что эта модель обнаруживает хаотическое поведение.

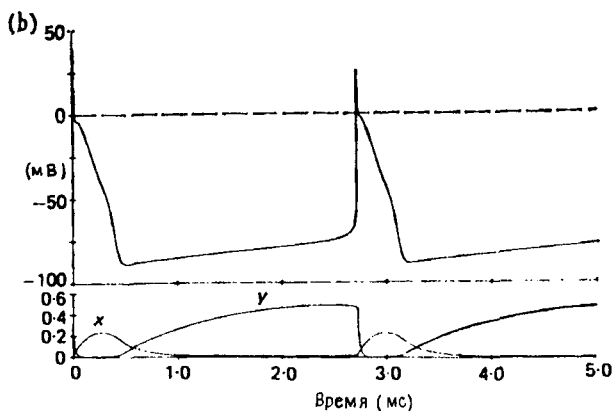
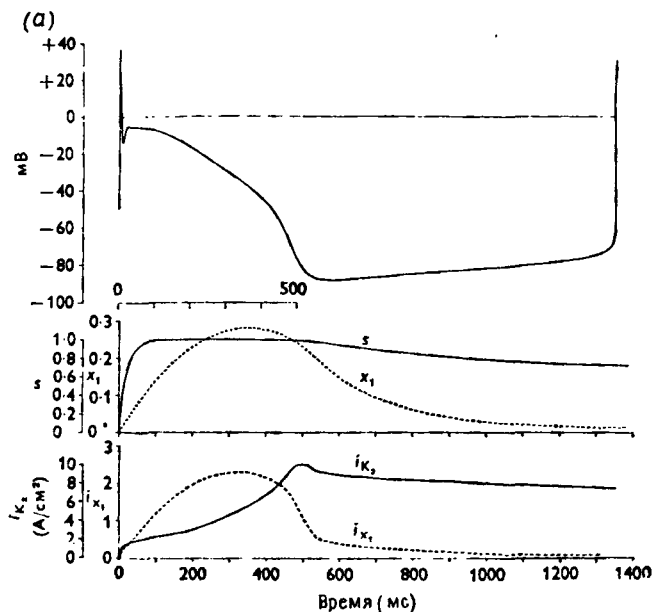


Рис. 4.2. Вычисленные потенциалы действия для волокна Пуркинье. (а) Потенциал действия на верхнем рисунке был инициирован деполаризацией до -50 мВ. Средний рисунок показывает изменение во времени переменных x_1 и s типа Ходжкина — Хаксли, которые регулируют токи i_{x_1} и i_K , направленные наружу (нижний рисунок). Деполаризация пейсмекера обусловлена уменьшением тока i_K . Величины параметров соответствуют $2.7 \text{ mM } [K]_0$. По данным McAllister, Noble and Tsien (1975). (б) Реконструкция пейсмекерной активности волокна Пуркинье с помощью уравнений DiFrancesco — Noble (1984). Вычисленный потенциал действия показан сверху вместе с вычисленными изменениями в воротных механизмах, контролирующих $i_K(x)$ и $i_f(y)$. Отметим, что переменная x сравнима с переменной y , показанной на рис. (а). Однако увеличение переменной y (контролирующей ток натрия, направленный внутрь) совершенно не соответствует уменьшению переменной s (контролирующей ток калия наружу) на рис. (а). Величины параметров соответствуют значению $4 \text{ mM } [K]_0$. По данным Noble (1984).

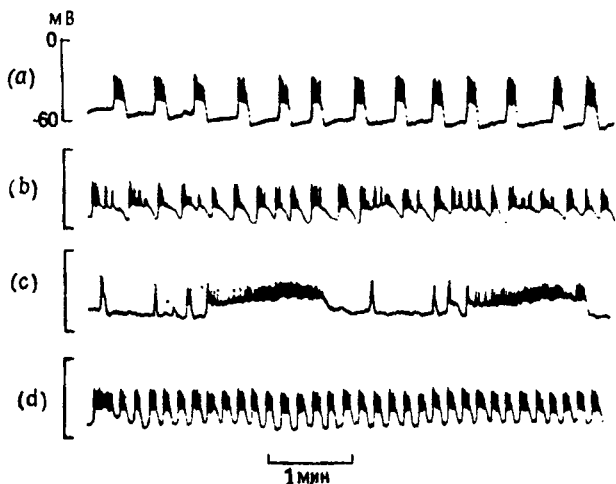


Рис. 4.3. Ритмическая активность островков Лангерганса у четырех различных линий мышей через 30 мин после воздействия 11.1 мМ глюкозы: (a) — островок из мыши линии Национального института здоровья; (b) и (c) — островки из мыши линии Charles River; (d) — островок из мыши линии Charles River после одного месяца содержания на диете мышей линии Национального института здоровья. По данным Lebrun and Atwater (1985).

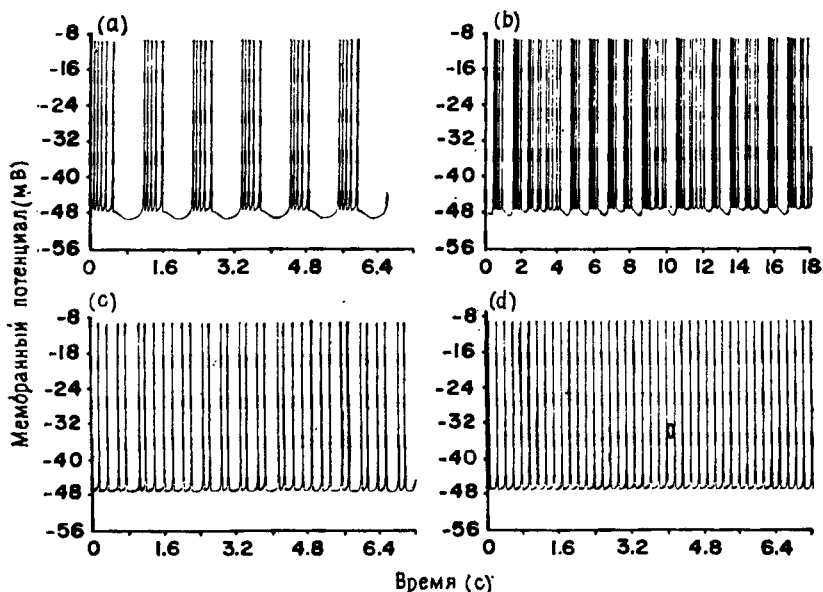


Рис. 4.4. Различные периодические и аperiodические решения модели Chay — Keizer и их зависимость от скорости притока внутриклеточного кальция (K_{Ca}), определяемой уровнем глюкозы. (a) Периодические разряды при $K_{Ca} = 0.038$. (b) Хаотические разряды при $K_{Ca} = 0.040$. (c) Хаотические биения при $K_{Ca} = 0.0415$. (d) Периодические биения при $K_{Ca} = 0.045$. Отметим изменение масштаба времени в (b). Адаптировано из работы Chay and Rinzel (1985).

Эти наблюдения поднимают важные и увлекательные вопросы. Нелинейные дифференциальные уравнения, предложенные для описания пейсмекерных колебаний в различных тканях, в действительности могут иметь хаотическое решение при изменениях параметров, связанных с изменениями в окружающей среде. Действительно, в сборнике статей под редакцией Chalaontis и Boisson, появившегося в 1978 г., было показано, что фармакологические воздействия на пейсмекерные клетки приводят к возникновению сложных ритмов. Таким образом, сложные хаотические ритмы, генерируемые пейсмекерной тканью, могут, по-видимому, оказаться более распространенными, чем принято считать.

Существующие в настоящее время математические модели пейсмекерных колебаний, основанные на реальных ионных механизмах, настолько сложны, что единственный способ определения динамических свойств модели — это использование численного интегрирования. Кроме того, математические модели позволяли получить великолепную реконструкцию формы потенциала действия даже в тех случаях, когда моделируемые ионные механизмы, как впоследствии выяснилось, оказывались ошибочными. Таким образом, несмотря на то, что определение ионной основы пейсмекерных колебаний представляет большой научный интерес, математическое моделирование этих процессов является трудной задачей, потому что результирующие модели слишком сложны и возможны различные интерпретации одних и тех же данных.

4.2. Генераторы центрального типа

С начала этого века существует большой интерес к механизмам, лежащим в основе генерации двигательной активности. К настоящему времени стало ясно, что двигательные ритмы у многих видов генерируются центральной нервной системой и, следовательно, могут поддерживаться даже в отсутствие сенсорных возбуждений и связанных с ними периферических рефлексов. Система, генерирующая такой двигательный ритм, называется *генератором центрального типа* (ГЦТ).

Экспериментальные исследования механизма ритмогенеза такого типа обычно сопряжено с трудностями в их проведении и интерпретации. Хотя обычно легко получить записи нейронной активности, имеющей тот же ритм, что и ритм исследуемой двигательной активности, часто нелегко определить, представляет ли регистрируемая нейронная активность двигательную активность, сенсорное возбуждение, активность центральных нейронов, которые не являются частью ГЦТ, или же она представляет собой активность нейронов, являющихся частью ГЦТ. Кроме того, существование синаптических связей между нейронами часто трудно продемонстрировать экспериментально.

Ввиду наличия экспериментальных проблем, связанных с определением ГЦТ, разработка эффективных математических моделей оказалась затруднительной. Существует точка зрения, что прежде чем строить теоретические модели, необходимо иметь практически полную информацию о нейронах в ГЦТ и их взаимодействиях. Если для относительно простых препаратов беспозвоночных это возможно, то для центральной нервной системы позвоночных такое требование невыполнимо. Кроме того, так как большинство ГЦТ состоит из большого количества клеток, то вовсе необязательно, что функциональная организация нейронной сети станет очевидна после того, как будут выявлены различные типы клеток и связи между ними. Поэтому мы считаем, что теория, имеющая своей целью выяснение концептуальных механизмов ритмогенеза, является ценной и необходимой в настоящее время.

Были предложены два основных класса моделей ГЦТ — пейсмерные модели и модели взаимодействия в нейронных сетях. В пейсмерных моделях ГЦТ делается допущение о том, что ритм генерируется отдельной клеткой или небольшой группой клеток, обладающих спонтанной колебательной активностью. В том случае, когда пейсмер образован небольшой группой клеток, предполагается, что все клетки пейсмера синхронизированы. Несмотря на то, что пейсмеры не были обнаружены в нейронных структурах, генерирующих двигательные ритмы у млекопитающих, очень трудно исключить возможность того, что такие ритмы генерируются пейсмерными клетками. Однако в настоящее время общепризнанным стало убеждение в том, что двигательные ритмы у млекопитающих генерируются взаимодействиями сетей в нервной ткани. Клетки в сети могут получать тонические воздействия, вызывающие их активацию. Организация этой активности для генерации двигательных ритмов возникает только в результате взаимодействия между различными клетками или группами клеток в сети. В следующих трех разделах мы рассмотрим несколько моделей сетей, которые были предложены для объяснения генерации двигательных ритмов.

4.3. Взаимное ингибирование

Ритмическое движение сустава обычно совершается периодической активацией противодействующих групп мышц: сгибателей и разгибателей. Самые первые представления о возможных механизмах генерации такой ритмической активности, относящиеся к началу века, связаны с предположением о существовании двух групп нейронов. Взаимодействия внутри каждой группы являются возбуждающими, а взаимодействия между группами — угнетающими.

Таким образом, возникает *взаимное угнетение*, представленное в виде диаграммы на рис. 4.5. Такой механизм был назван Брауном (Brown) в 1914 г. *half-center model*, но этот термин в настоящее время редко используется.

Предположим, что два взаимно угнетающих нейрона получают тонический сигнал. Тогда в зависимости от силы сигнала и силы угнетающего взаимодействия реализуется один из двух возможных типов качественного динамического поведения. Оба нейрона могут сохранить свою тоническую активность, но при более низкой частоте, чем в отсутствие угнетения. В другом случае частота разряда

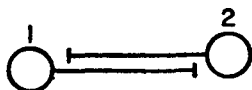


Рис. 4.5. Модель нейронной сети с взаимным ингибированием. Предполагается, что каждый нейрон получает возбуждающий импульс и обладает тонической активностью при отсутствии угнетающего синапса. Такая система может давать колебания только при наличии некоторых дополнительных факторов, таких как утомление или возбуждение после торможения, которые модулируют активность при постоянной стимуляции.

одного из нейронов высокая, а частота разряда другого — низкая. Этот последний случай аналогичен явлению, называемому в экологии *конкурентным вытеснением*, при котором один из двух конкурирующих видов побеждает в борьбе за пищу. Такие взаимно исключающие взаимодействия могут также служить основой для нейрофизиологического триггерного переключения.

Для возникновения колебаний в системе двух нейронов с взаимным угнетением необходимы дополнительные физиологические факторы (такие как утомление, адаптация или возбуждение вслед за угнетением) для создания механизма переключения, чтобы сначала один нейрон, а затем другой становился активным. По мере того как клетка продолжает разряжаться с высокой частотой, происходит истощение метаболитов и накопление продуктов распада, соответствующее утомлению клетки. Это утомление приводит к уменьшению клеточной активации. При включении утомления в теоретическую модель можно получить колебательное поведение в системе с взаимным ингибированием. Адаптация также может приводить к уменьшению клеточной активности и колебаниям. Другим важным физиологическим механизмом считается возбуждение, часто наблюдаемое после сильного угнетающего воздействия на нейрон. Perkel и Mulloney показали в 1974 г., что в случае такого *возбуждения вслед за угнетением* можно получить колебательное поведение в системе из двух взаимно угнетающих нейронов при условии, что это возбуждение является достаточно сильным. Такие системы могут находиться также в устойчивом

стационарном состоянии, при котором в обоих нейронах наблюдается низкий уровень тонической активности. Переход в колебательное состояние осуществляется путем сильного угнетающего воздействия на одну из клеток. Эффект возбуждения вслед за угнетением в этой клетке затем приводит к возникновению разряда высокой частоты, в результате чего происходит сильное угнетение другой клетки, и возникают устойчивые колебания.

Конкретным примером колебаний в системе с взаимным угнетением являются данные, полученные при изучении стоматогастрального ганглия у рака. Можно изолировать этот ганглий и изучать свойства клеток и сетей, лежащие в основе ритмогенеза.

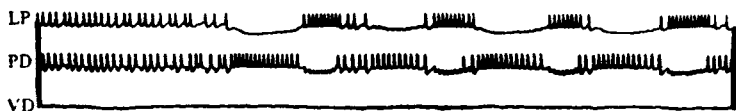


Рис. 4.6. Чередование разрядной активности, наблюдавшееся в LP и PD нейронах из стоматогастрального ганглия рака. Эти два нейрона являются взаимно угнетающими. Такая активность послужила первой четкой демонстрацией наличия полупентральных колебаний в биологической системе. По данным Selverston, Miller and Wadepuhl (1983).

Путем внутриклеточного введения светочувствительного красителя и облучения интенсивным светом можно избирательно убивать клетки стоматогастрального ганглия. Этот изящный метод можно применить для изоляции двух клеток, обозначаемых PD и LP, которые играют важную роль в ритмогенезе. Если правильно подобрать экспериментальные условия, то можно получить колебания в системе из двух клеток, даже если ни одна из них сама по себе не генерирует спонтанных колебаний (рис. 4.6).

Хотя клеточные пары с взаимным угнетением были обнаружены также в других ГЦТ, существование таких взаимодействий не обязательно означает, что пара с взаимным угнетением представляет собой ГЦТ. Она может быть лишь частью ГЦТ.

4.4. Последовательное деингибирование

В системе с двумя взаимно угнетающими нейронами сначала один, затем другой нейрон становится активным, причем переключение фаз определяется свойствами нейронов, такими как утомление, аккомодация и эффект возбуждения после угнетения. Однако некоторые нейронные сети содержат нейроны, которые являются активными в переходный период между двумя главными фазами цикла. Например, в дыхательной системе существуют пулы нейронов, которые активны во время вдоха и выдоха, а также межфазные (phase-spanning) нейроны, которые активны во время

переходов между двумя фазами (рис. 4.7). Возможно, что эти межфазные нейроны участвуют в определении продолжительности фаз и в переходах между фазами.

Класс моделей, разработанных Kling и Szekeley, дает простой механизм ритмогенеза, служащий обобщением более ранних моделей с взаимным угнетением и объясняющий переключение фаз свойствами системы. Эти модели включают механизм, назы-

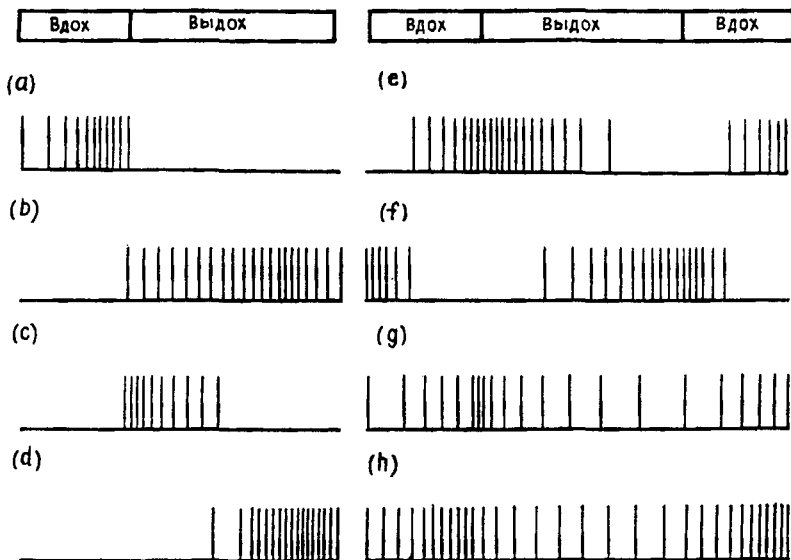


Рис. 4.7. Схема классификации основных типов разряда респираторных нейронов. (а) Инспираторные нейроны. (б) Экспираторные нейроны. (с) Ранние экспираторные нейроны. (д) Поздние экспираторные нейроны. (е) Инспираторно-экспираторные нейроны. (ф) Экспираторно-инспираторные нейроны. (г) Непрерывно активные нейроны с пиком частоты на выдохе. (h) Непрерывно активные нейроны с пиком частоты на входе. По данным М. I. Cohen (1974).

ваемый последовательным деингибированием или периодическим циклическим ингибированием. Пример такого ингибирования приводится на рис. 4.8. Основной постулат заключается в том, что существуют функционально различные пулы нейронов, которые получают тонические возбуждающие сигналы, причем внутри каждого пула нейронов взаимодействия носят возбуждающий характер. Кроме того, некоторые из нейронных пулов обнаруживают взаимодействия угнетающего характера с нейронами других пулов. Такие системы способны генерировать ритмы, при которых характер активности определяется ингибирующими взаимодействиями между нейронными пулами. Активность одного пула

нейронов приводит к подавлению разряда нейронов в другом пуле. Как только нейроны этого второго пула окажутся угнетенными, третий пул нейронов, получавших угнетающие импульсы от второго пула, может стать активным. Таким образом, третий пул деингибируется. Если взаимодействия будут выбраны правильно, возникнут устойчивые ритмы. Последовательное деингибирование

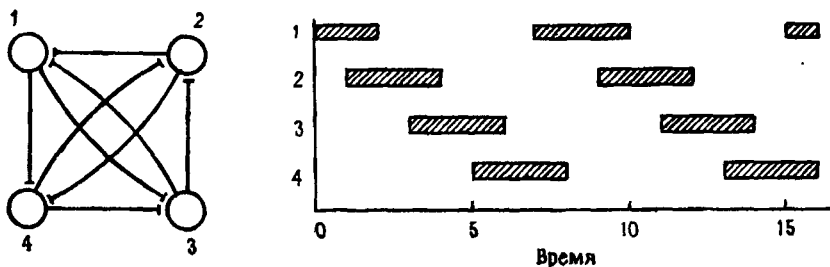


Рис. 4.8. Схематическое изображение сети с последовательным деингибированием. Предполагается, что каждый нейрон получает тоническое возбуждение и активен при отсутствии угнетающего воздействия. Все взаимодействия нейронов имеют угнетающий характер. Такая сеть обнаруживает тенденцию к спонтанным колебаниям. Тип колебаний, показанный справа, напоминает активность нейронов, генерирующих дыхательный ритм (рис. 4.7). По данным Glass and Young (1979).

представляет концептуально простой и, по нашему мнению, изящный способ генерации биологических колебаний. Несмотря на то, что в нейрофизиологических исследованиях неоднократно было показано, что угнетающие взаимодействия действительно играют важную роль в ритмогенезе нейронных сетей, системы, обладающие последовательным деингибированием, не были однозначно идентифицированы.

4.5. Системы с отрицательной обратной связью

Те, кто живет в умеренном климате, знакомы с цикличностью функционирования отопительных систем. В простейшем случае имеется термостат с нагревательным элементом, находящимся на некотором расстоянии. Нагревательный элемент либо выключен, либо включен в зависимости от того, превышает ли температура некоторое значение, называемое *уставкой*, или ниже него. После того, как температура упадет ниже заданной, нагреватель активируется, но из-за временных задержек в системе пройдет некоторый конечный период времени, прежде чем температура в термостате превысит уставку. Как только это случится, нагревательный элемент выключится, но обычно наблюдается выброс (перерегуляция) температуры до тех пор, пока тепло, выделяемое

нагревательным элементом, не рассеется. Легко видеть, что эта система функционирует циклично и что период колебаний увеличивается при увеличении расстояния от нагревательного элемента до датчика температуры (порождающего временную задержку).

С теоретической точки зрения простые механизмы с обратной связью имеют фундаментальное значение для регулирования большого числа различных физиологических процессов. Нейронные сети с отрицательной обратной связью могут также лежать в основе механизма генераторов центрального типа (ГЦТ). Для начала рассмотрим простое дифференциальное уравнение (2.2)

$$\frac{dx}{dt} = \lambda - \gamma x, \quad (4.2)$$

где x — регулируемая переменная, а λ и γ — параметры. Так как $dx/dt > 0$ при $x < \lambda/\gamma$ и $dx/dt < 0$ при $x > \lambda/\gamma$, эту систему можно рассматривать как простую систему автоматического регулирования с уставкой λ/γ . Как уже обсуждалось в гл. 2, уравнение (4.2) не может иметь колебательного решения, но дает монотонное приближение к величине λ/γ .

В физиологических системах временные задержки часто имеют важное значение, и λ и/или γ не являются постоянными, а регулируются механизмами с обратной связью. Чтобы построить модель таких систем, допустим, что λ и/или γ — соответствующие функции от $x(t)$ и/или $x(t - \tau)$ (обозначается x_τ). Здесь τ есть временная задержка, используемая для аппроксимации временных задержек, существующих в физиологических системах.

Системы с отрицательной обратной связью — это такие системы, в которых отклонения переменной состояния от стационарного значения сводятся к минимуму с помощью обратной связи. В результате этого переменная состояния либо приближается к своему стационарному значению, либо при некоторых обстоятельствах возникают колебания.

Рассмотрим простую модель регулирования вентиляции легких уровнем CO_2 в крови. Пусть x обозначает $p\text{CO}_2$, парциальное давление CO_2 . CO_2 удаляется из организма путем вентиляции и образуется в тканях организма с постоянной скоростью λ при постоянных условиях. Вентиляция V есть монотонно возрастающая функция артериального уровня CO_2 в некоторый момент времени τ в прошлом (рис. 4.9а). Эта задержка обусловлена временем прохождения крови от ствола мозга (где вентиляция определяется хеморецепторами и «дыхательным осциллятором») к легким (где происходит удаление CO_2). Для расчетов положим

$$V(x) = V_m \frac{x^n}{\theta^n + x^n}, \quad (4.3)$$

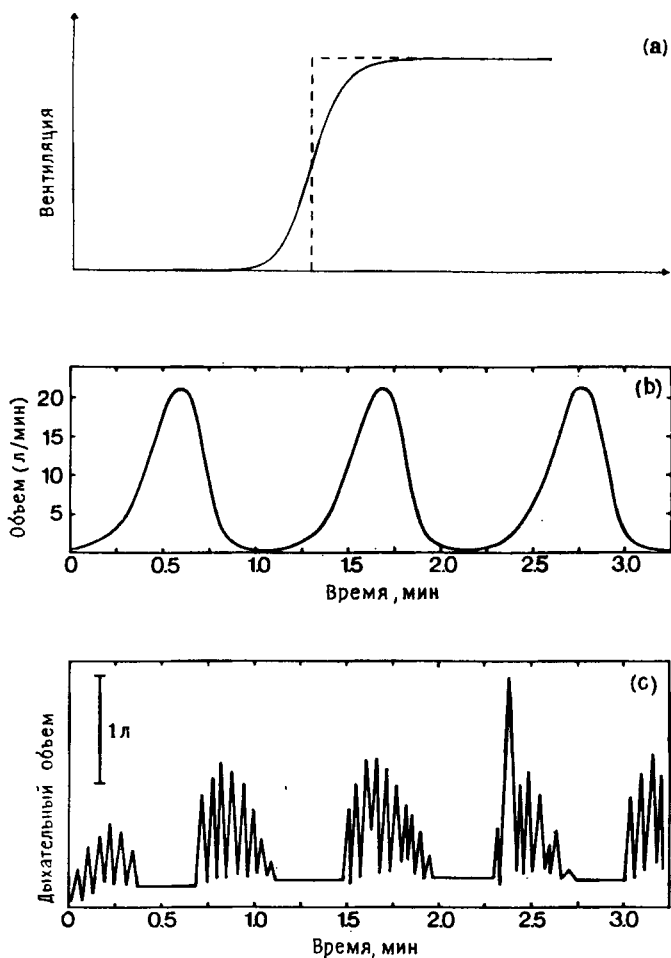


Рис. 4.9. (а) Вид функции, описывающей регуляцию легочной вентиляции. (б) Колебательное решение, полученное интегрированием уравнения (4.4) для значений параметров, при которых вентиляция имеет колебательный характер из-за неустойчивости в петле регулирующей отрицательной обратной связи. (с) Вентиляция при дыхании Чейна — Стокса. Рисунки (б) и (с) взяты из работы Mackey and Glass (1977).

где V_m — максимальная вентиляция, а θ и n — параметры, используемые для описания кривой «чувствительности» к CO_2 . Допустим также, что скорость удаления CO_2 путем вентиляции пропорциональна произведению $p\text{CO}_2$ на V . Учитывая оба эти

фактора, получаем

$$\frac{dx}{dt} = \lambda - \alpha x V_m \frac{x_\tau^n}{\theta^n + x_\tau^n}. \quad (4.4)$$

Это пример системы с отрицательной обратной связью, так как увеличение (уменьшение) уровня артериального CO_2 приводит к увеличению (уменьшению) вентиляции, что в свою очередь приводит к уменьшению (увеличению) уровня артериального CO_2 .

В стационарном состоянии $dx/dt = 0$. Обозначим значения x и V в стационарном состоянии через x^* и V^* соответственно и положим $S^* = dV/dx|_{x^*}$. Из литературы находим следующие экспериментальные значения этих параметров в стационарном состоянии:

$$\begin{aligned} \lambda &= 6 \text{ мм рт. ст./мин}, & x^* &= 40 \text{ мм рт. ст.}, \\ V_m &= 80 \text{ л/мин}, & V^* &= 7 \text{ л/мин}, \\ \tau &= 0,25 \text{ мин}, & S^* &= 4 \text{ л/мин}. \end{aligned} \quad (4.5)$$

В математическом приложении мы показываем, как может быть определена устойчивость стационарного состояния в дифференциальном уравнении с временной задержкой. Из представленного анализа следует приближенная оценка, согласно которой стационарное состояние будет устойчивым при условии, что

$$S^* < \pi V^* / 2\lambda\tau. \quad (4.6)$$

Анализ также показывает, что как только стационарное состояние становится неустойчивым, при значениях параметров (4.5) возникают колебания $p\text{CO}_2$ (и, следовательно, вентиляции) с периодом, примерно равным 4τ (см. рис. 4.9с).

Уравнение (4.6) предсказывает, что стационарный уровень $p\text{CO}_2$ и x^* может дестабилизироваться следующим образом: (1) если крутизна S^* функции регуляции CO_2 в стационарном состоянии, временная задержка τ или скорость продукции CO_2 во всем организме (λ) значительно увеличиваются, стационарное состояние становится неустойчивым; если стационарная вентиляция V^* достаточно сильно уменьшается, это также может вызвать дестабилизацию стационарного состояния, что приводит к колебаниям с периодом, примерно равным 4τ . Этот тип перехода от устойчивого стационарного состояния к колебательному состоянию называется *бифуркацией Хопфа* и будет более подробно обсуждаться в гл. 5.

Эти наблюдения представляют интерес при рассмотрении типа дыхания, известного под названием дыхания Чейна—Стокса (см. рис. 4.9с), при котором происходит регулярное увеличение и уменьшение вентиляции. *Дыхание Чейна—Стокса* часто возникает в патологических условиях при перегрузке сердца (связанной

с увеличением времени циркуляции крови от легких к хемочувствительным центрам в стволе мозга, регулирующим вентиляцию), у тучных людей (увеличенное τ) и наблюдалось также после повреждения нейронов ствола мозга (связано с повышенной чувствительностью вентиляции к CO_2 , т. е. с увеличением S^*). Дыхание

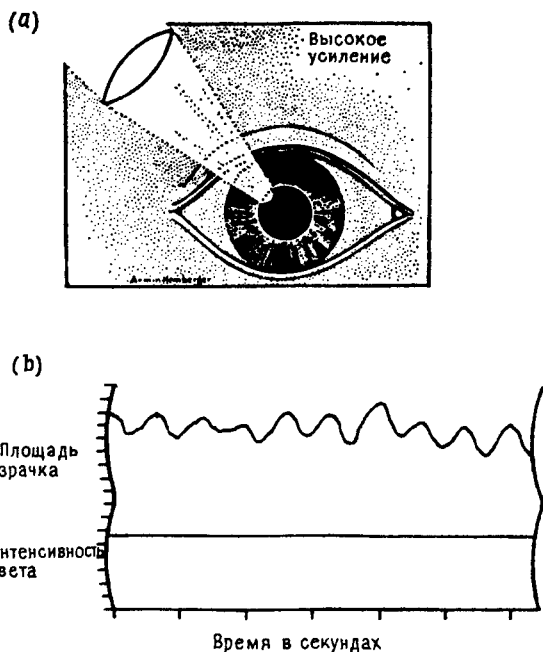


Рис. 4.10. (а) Иллюстрация метода, используемого для инициации колебаний диаметра зрачка. Так как свет фокусируется на границе радужной оболочки и зрачка, небольшие движения радужной оболочки приводят к большим изменениям в интенсивности света. (б) Пример спонтанных колебаний площади зрачка, полученных с помощью устройства, показанного на рис. (а) при постоянной интенсивности света. По данным Stark (1968).

Чейна—Стокса вызывалось у нормальных собак искусственным удлинением артерий, что приводило к увеличению времени циркуляции.

У здоровых людей дыхание Чейна—Стокса возникает на большой высоте, особенно во время сна. Это явление служит причиной часто наблюдаемой неспособности к здоровому сну во время первых нескольких ночей после восхождения на большую высоту. Считается, что при таких обстоятельствах имеют существенное значение как концентрация O_2 , так и концентрация CO_2 в крови. Низкое содержание O_2 в крови стимулирует гипервентиляцию, что приводит к понижению CO_2 до нижней асимптоты кривой

чувствительности к CO_2 . Вентиляция затем резко падает или вообще прекращается, пока либо увеличение CO_2 , либо уменьшение O_2 не приведет к ее возобновлению.

Другой пример отрицательной обратной связи дают исследования системы регуляции сокращений зрачка. Небольшое пятно света направляется на край зрачка и стабилизируется таким образом, что оно всегда попадает на одно и то же место глаза (рис. 4.10а). В ответ на воздействие пятнышком света зрачок сокращается. Поскольку свет больше не проникает в глаз, зрачок рефлекторно расширяется. Теперь свет снова попадает в глаз, что приводит к сокращению зрачка. Вследствие наличия временных задержек в проведении нервного импульса и нелинейности петли обратной связи в системе возникают спонтанные колебания, которые могут принимать регулярный волновой характер, как показано на рис. 4.10б.

Другие примеры, в которых системы регулирования обратной связью с временными задержками анализируются для выяснения механизмов периодических физиологических ритмов, могут быть найдены в гематологии, регулировании двигательной активности, психиатрии и в регулировании кровяного давления.

4.6. Колебания в системах с комбинированными обратными связями и временными задержками

Системы с положительной обратной связью — это такие системы, в которых отклонения от стационарного состояния стремятся возрасти до некоторого значения. Несмотря на то, что таким отклонением не придается сколько-нибудь существенного значения в функционировании биологических систем из-за их предполагаемой неустойчивости, часто встречаются ситуации, при которых биологическая обратная связь представляет собой комбинацию положительной и отрицательной обратной связи. Такой тип обратной связи называется комбинированной обратной связью.

В качестве примера системы с комбинированной обратной связью, в которой временные задержки играют важную роль, рассмотрим простую модель регуляции образования белых клеток крови. Принято считать, что существует самоподдерживающаяся полипотентная популяция стволовых клеток, способная продуцировать резервные стволовые клетки для эритроцитарной (красные клетки), миелоидной (белые клетки) и мегакариоцитарной (пластинки) клеточных линий. По мере созревания миелоидных стволовых клеток они приобретают морфологические характеристики, позволяющие идентифицировать их как пролиферирующие предшественники миелоидных клеток. В процессе дальнейшего созревания пролиферативная активность этих клеток прекращается, клетки входят в фазу зрелости и их ядра выталкиваются. Зрелые

нейтрофилы (один из типов белых клеток крови, возникающих из миелоидных стволовых клеток) высвобождаются из костного мозга в кровь, где они быстро разрушаются случайным образом (время полужизни этих клеток у человека 7 часов). Общее время, необходимое для созревания и высвобождения распознаваемой миелоидной клетки-предшественника составляет у человека примерно 6 дней.

Гормональное регулирование происходит на уровне между циркулирующей нейтрофильной массой и миелоидными стволовыми клетками. Уменьшение числа циркулирующих нейтрофилов приводит к образованию и высвобождению гормона гранулопоэтина (ГП). ГП затем действует на популяцию миелоидных стволовых клеток, увеличивая их пролиферативную активность и, в конце концов, увеличивая поток клеток в популяцию распознаваемых предшественников миелоцитов.

Пусть x — плотность циркулирующих нейтрофилов (в клетках на кг веса тела), а γ — скорость случайного распада нейтрофилов (час^{-1}), v — приток новых нейтрофилов в кровь, измеряемый в клетках/кг/час, F (клетки/кг/час) — приток резервных миелоидных клеток-предшественников в популяцию распознаваемых предшественников миелоцитов и A — коэффициент усиления потока в данную популяцию (см. рис. 4.11а). Тогда, исходя из вышеприведенного описания системы образования нейтрофилов, имеем

$$\frac{dx}{dt} = -\gamma x + v(x_\tau), \quad (4.7)$$

где $x_\tau = x(t - \tau)$ и $v(x_\tau) = AF(x_\tau)$ — текущий приток клеток в кровь, возникающий в ответ на запрос, создавшийся в некоторый момент времени τ в прошлом.

В широком диапазоне изменений уровня циркулирующих нейтрофилов скорость образования нейтрофилов v падает с увеличением их плотности. Однако благодаря действию различных факторов можно ожидать, что при очень низких уровнях нейтрофилов скорость их образования будет падать, приближаясь к нулю. Таким образом, для v мы выбираем унимодальную функцию (см. рис. 4.11b)

$$v(x_\tau) = \beta x_\tau \frac{\theta^n}{\theta^n + x_\tau^n}, \quad (4.8)$$

где τ , θ и n — параметры.

Объединяя уравнения (4.7) и (4.8), получаем

$$\frac{dx}{dt} = -\gamma x + \beta x_\tau \frac{\theta^n}{\theta^n + x_\tau^n}, \quad (4.8)$$

нелинейное дифференциальное уравнение с временной задержкой, описывающее динамику изменения числа циркулирующих ней-

трофилов. Отметим, что в отличие от системы регулирования дыхания в предыдущем примере скорость распада клеток теперь фиксируется, но скорость их образования регулируется обратной связью.

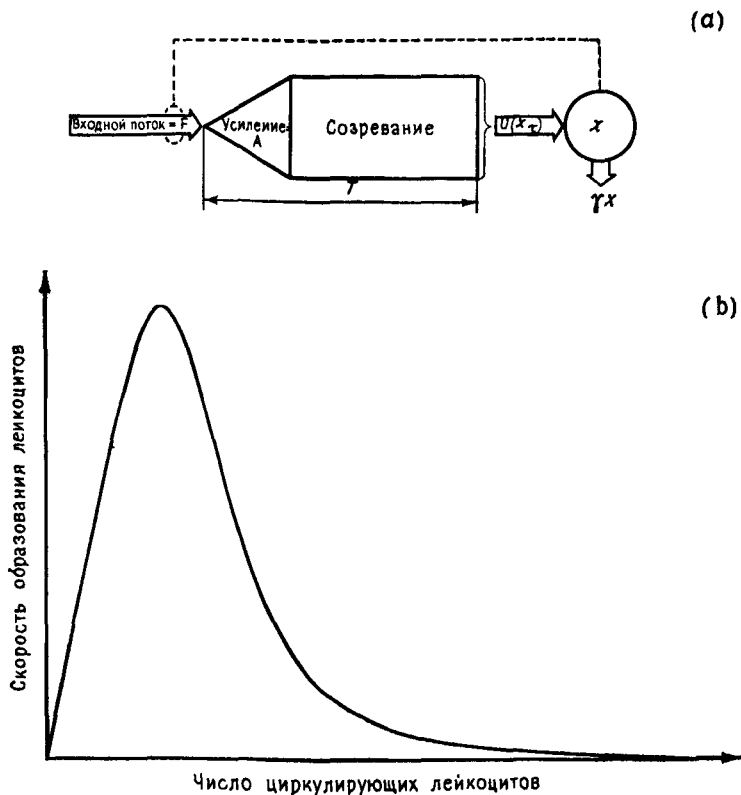


Рис. 4.11. (a) Схема регуляции образования кровяных клеток. Уровни клеток, циркулирующих в крови, контролируют входной поток с помощью обратной связи. (b) Схематическое изображение зависимости скорости образования белых кровяных клеток от количества этих клеток, циркулирующих в крови. Это пример комбинированных обратных связей, которые могут приводить к хаотической динамике.

Кроме того, вместо единственного стационарного состояния уравнение для скорости образования нейтрофилов может иметь два стационарных состояния, $x^* = 0$ и второе состояние

$$x_0^* = \theta [(\beta - \gamma)/\gamma]^{1/n}, \text{ если } \beta > \gamma. \quad (4.10)$$

Как и в предыдущем примере, можно определить устойчивость стационарных состояний. Когда $\beta < \gamma$ и $x^* = 0$ — единственное

стационарное состояние, оно всегда устойчиво, как и следует ожидать в ситуации, когда максимальная скорость притока клеток меньше скорости разрушения нейтрофилов. В случае когда $\beta > \gamma$ и имеются два стационарных состояния, состояние $x^* = 0$ всегда неустойчиво, в то время как второе стационарное состояние, задаваемое уравнением (4.10), может быть либо устойчивым, либо неустойчивым в зависимости от значений параметров γ , β , n и τ . Условие устойчивости второго стационарного состояния имеет сложный вид, и мы не приводим его здесь (см. математическое приложение). Достаточно сказать, что увеличение β , n и/или τ может привести к дестабилизации стационарного состояния, и в том случае, когда это происходит, число циркулирующих нейтрофилов колеблется с периодом, значение которого лежит в интервале от 2τ до 4τ . Изменения скорости случайного разрушения нейтрофилов имеют более сложный характер, так как оказывается, что неустойчивость может возникать либо при увеличении, либо при уменьшении γ , в зависимости от значений других параметров. Такой анализ, однако, далек от выявления всей возможной динамики, которая может возникать в уравнении (4.9). Для того чтобы исследовать более сложную динамику, мы должны отказаться от имеющихся аналитических методов в пользу численного интегрирования.

Для здоровых людей получены следующие оценки значений параметров: $\gamma = 0,1/\text{сутки}$, $\beta = 0,2/\text{сутки}$, $n = 10$ и $\tau = 6$ суток. При таких значениях параметров анализ устойчивости предсказывает, что число нейтрофилов в стационарном состоянии не должно оставаться постоянным. Действительно, численное интегрирование уравнения (4.9) при этих значениях показывает наличие мягко возникающих колебаний числа нейтрофилов с периодом около 20 суток. На рис. 1.8b показаны результаты такого же численного интегрирования при увеличении τ до 20 суток. Отметим чрезвычайную нерегулярность решения полностью детерминированного уравнения (4.9). Эта простая модель, представленная уравнением (4.9), еще раз демонстрирует возможность существования хаоса в детерминированной, непрерывной во времени системе. В данном случае уровни циркулирующих нейтрофилов случайны просто вследствие уравнений, описывающих их собственную эволюцию. Как обсуждалось в гл. 1, рассматриваемые здесь динамические свойства обнаруживают по крайней мере качественное сходство с данными, полученными при определении числа белых кровяных клеток у пациента с хронической миелоидной лейкемией (ХМЛ). Некоторые исследователи полагают, что ХМЛ обычно сопровождается увеличением переходного времени τ между фазами созревания клеток и, таким образом, оказывается возможной связь между теоретической моделью и предложенными механизмами заболевания.

В качестве еще одного примера генерации периодического и аperiodического поведения в системах с временной задержкой и комбинированной обратной связью рассмотрим процесс *рекуррентного угнетения*, который был описан почти для всех типов нервной ткани у разных видов от низших беспозвоночных до человека. Этот процесс характеризуется тем, что пресинаптические клетки доставляют возбуждение к постсинаптическим клеткам. Постсинаптические клетки затем генерируют потенциалы действия, один из эффектов которых заключается в активации угнетающих промежуточных нейронов через коллатерали аксонов



Рис. 4.12. Схема сети с рекуррентным угнетением.

постсинаптических клеток. Эти промежуточные нейроны, в свою очередь, передают угнетающее воздействие обратно к постсинаптическим клеткам, от которых они получили первоначальную активацию.

В исследовании, специально направленном на выяснение динамических свойств рекуррентной угнетающей цепи в гиппокампе, рассматривался комплекс, состоящий из пирамидальных клеток поля САЗ, мшистого волокна и корзинчатых клеток (рис. 4.12). В этой модели, сформулированной в рамках модели (4.2), $x(t)$ характеризует частоту разряда популяции пирамидальных клеток поля САЗ. «Образование» λ переменной x целиком обусловлено возбуждающей активностью популяции мшистых волокон. Однако распад x определяется двумя различными процессами: (1) естественным угасанием активности, которое происходит из-за электролитических свойств мембраны пирамидальных клеток САЗ, и (2) нелинейным типом обратной связи, аналогичным тому, который был использован для описания образования нейтрофилов (уравнение (4.8)). Такая связь обусловлена существованием рекуррентного угнетающего пути, образованного корзинчатыми клетками. Кроме того, в генерации рекуррентного угнетения имеется временная задержка, обусловленная временем проведения импульсов и синаптическими задержками в петле обратной связи.

Комплекс, состоящий из пирамидальных клеток поля САЗ, мшистого волокна и корзинчатых клеток, хорошо изучен, и соответствующие параметры этой системы можно легко оценить. Более

того, известно, что ингибирующим нейротрансмиттером между корзинчатыми клетками и пирамидальными клетками поля СА3 является гамма-аминобутировая кислота (GABA) и что пенициллин связывается практически необратимо с рецепторами GABA на мембране пирамидальных клеток поля СА3. Таким образом,

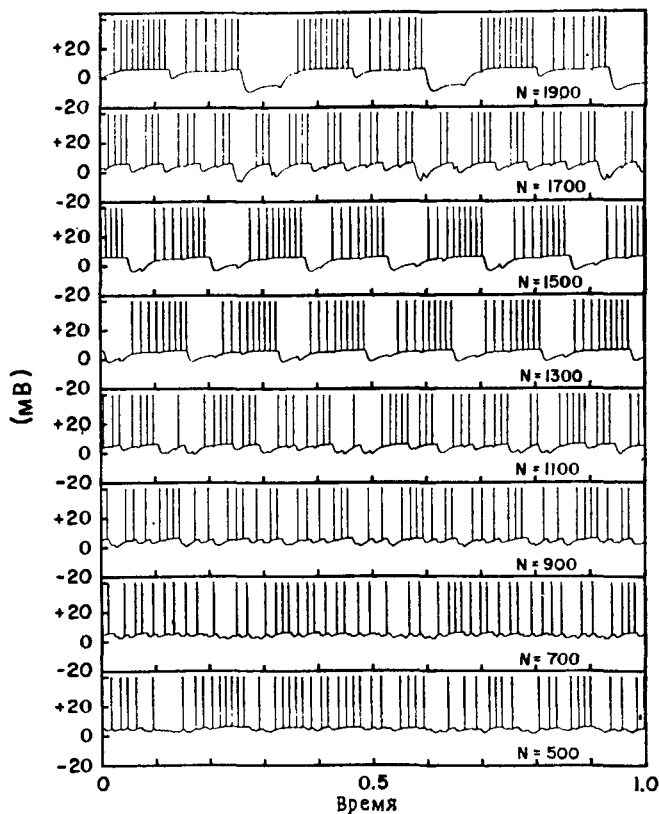


Рис. 4.13. Результат численного моделирования сети, представленной на рис. 4.12. N — мера плотности рецепторов. С уменьшением плотности ритм меняется от регулярных всплесков с различными периодами до постоянных, но нерегулярных разрядов. По данным Maskey and an der Heiden (1984).

пенициллин может быть использован для титрования числа доступных рецепторов GABA в популяции постсинаптических клеток, и поэтому естественно было бы изучить поведение модели этой системы по мере уменьшения плотности рецепторов GABA, соответствующего увеличению уровня пенициллина. На рис. 4.13 показано поведение этой простой модели рекуррентного угнетения как функции числа рецепторов GABA. По мере уменьшения плот-

ности рецепторов, соответствующего введению пенициллина, наблюдается прогрессивный сдвиг клеточной активности от регулярных всплесков активности с различными периодами до установившегося поведения, характеризующегося устойчивыми, но нерегулярными разрядами при малом числе рецепторов.

Хаотическое поведение решений дифференциальных уравнений с временной задержкой и комбинированной обратной связью наблюдалось при моделировании различных явлений в физиологических и экологических системах. Несмотря на явную концептуальную простоту и физиологическую важность систем с обратной связью, содержащих временные задержки, математический анализ таких систем чрезвычайно труден. Один из перспективных подходов основан на представлении нелинейностей в уравнениях в виде кусочно-линейных функций. В таких случаях становится возможным прямое интегрирование уравнений при некоторых начальных условиях. Этот метод был применен к системам с комбинированной обратной связью, и оказалось возможным продемонстрировать целую иерархию бифуркационных переходов между периодическими решениями, а также между хаотическими непериодическими решениями при изменении величин параметров. Во многих других исследованиях были использованы кусочно-постоянные нелинейности или другие типы нелинейностей в дифференциальных уравнениях с временной задержкой для выяснения свойств их решений.

4.7. Заключение

Было использовано много различных подходов к математическому моделированию физиологических ритмов. С помощью моделей пейсмекеров делается попытка качественно объяснить ионные токи, лежащие в основе пейсмекерной активности. Поскольку существует много типов каналов, интерпретация экспериментов и формулирование математических моделей является сложной процедурой. В работах, появившихся в последнее время, было показано, что незначительные изменения параметров в математических моделях пейсмекеров могут приводить к хаосу. Были предложены механизмы, связанные с взаимным и последовательным ингибированием для объяснения генерации ритмов двигательной активности генераторами центрального типа. Наконец, как отрицательная обратная связь, так и комбинированная обратная связь в системах с временными задержками могут приводить к колебаниям, а комбинированная обратная связь может также давать хаотическую динамику.

Примечания и литература, глава 4

4.1. Пейсмекерные колебания

Работа, имеющая решающее значение для выяснения природы процесса возбуждения в классической возбудимой ткани, гигантском аксоне кальмара, была выполнена Ходжкином и Хаксли (Hodgkin and Huxley (1952)). Позднее Хаксли расширил эти исследования, изучив влияние растворов с низким содержанием кальция. Многие авторы использовали этот подход для характеристики других возбудимых тканей. McAllister, Noble and Tsien (1975) изучали потенциалы действия в сердце, но некоторые их результаты недавно были пересмотрены (Noble (1983, 1984); Di Francesco (1984); Di Francesco and Noble (1985)). Нерегулярная динамика пейсмекерной активности наблюдалась экспериментально в ряде нейронных систем (Chalazontis and Boisson (1978)), в β -клетках поджелудочной железы (Lebrun and Atwater (1985)), и после воздействия биологически активных веществ на пейсмекерные клетки моллюска (Holden, Winlow and Haydon (1982)). Математические модели пейсмекерных колебаний в нейронах (Chay (1984), β -клетках поджелудочной железы (Chay and Rinzel (1985)) и в клетках слизевика (Martiel and Goldbeter (1985)) также обнаруживают хаос. По-видимому, единого общего механизма пейсмекерных колебаний не существует (Berridge and Rapp (1979); Noble (1983)).

4.2. Генераторы центрального типа

Исследование генераторов центрального типа (ГЦТ) началось еще в начале этого века, когда Brown (1914) продемонстрировал наличие двигательной активности у кошек, у которых была устранена афферентная обратная связь. Однако четкого теоретического объяснения механизмов ГЦТ пока еще нет, и некоторые исследователи выражают скептическое отношение к роли теории (M. I. Cohen (1979)). Мы не пытаемся дать здесь полный обзор работ по ритмогенезу в различных системах, но отсылаем читателя к блестящему сборнику статей под ред. A. N. Cohen, Rossignol and Grilner (1988).

4.3. Взаимное ингибирование

Концептуальные и математические модели, основанные на взаимном ингибировании, были предложены в различных работах (T. G. Brown (1914); Burns and Salmoiraghi (1960); Salmoiraghi and Burns (1960); Harmon (1964); Perkel and Mulloney (1974)). Колебания в системах с взаимным ингибированием продемонстрировали Selverston, Miller and Wadepuhl (1983) и Satterlie (1985). Взаимное ингибирование не обязательно приводит к колебаниям,

но может порождать ситуацию, когда тот или другой из двух нейронов остается активным. Hopfield (1984) предположил, что такой нейронный переключатель может играть определенную роль в процессах памяти.

4.4. Последовательное деингибирование

Первое обсуждение последовательного деингибирования содержится в работах Szekely (1965) и Kling and Szekely (1968). Обсуждение и анализ таких систем с использованием булевой алгебры можно найти в статьях Glass and Young (1979) и Thomas (1979). Дифференциальные уравнения, моделирующие последовательное деингибирование и другие сложные взаимодействия систем, приводятся в работах Glass and Pasternack (1978a, b).

Обзоры по механизмам дыхательного ритмогенеза содержатся в работах M. I. Cohen (1974, 1979), Richter and Ballantyne (1983), Euler (1986) и Feldman (1986). Из них можно заключить, что дыхательный ритм, генерируемый нейронной сетью, имеет сложную природу и связан с несколькими различными типами взаимодействующих клеток. Предположение о том, что системы последовательного деингибирования могут лежать в основе дыхательного ритмогенеза, высказано в работе Petrillo and Glass (1984).

4.5. Системы с отрицательной обратной связью

Хорошо известно, что системы с отрицательной обратной связью способны давать колебания, когда временные задержки и или коэффициенты связи велики (Grodins (1963); Milhorn (1966); Stark (1968)). Однако многие исследования устойчивости таких систем используют линейные методы и, таким образом, имеют ограниченное применение для анализа нелинейных колебаний, которые могут наблюдаться вне линейной области уравнений. Модель дыхания Чейна—Стокса, которую мы рассматривали, можно найти в работах Mackey and Glass (1977) и Glass and Mackey (1979a); там подробно описаны способы оценки значений параметров. Другие, более сложные математические модели были разработаны для объяснения изменений в концентрации O_2 и CO_2 , но детальный теоретический анализ устойчивости в этих случаях обычно невозможен (Longobardo, Cherniack and Fishman (1966); Milhorn (1966); Khoo et al. (1982)). С медицинской точки зрения дыхание Чейна—Стокса может быть связано с неврологическими нарушениями или болезнями сердца (Dowell et al. (1971). (Lambersten (1974)). Дыхание Чейна—Стокса создавалось у собак путем искусственного увеличения задержки кровообращения после оксигенации крови (Guyton, Crowell and Moore (1956)). Обсуждения дыхания Чейна—Стокса, возникающего на большой высоте, про-

водится в работе Waggener et al. (1984). Недавний обзор Pack and Millman (1986) по регулированию дыхания у пожилых людей содержит обширную литературу.

Колебательная неустойчивость в системах с отрицательной обратной связью имеет отношение к возникновению колебаний во многих других системах физиологического регулирования (Grodins (1963); Milhorn (1966)). Другие интересные примеры были получены при изучении динамики зрачкового рефлекса (Stark (1968, 1984)), периодической аутоиммунной гемолитической анемии (Mackey (1979b)), периодической кататонической шизофрении (Cronin-Skanlon (1974)), рефлекса растяжения (Lippold (1970)), тремора (Merton, Morton and Rashbass (1967)) и кровяного давления (Sagawa, Carrier and Guyton (1962); Hosomi and Hayashida (1984)). Множественная отрицательная обратная связь с задержкой может порождать сложные ритмы (Glass, Beuter and Larocque (1988)).

4.6. Колебания в системах с комбинированными обратными связями и временными задержками

Рассмотренная здесь модель регуляции образования белых кровяных клеток предложена Mackey and Glass (1977) и Glass and Mackey (1979a). Общее обсуждение схемы построения системы гемопоэза можно найти у Wintrobe (1976), Mackey (1979a) и Quisenberry and Levitt (1979). Данные Wazewska-Czyzewska (1984) свидетельствуют о том, что при очень низких уровнях нейтрофилов скорость их продукции падает, приближаясь к нулю. Данные, указывающие на увеличение времени созревания клеток при хронической миелогенной лейкемии, содержатся в работах Killman et al. (1963), Ogawa et al. (1970), M. L. Greenberg et al. (1972) и Gavosto (1974).

Ряд исследователей разработали модели различной сложности для описания динамики рекуррентного ингибирования (Mates and Horowitz (1976); Kaczmarek and Babloyantz (1977); Traub and Wong (1981); Knowles et al. (1985)). Рассмотренная здесь модель предложена Mackey and an der Heiden (1984).

Другие исследователи изучали хаотическое поведение решений дифференциальных уравнений с временной задержкой в моделях с комбинированной обратной связью, описывающих регуляцию эритропоэза (Wazewska-Czyzewska and Lasota (1976); Lasota (1977)); в системах общего физиологического регулирования (an der Heiden (1979)); в модели динамики действия дофамина (King, Barchas and Huberman (1984)); в других моделях рекуррентного ингибирования (an der Heiden, Mackey and Walther (1981)) и в экологии (J. F. Perez, Malta and Coutinho (1978); May (1980)). Метод замены нелинейностей кусочно-постоянными, кусочно-линейными или другими специальными функциями использовался в работах

Glass and Mackey (1979a), Peters (1980), an der Heiden and Mackey (1982), Saupe (1982), an der Heiden (1985) и Walther (1985). Указанный метод позволил этим исследователям доказать некоторые очень интересные свойства решений уравнений. Экспериментальное исследование механизма комбинированной обратной связи в зрачковом рефлексе описано в работе Longtin and Milton (1988).

Интересный побочный результат исследований заключается в том, что уравнения, первоначально предложенные нами для моделирования образования белых кровяных клеток, были широко использованы математиками и физиками для проверки алгоритмов вычисления размерности и числа Ляпунова (см. разд. 3.4) по временным последовательностям (Farmer (1982); Grassberger and Procaccia (1983); Wolf et al. (1985); Le Berre et al. (1987); Kostelich and Swinney (1987)).

Инициация и прекращение биологических ритмов

Переходы между колебательными и неколебательными состояниями обычны для физиологических систем. В этой главе мы обсуждаем экспериментально наблюдаемые переходы между колебательным и неколебательным динамическим поведением и предлагаем гипотезы для объяснения таких переходов. В разд. 5.1 мы показываем, что текущий ритм может постоянно присутствовать, но при этом его регистрируемые проявления могут иметь прерывистый характер. Два различных пути перехода от колебательных к неколебательным состояниям, известных в теории бифуркаций как мягкое и жесткое возбуждение, обсуждаются соответственно в разд. 5.2 и 5.3. В случае жесткого возбуждения для данного набора параметров могут быть два устойчивых динамических состояния — одно колебательное, а другое неколебательное. В этом случае возможна аннигиляция колебаний при действии одиночного стимула. Наблюдение такой аннигиляции в экспериментальных системах обсуждается в разд. 5.4.

5.1. Вовлечение в текущие колебания

Возможное объяснение инициации и прекращения биологических ритмов заключается в том, что основной ритм поддерживается непрерывно, но организм может входить в этот ритм или выходить из него путем изменения регулирующего параметра. Примером могут служить электронные часы, которые всегда идут, но их показания могут быть либо включены, либо выключены.

Низкоамплитудные колебания мембранного потенциала, иногда с накладывающимися на них потенциалами действия, наблюдались в различных системах. Важной физиологической системой, в которой обычно обнаруживается такое поведение, является кишечник. На рис. 5.1 показаны медленные колебания гладкой мышечной ткани. Потенциалы действия, заметные на некоторых медленных волнах, связаны с сокращениями гладкой мышцы (см. разд. 8.1).

Возможность существования низкоамплитудных колебаний, которые могут быть названы *медленными* или *подпороговыми колебаниями*, является одним из свойств, присущим пейсмекерным

колебаниям, и такие колебания наблюдались во многих исследованиях. Особенно поразительный пример дают численные исследования ионной модели пейсмерных колебаний в волокне Пуркинье (рис. 5.2). По мере возрастания приложенного гиперполяризующего тока возникает ряд различных ритмов, при которых

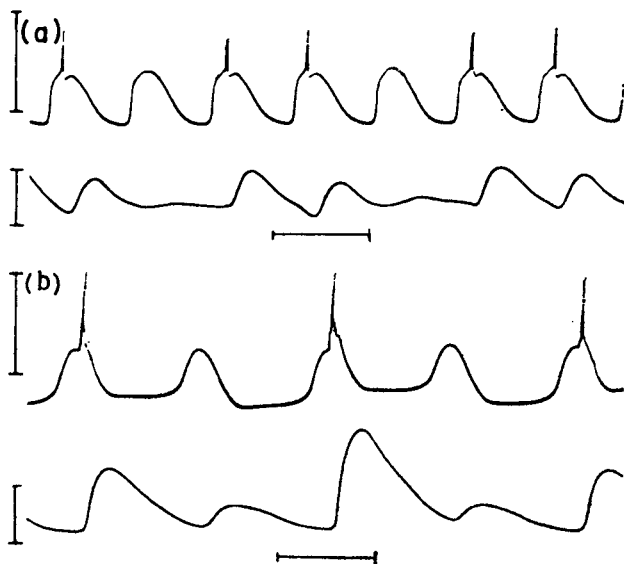


Рис. 5.1. Электрическая активность, записанная с помощью электрода давления (верхняя линия), и механическая активность (нижняя линия), записанная от сегмента тощей кишки кошки. Медленные волны, связанные с потенциалами действия, вызывают самые сильные сокращения. (а) Нормальная активность. (б) Тот же сегмент кишки через 40 мин после промывания раствором Тироде, содержащим 10% от количества Ca^{2+} , присутствующего в случае (а). Заметно уменьшение частоты и очевидное увеличение мембранного потенциала. Калибровка по времени 5 с; калибровка по потенциалу 0—5 мВ; калибровка по натяжению 0—3 гм; направление увеличения натяжения — снизу вверх. По Bortoff (1961).

могут наблюдаться низкоамплитудные и высокоамплитудные колебания. В этом случае появление потенциалов действия зависит от того, превышает ли колеблющийся мембранный потенциал некоторую пороговую величину. Если этот порог превышен, то происходит быстрая деполяризация.

Сходное явление, по крайней мере внешне, обнаруживается при изучении овуляции. Некоторые пациентки, у которых наблюдается *синдром неразрыва лютеинизированного фолликула*, имеют явно нормальный менструальный цикл (или текущее колебание), но ключевое событие разрыва фолликула и высвобождения яйцеклеток (или овуляция) не всегда имеет место. Эти примеры пока-

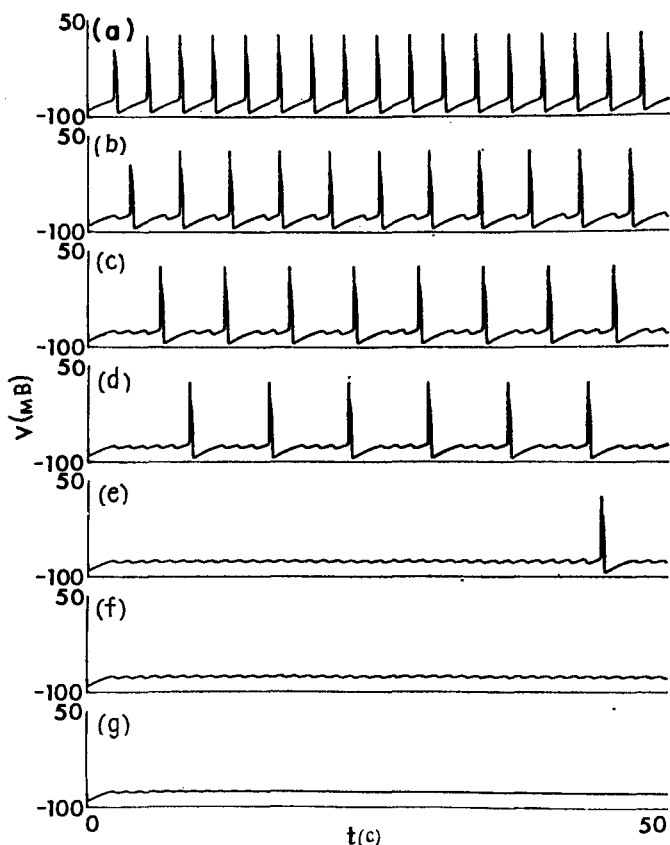


Рис. 5.2. Эффект постоянного гиперполяризующего тока в модели волокна Пуркинье, предложенной McAlister, Noble and Tsien (1975). Использовались следующие величины гиперполяризующего тока (в $\mu\text{A}/\text{cm}^2$): (a) 3,3, (b) 3,34, (c) 3,36, (d) 3,37, (e) 3,3785, (f) 3,3787, (g) 3,4. Наблюдаются: (a) — нормальные потенциалы действия, (b) — (e) — комбинации подпороговых и надпороговых колебаний, (f) — подпороговые колебания и (g) — состояние покоя. По данным Guevara (1987).

зывают, что в таких системах основной ритм может продолжаться даже в отсутствие событий, которые многими рассматриваются как ключевые или критические.

5.2. Мягкое возбуждение

Для математика естественным способом включения и выключения колебаний является использование зависящей от параметров динамической системы. При некоторых значениях параметров

колебания существуют, тогда как при других значениях их нет. Простейший случай изображен схематически на рис. 5.3. При значениях параметра $c < 0$ существует единственное стационарное состояние, которое является устойчивым и глобально притягиваю-

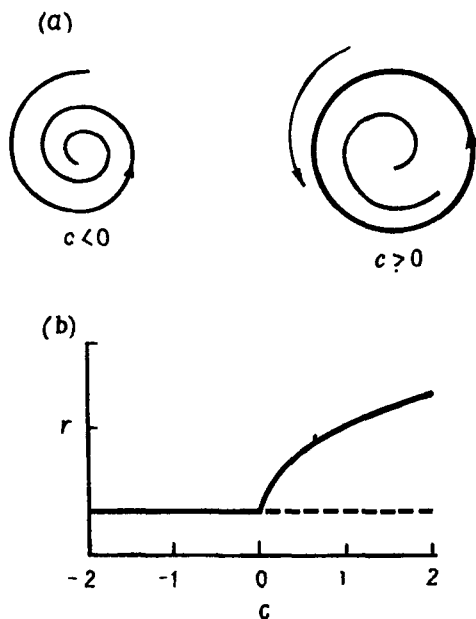


Рис. 5.3. Мягкое возбуждение (закритическая бифуркация Хопфа). (а) Представление в фазовой плоскости решения уравнения (5.1). При увеличении c возникают устойчивые автоколебания низкой амплитуды и конечной частоты. (б) Бифуркационная диаграмма мягкого возбуждения. Сплошная кривая представляет устойчивые решения, пунктирная кривая — неустойчивые решения.

щим. Однако при $c > 0$ стационарное состояние становится неустойчивым, и возникают устойчивые автоколебания. Конкретным примером системы дифференциальных уравнений, обнаруживающих такую бифуркацию, служат уравнения

$$\begin{aligned} \frac{dr}{dt} &= r(c - r^2), \\ \frac{d\varphi}{dt} &= 2\pi. \end{aligned} \quad (5.1)$$

Используя качественный анализ, кратко описанный в гл. 2, можно легко заметить, что при $c < 0$ существует единственное стационарное состояние, а при $c > 0$ существует неустойчивое стационарное состояние $r = 0$ и устойчивый предельный цикл

$r = c^{1/2}$. По мере увеличения c при переходе через 0 возникает предельный цикл, имеющий первоначально малую амплитуду и конечную частоту (рис. 5.3). Хотя такого рода бифуркация была известна Пуанкаре, принято называть ее *закритической бифуркацией Хопфа*, или *мягким* возбуждением.

Как уже обсуждалось в гл. 4, неустойчивость в системах с отрицательной и комбинированной обратной связью может возникать тогда, когда временные задержки и/или коэффициенты связи превышают некоторые критические значения. В точках неустойчивости наблюдаются закритические бифуркации Хопфа. Считают, что такая неустойчивость лежит в основе колебаний, наблюдающихся при дыхании Чейна—Стокса, некоторых типах мышечного

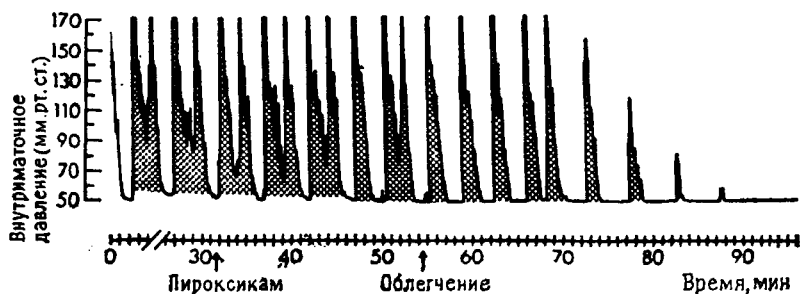


Рис. 5.4. Внутриматочное давление как функция времени у женщины с дисменореей. После введения противовоспалительного вещества нестероидной природы (пироксикам) волны давления уменьшились. По данным Schulman, Duvivier and Blattner (1983).

тремора, многих колебательных гематологических нарушениях и колебательном зрачковом рефлексе, вызываемом пятном света, попадающим на край зрачка. В этих случаях важным классом исследований, подсказываемых теорией, могли бы стать эксперименты по тщательному измерению амплитуды и частоты колебаний как функции интенсивности стимула в области перехода к устойчивым колебаниям. Эти данные можно было бы затем увязать с экспериментальными наблюдениями, используя соответствующие теоретические методы. К сожалению, такой процедуре не часто следовали при изучении физиологических колебаний. Поэтому многие из примеров, которые мы приводим, имеют только предположительный характер, поскольку необходимы более систематические экспериментальные исследования.

Интересный и необычный пример, в котором наблюдается закритическая бифуркация Хопфа, получен в исследованиях сократительных свойств матки при дисменорее (рис. 5.4). Известно, что менструация связана с сокращениями, напоминающими сокращения при родах, но имеются различия, касающиеся характера

боли. У некоторых пациенток с болезненным протеканием менструации и сокращениями большой амплитуды измерялось с помощью катетера внутриматочное давление на пике дискомфорта. Затем перорально вводилось противовоспалительное вещество нестероидной природы (пироксикам), и внутриматочное давление прослеживалось в течение следующего часа. У одной из пациенток, как показано на рис. 5.4, первоначально отмечавшиеся периодические (или, возможно, хаотические) сокращения большой амплитуды угасали, и это было сопряжено с уменьшением дискомфорта. Облегчение боли было получено у 69 % обследованных женщин. Уменьшение амплитуды, показанное на рис. 5.4, — это как раз то, что ожидается при закритической бифуркации Хопфа, когда регулирующий параметр проходит через свое критическое значение (например, как при уменьшении c на рис. 5.3). Однако предосторожность была бы здесь не лишней, так как дисменорея представляет собой сложное и малопонятное явление, которое, возможно, вызывается многими факторами. Кроме того, маточные сокращения большой амплитуды неоднозначно связаны с болью в матке. Таким образом, несмотря на существование возможности того, что наблюдаемый переход связан с бифуркацией Хопфа, ее роль в клинике остается спорной.

Мягкое возбуждение возникает в системах, отличающихся от систем с отрицательной и комбинированной обратной связью. Примером может служить последовательное деингибирование. Так как последовательное деингибирование было предложено в качестве основы ритмогенеза в дыхательной системе и двигательной активности, интересно изучить экспериментальные данные по инициации и прекращению респираторных и локомоторных ритмов, чтобы выявить наличие в них мягкого возбуждения при изменении параметров.

Полное понимание механизма возникновения и прекращения вентиляции в настоящее время еще не достигнуто. Однако протекание гипервентиляции по сценарию мягкого возбуждения кажется наиболее вероятным. На рис. 5.5 показана активность диафрагмального нерва после гипервентиляции у анестезированной парализованной кошки при применении искусственного дыхания. Постепенное парастание активности диафрагмального нерва, по видимому, соответствует мягкому возбуждению. Местное охлаждение вентральной поверхности спинного мозга или гипоксия вызывают гораздо более резкие переходы от активного дыхания к его отсутствию. На рис. 5.6 прослеживается активность диафрагмального нерва у анестезированной парализованной кошки с билатеральной ваготомией и синоаортальной денервацией, у которой были перевязаны общие сонные артерии. Там, где указано стрелкой, создавалась непроходимость обеих позвоночных артерий, что закрывало ток крови к дыхательным центрам в стволе мозга. Это

немедленно сопровождалось увеличением кровяного давления и небольшим увеличением амплитуды электрической активности диафрагмального нерва, после чего резко возникло апноэ (прекращение дыхания). В момент времени, указанный второй стрелкой

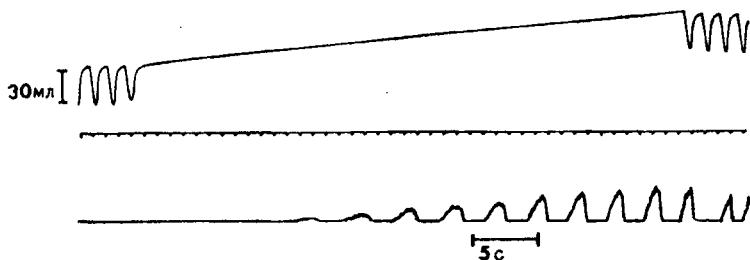


Рис. 5.5. Восстановление активности диафрагмального нерва после гипервентиляции у анестезированной парализованной кошки. Верхняя запись — легочный объем, нижняя запись — сглаженная нейрограмма диафрагмального нерва. Дрейф легочного объема при выключенном вентиляторе является артефактом. Записи предоставлены М. Bachoo and С. Polosa. Из работы Glass (1987).

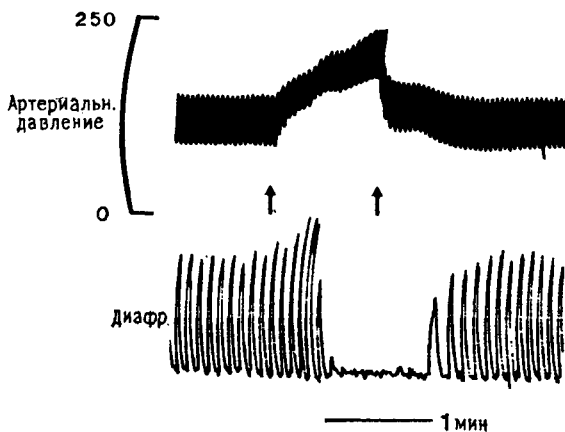


Рис. 5.6. Эффект окклюзии позвоночной артерии у анестезированной парализованной кошки с билатеральной ваготомией, у которой были перевязаны общие сонные артерии. Окклюзия поддерживалась в течение периода времени, указанного стрелками. Верхняя запись — системное артериальное давление (SAP); нижняя запись — сглаженная нейрограмма диафрагмального нерва. Записи предоставлены М. Bachoo and С. Polosa. Из работы Glass (1987).

(спустя примерно одну минуту), в позвоночных артериях восстанавливался нормальный кровоток путем устранения зажима, создающего окклюзию, и это приводило к быстрому возникновению активности диафрагмального нерва. Наши коллеги С. Polosa и М. Bachoo из университета McGill предположили, что резкое

прекращение дыхания в экспериментальной обстановке может служить моделью клинически наблюдаемой остановки дыхания, которая является вторичной по отношению к остановке сердца.

В качестве еще одного примера рассмотрим исследования регуляции двигательной активности. Обычно быстрое возникновение

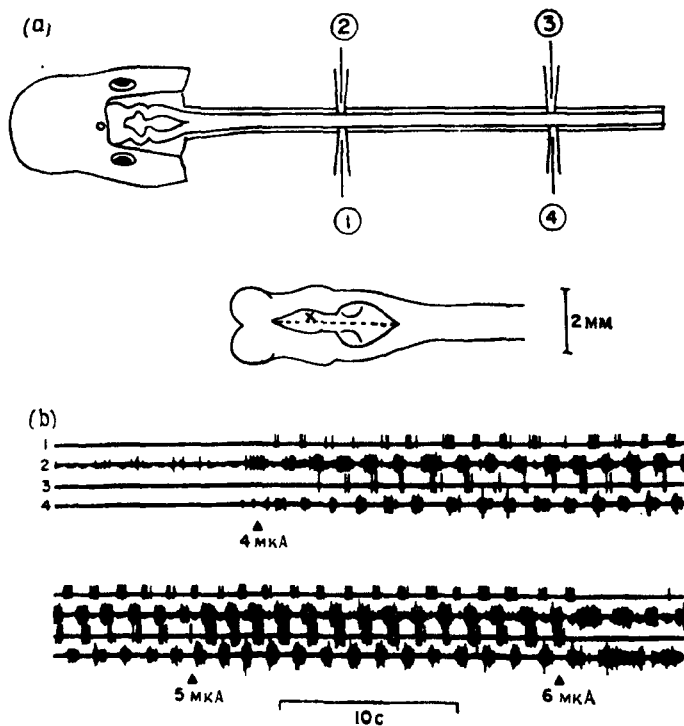


Рис. 5.7. (а) Спинная сторона (верхний рисунок) препарата *in vitro* ствола головного мозга/спинного мозга опаци. «Фиктивные» плавательные движения записывались от вентральных корешков с помощью электрода-присоски (1—4). Внизу показана в увеличенном виде область головного мозга (точка, отмеченная крестиками, на глубине около 100 мкм), в результате стимуляции которой были получены записи на рис. (б). (б) Непрерывная запись, показывающая моторную активность вентрального корешка, вызванную стимуляцией. Увеличение интенсивности тока приводит к усилению двигательной плавательной активности. Из работы McClelland and Grillner (1984).

и прекращение двигательной активности для большинства подвижных животных является необходимым условием выживания. Неясно, как воспроизвести на экспериментальных препаратах волевые акты, связанные с локомоцией. Однако в исследованиях на опацих (рыбах сем. *Lampridae*) было обнаружено, что как электрическая стимуляция, так и прямое воздействие фармаколо-

гических веществ могут быть эффективными в индуцировании локомоции (или фиктивной локомоции). В качестве примера рассмотрим индукцию фиктивной локомоции у опак электрической стимуляцией (длительность импульсов 1 мс, частота 20 Гц) ствола мозга (рис. 5.7). Ток силой 3 мкА был недостаточен для того, чтобы вызвать локомоцию, но при силе тока 4 мкА вызывалась ритмическая активность в вентральных двигательных корешках. При этом пороговом значении тока разряды начинались немедленно или несколько секунд спустя, и первый разряд мог возникать на любой стороне. Разрядная активность регулировалась величиной стимула.

Однако эта информация по регуляции дыхания и локомоции недостаточна для характеристики бифуркаций, лежащих в основе перехода от покоя к ритмической активности. Необходимо тщательно исследовать динамику как при увеличении, так и при уменьшении регулирующих параметров. Одинаковы ли различны пороги возникновения и прекращения ритмической активности при изменении интенсивности стимуляции в сторону увеличения и в сторону уменьшения? При мягком возбуждении нет гистерезиса, и измеряемый порог будет иметь одну и ту же величину как при увеличении, так и при уменьшении регулирующих параметров. В другом случае, при наличии гистерезиса, возможен иной механизм.

5.3. Жесткое возбуждение

По сценарию мягкого возбуждения при увеличении параметра возникает устойчивый предельный цикл, который первоначально имеет низкую амплитуду. По другому сценарию по мере увеличения параметра внезапно возникают устойчивые колебания большой амплитуды. Один из возможных способов их возникновения называется *докритической бифуркацией Хопфа* или *жестким возбуждением*. Приведем конкретный математический пример, а затем несколько физиологических примеров.

Рассмотрим систему дифференциальных уравнений

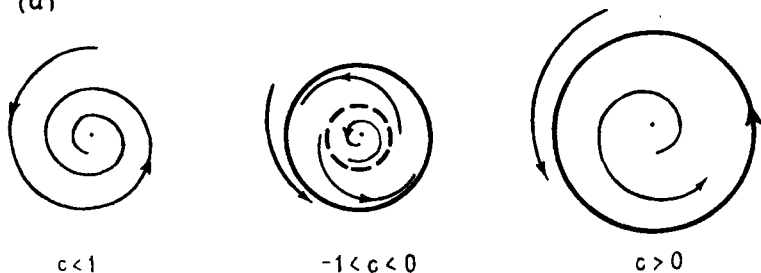
$$\begin{aligned}\frac{dr}{dt} &= r(c + 2r^2 - r^4), \\ \frac{d\varphi}{dt} &= 2\pi.\end{aligned}\tag{5.2}$$

Фазовый портрет этой системы схематически показан на рис. 5.8а. Полагая $dr/dt = 0$, легко показать, что решением уравнения (5.2) являются $r = 0$ и $r^2 = 1 \pm (1 + c)^{1/2}$. Вещественные неотрицательные решения показаны на рис. 5.8б. Используя качественный анализ, описанный в общих чертах в гл. 2, находим, что ветвь $r = 0$ устойчива при $c < 0$ и неустойчива при $c > 0$. При $c > -1$, $r = [1 + (1 + c)^{1/2}]^{1/2}$ есть устойчивый предельный цикл. При

$-1 < c < 0$, $r = [1 - (1 + c)^{1/2}]^{1/2}$ есть неустойчивый предельный цикл.

Рассмотрим теперь, что произойдет при движении по параметру c , начиная с отрицательных значений. Первоначально имеется единственное устойчивое стационарное состояние $r=0$ (колебаний нет). При $c > -1$ существует также устойчивый

(a)



(b)

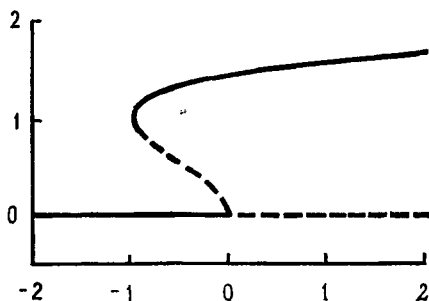


Рис. 5.8. Жесткое возбуждение (докритическая бифуркация Хопфа). (a) При увеличении c в уравнении (5.2) скачком возникают устойчивые автоколебания конечной амплитуды и частоты. Для промежуточных значений c существуют два типа устойчивого поведения — устойчивое стационарное состояние и устойчивый предельный цикл (c фиксировано). (b) Бифуркационная диаграмма жесткого возбуждения. Сплошная кривая — устойчивые решения, пунктирные кривые — неустойчивые решения.

предельный цикл, но система не покидает устойчивого стационарного состояния. Однако по мере того, как c продолжает увеличиваться до $c > 0$, стационарное состояние $r=0$ становится неустойчивым и происходит резкий скачок к устойчивому предельному циклу. Таким образом, при прохождении параметра через критическое значение возникают колебания большой амплитуды. Если теперь уменьшать c , колебания большой амплитуды сохранятся до тех пор, пока c не станет меньше -1 , и затем внезапно

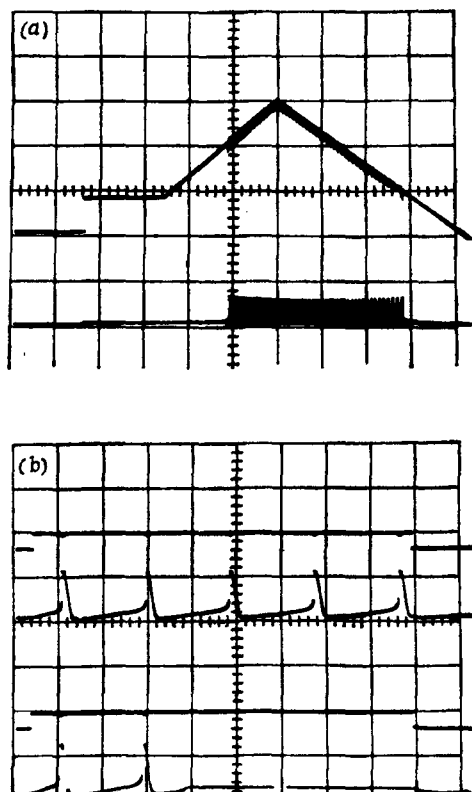


Рис. 5.9. Активация и прекращение периодической активности пространственно фиксированных аксонов кальмара, омываемых искусственной морской водой с низким содержанием кальция. (а) Непрерывное увеличение и уменьшение тока, прикладываемого к аксону (верхняя запись), приводит к разряду аксона (нижняя запись), но интенсивности тока, необходимые для включения и выключения разрядной активности, различны — обнаруживается гистерезисный эффект. Калибровка: ток, 1 мкА/деление; мембранный потенциал, 100 мВ/деление; время, 50 мс/деление. (б) Аннигиляция повторных разрядов в аксоне. Стимуляция аксона ступенькой тока явно сверхпороговой величины приводит к повторным разрядам (верхняя половина рисунка). В нижней половине рисунка повторный разряд снова вызывается ступенькой тока, но теперь он уничтожается коротким деполяризующим возмущением. Калибровка: ток, 2 мкА/деление; мембранный потенциал, 100 мВ/деление; время, 2 мс/деление. Из работы Guttman, Lewis and Rinzel (1980).

исчезнут (без постепенного уменьшения амплитуды до нуля). Таким образом, при $-1 < c < 0$ могут существовать два различных типа движений. Тот тип, который мы наблюдали, зависит от предыстории стимуляции (гистерезисный эффект). Этот простой

пример показывает, что для того, чтобы различить качественные особенности возникновения и прекращения колебаний, необходимо проводить экспериментальные наблюдения при изменении регулирующих параметров как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения. Сценарий жесткого возбуждения дает возможное объяснение пороговому эффекту, показанному на рис. 5.7.

Вероятно, наиболее полно изученной биологической системой, для которой было показано жесткое возбуждение, является гигант-

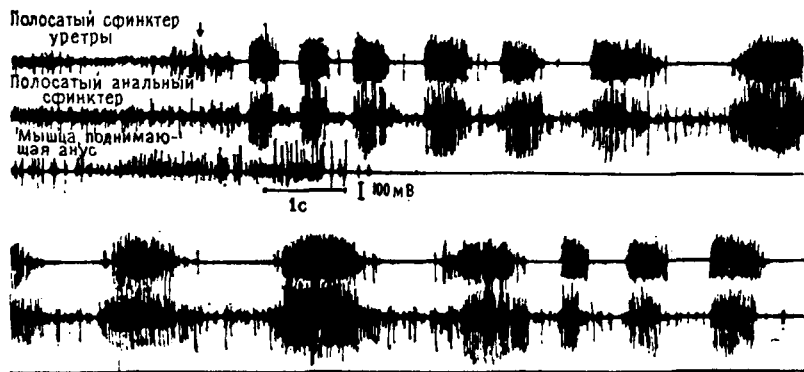


Рис. 5.10. Электромиографическое отведение от мышц тазового дна у здорового мужчины-добровольца во время эякуляции, вызванной по способу, приписываемому Онану. Стрелка обозначает сигнал, поступивший от испытуемого в момент возникновения чувства оргазма. Из работы Petersen and Stener (1970).

ский аксон кальмара. Тщательные численные исследования уравнения Ходжкина—Хаксли показали, что можно выбрать такие величины стимулирующего тока, при которых сосуществуют локально устойчивые стационарные состояния и локально устойчивый предельный цикл, как это показано на рис. 5.8. Экспериментальная проверка теоретического предсказания, выполненная на гигантском аксоне кальмара с пространственной фиксацией потенциала в растворе с низким содержанием кальция, подтверждает это предсказание.

Проводились два различных типа экспериментов. В одном из них непрерывно возрастающий и затем уменьшающийся ток прикладывался к нерву. Наблюдался гистерезис разрядной активности нерва (рис. 5.9а), предсказанный на основании анализа динамики этой системы, в которой обнаружилось жесткое возбуждение. Другое замечательное теоретическое предсказание состояло в том, что короткий стимул критической величины, приложенный в критическую фазу цикла, должен прекратить колебания в том случае, когда устойчивое стационарное состояние сосуществует

с предельным циклом. Такой эффект стимула наблюдался во втором типе эксперимента (рис. 5.9b). Прекращение колебаний при таких обстоятельствах является важным открытием, которое обсуждается более подробно в разд. 5.4.

Мы заканчиваем этот раздел дополнительным примером, который на основании довольно неполных экспериментальных исследований может быть связан с жестким возбуждением, но, очевидно, в этом случае необходим гораздо более полный анализ. Запись электромиографической активности мышц тазового дна, активированных во время оргазма мужчины, вызванного мастурбацией, показывает, что в начале оргазма низкоамплитудная активность полосатого сфинктера мочеиспускательного канала и полосатого анального сфинктера приводит к заметной разрядной активности (рис. 5.10). Разряды имеют нерегулярную длительность, и резонно возникает вопрос, можно ли считать, что предельный цикл наиболее соответствует наблюдаемой разрядной активности, или же этим наблюдениям больше отвечает какая-нибудь иная динамика. Однако неожиданное возникновение этой активности при отсутствии явной периодичности перед оргазмом согласуется с жестким возбуждением.

5.4. Уничтожение предельных циклов. Черная дыра

Характерной чертой сценария жесткого возбуждения является существование таких значений параметра, при которых возникает бистабильность. При этом наблюдается либо устойчивый предельный цикл, либо устойчивое стационарное состояние, в зависимости от предыстории стимуляции (рис. 5.8). В этом случае стационарное состояние локально устойчиво, и вблизи него существует конечная окрестность, которая является притягивающей для этого устойчивого стационарного состояния. Такие области были названы Winfree *черной дырой*. Если приложить возмущение к предельному циклу, можно так выбить этот цикл из его области притяжения, что он попадет в черную дыру, и это приведет к прекращению колебаний.

Устойчивые колебания электрической активности мембраны паблюдаются в экспериментальных исследованиях гигантского аксона кальмара при низкой концентрации кальция в окружающей среде (разд. 4.1). В 1979 г. Best провел подробное количественное исследование фазового сдвига в уравнениях Ходжкина—Хаксли (модифицированных соответствующим образом для моделирования этой экспериментальной системы) при различной силе стимула и показал, что для узкого диапазона амплитуд и фаз стимула можно с помощью возмущения сдвинуть колебания в «черную дыру» и таким образом прекратить их. Как обсуждалось выше, последующая экспериментальная демонстрация этого явления (Guttman

et al. (1980), рис. 5.9b) послужила замечательным подтверждением теории. Было показано, что как деполяризующие, так и гиперполяризующие импульсы могут вызывать исчезновение пейсмекера, если они приложены в критические фазы цикла. Подобное же наблюдение получено для пейсмекерных клеток синусно-предсердного узла (см. рис. 1.9). Очевидно, что если осциллятор выведен возмущением в «черную дыру», то можно возобновить колебания с помощью достаточно сильного стимула. Любопытно, что экспериментальное доказательство возможности такого перехода отсутствует.

Во многих случаях возможно привлечение эффекта анпигиляции пейсмекеров для объяснения физиологических процессов в норме и патологии. Однако в настоящее время такое истолкование имеет лишь предположительный и сильно спекулятивный характер. Ниже мы приводим несколько таких случаев.

1. При синусовой блокаде сердца синусовый пейсмекер перестает функционировать. Это может происходить вследствие сдвига фазы синусового пейсмекера, например, возбуждением вагуса. У здоровых людей синусовый пейсмекер, по-видимому, не подвержен такому подавлению, но в патологических условиях это, возможно, имеет место.

2. Castellanos и сотр. получили электрофизиологические записи у больных с эктопическими желудочковыми биениями, которые позволяют предположить, что синусовые биения в критической фазе эктопического цикла могут подавлять эктопический пейсмекер. Однако остается неясным, почему последующие синусовые биения не действуют как стимулы, способные вновь возбудить эктопический пейсмекер.

3. Wit и Cranefield наблюдали включение автоматизма (инициацию серии потенциалов действия деполяризующим стимулом) в сердечной мышце. Это явление может быть связано с выведением сердечной мышцы из черной дыры на устойчивую периодическую орбиту.

4. Одним из гипотетических механизмов синдрома внезапной смерти у детей в отсутствие явной органической патологии является прекращение дыхания, обусловленное возмущением, которое приводит к подавлению дыхательного ритма.

5. При аменорее менструальный цикл отсутствует, но иногда гормональными и хирургическими воздействиями можно восстановить ритм и вызвать овуляцию. Обратная ситуация также возможна. При отсутствии знаний, касающихся топологической структуры фазового пространства менструального ритма, можно допустить существование черной дыры. Если это так, то можно предположить, что регулирование рождаемости может осуществляться с помощью возмущения, вводящего менструальный цикл в черную дыру.

Хотя вышесказанное имеет явно спекулятивный характер, известно, что физиологические ритмы, существенные для жизни, могут устойчиво поддерживаться даже под сильным напором многочисленных флуктуаций и возмущений в окружающей среде. Если бы синусовый пейсмейкер имел большую, легко доступную «черную дыру» в своем фазовом пространстве, мы не могли бы прожить очень долго. Следовательно, можно было бы ожидать, что для выживания в ходе эволюции оказалось необходимым, чтобы жизненно важные генераторы были устойчивыми и имели большую область притяжения. Однако важно также иметь в виду, что если биологические генераторы действительно можно связать с автоколебаниями, то существует возможность исчезновения колебаний, если параметры принимают значения, при которых существуют черные дыры.

5.5. Заключение

В этой главе мы описываем четыре различных метода включения и выключения колебаний.

1. Колебания существуют всегда, но на подпороговом уровне. При некоторых обстоятельствах колебания могут стать надпороговыми, что приводит к периодически наблюдаемым событиям или к событиям, появление которых имеет прерывистый характер, но при которых временной интервал между последовательными событиями кратен периоду лежащих в их основе колебаний.

2. *Мягкое возбуждение.* По мере увеличения параметра состояние покоя становится неустойчивым и развиваются колебания, имеющие первоначально низкую амплитуду. Уменьшение параметра приводит к исчезновению колебаний, которое происходит обратным путем, без гистерезиса.

3. *Жесткое возбуждение.* При увеличении параметра первоначальное состояние покоя становится неустойчивым, и наблюдаются колебания большой амплитуды. Уменьшение параметра приводит к резкому исчезновению колебаний, но существует область изменения параметра, в которой имеют место либо колебания, либо состояние покоя, в зависимости от предыстории стимуляции.

4. В сценарии жесткого возбуждения в области параметров с двумя типами устойчивого поведения, один из которых колебательный, а другой неколебательный, переходы между ними вызваны действием одиночного стимула. Однако подавление колебаний одиночным импульсом может происходить только в том случае, если импульс имеет соответствующую величину и прикладывается в узком диапазоне фаз колебаний, в котором его воздействие приводит к исчезновению колебаний, а не к сдвигу фазы.

Примечания и литература, глава 5

5.1. Вовлечение в текущие колебания

Подпороговые колебания в препаратах нервной ткани наблюдались многими авторами, включая Arvanitaki (1939), Brink, Bronk and Larrabee (1946), Huxley (1959), Guttman and Barnhill (1970), Guttman, Lewis and Rinzel (1980) и Holden, Winlow and Haydon (1982). Rapp и Berridge (1977) предположили, что некоторые пейсмекерные колебания (в нервной и других тканях) могут быть обусловлены потенциалами действия, накладывающимися на эти подпороговые колебания. Однако Huxley (1959) придерживался той точки зрения, что это два совершенно различных режима колебаний. Связанные с колебаниями явления в препаратах сердца были описаны в работах Jalife and Antzelevich (1980), Guevara, Shrier and Glass (1986) и Guevara (1987). Синдром неразрыва лютеинизированного фолликула описан в работе Marik and Hulka (1978) и Daly et al. (1985). В совершенно другом контексте Kauffman and Wille (1975) предположили, что лежащий в основе митоза ритм у *Physarum* может продолжаться даже в отсутствие митоза, но эта точка зрения оспаривается в работах Tyson and Sachsenmaier (1978) и Loidle and Sachsenmaier (1982).

5.2. Мягкое возбуждение

Обсуждение мягкого и жесткого возбуждения можно найти в монографиях Marsden and McCracken (1976), Plant (1982), Арнольд (1983), Guckenheimer and Holmes и (1983) и Glass (1987). Закритические бифуркации Хопфа возникают в системах с отрицательной обратной связью (Langford (1977)) и обратной связью комбинированного типа (Kazarinoff and Van den Dreissche (1979)). Glass and Pasternack (1978b) исследовали теоретическую модель последовательного деингибирования, а Petrillo and Glass (1984) предложили эту модель в качестве модели дыхательного ритмогенеза. Переходы в дыхательной активности получили: Cherniack et al. (1979) при исследовании эффекта местного охлаждения вентральной поверхности спинного мозга; Rohlicek and Polosa (1983) и Millhorn et al. (1984) при изучении влияния гипоксии; Yamashiro et al. (1985) при изучении действия гипервентиляции. Szekeley (1965) и Kling and Szekeley (1968) предположили важную роль последовательного деингибирования в регуляции локомоции. Grillner (1981) сделал хороший обзор работ по регуляции локомоции. Переходы из одного состояния в другое двигательной активности у опарих вызывались либо электрической стимуляцией, либо прямым воздействием фармакологически активных веществ (A. H. Cohen and Wallen (1980); Grillner and Wallner (1984); McClennan and Grillner (1984)).

5.3. Жесткое возбуждение

Многочисленные предсказания сосуществования локально устойчивого стационарного состояния и локально устойчивого предельного цикла в уравнениях Ходжкина-Хаксли, сделанные Cooley, Dodge and H. Cohen (1965), Best (1979) и Rinzel and Miller (1980), были подтверждены экспериментально (Guttman, Lewis and Rinzel (1980)). Можно наблюдать многие другие увлекательные явления, связанные с резким возникновением ритмической активности, но их механизмы не были еще выяснены теоретически. Например, прошедшие менопаузу женщины иногда испытывают периодические приливы жара, которые могут иметь резкое начало и конец (Kronenberg et al. (1984)). Два другие вида ритма, связанные с жестким возбуждением, — это мастикация (Dellow and J. P. Lund (1971); J. P. Lund and Dellow (1973)) и мастурбация (Petersen and Stener (1970)).

5.4. Уничтожение предельных циклов: черная дыра

Важные выводы о возможности прекращения колебаний посредством возмущения следуют из работы Winfree (1973b, 1977). После того, как Winfree высказал предположение о том, что прекращение колебаний может происходить в результате действия одиночного стимула, приложенного в соответствующий момент времени, такое поведение наблюдали Jalife and Antzelevich (1979, 1980) и Guttman, Lewis and Rinzel (1980) в экспериментальных системах. За этой работой последовало клиническое исследование, в котором на основании электрокардиографических данных было высказано предположение о возможности подавления эктопического пейсмекера синусовым биением (Castellanos et al. (1984)). Родственным явлением можно считать включение автоматизма, при котором одиночное биение инициирует периодичность (Wit and Cranfield (1976)). Glass and Winfree (1984), Paydarfar, Eldridge and Kiley (1986) и Paydarfar and Eldridge (1987) высказали гипотезу о связи между синдромом внезапной смерти у детей и возмущением, связанным с существованием «черной дыры», которое приводит к прекращению дыхательного ритма. Фармакологическое и хирургическое восстановление менструального ритма и индукция овуляции у неовулирующих женщин обсуждаются у Tulandi (1985). Предположение о возможности регулирования рождаемости по механизму «черной дыры» было впервые высказано Winfree (1973b).

Возмущение биологических осцилляторов одиночным стимулом

В этой главе мы обсуждаем экспериментальные и теоретические результаты, касающиеся действия одиночных стимулов на биологические осцилляторы. В разд. 6.1 мы суммируем результаты таких исследований и, в частности, в качестве иллюстрации основных проблем приводим эксперименты по возмущению дыхательных и сердечных ритмов. В разд. 6.2 мы рассматриваем эксперименты по сдвигу фаз, используя релаксационные модели, а в разд. 6.3 описываем фазовые сдвиги, индуцируемые одиночным стимулом в моделях с предельным циклом. Некоторые возможные применения метода фазовых сдвигов в различных областях обсуждаются в разд. 6.4. Теория фазовых сдвигов в автоколебательных системах использует топологический подход. Практические проблемы, связанные с применением такого подхода, обсуждаются в разд. 6.5.

6.1. Обзор экспериментальных результатов

В этом разделе мы кратко обсуждаем сдвиги фаз дыхательных и сердечных ритмов и затем перечисляем основные свойства, обнаруженные в других системах.

В качестве примера данных, получаемых в экспериментах с возмущением системы, рассмотрим возмущение дыхательного цикла принудительным расширением легких. Дыхательный цикл подразделяется на фазу вдоха, когда активность диафрагмального нерва велика и легкие расширяются, и фазу выдоха, когда активность мала или совсем отсутствует, а объем легких уменьшается. Длительность фазы вдоха (T_I) и длительность фазы выдоха (T_E) изменяются при расширении легких. В прошлом веке Геринг и Брейер показали, что расширение легких, вызванное во время вдоха, приводит к укорочению фазы вдоха в респираторном цикле, в то время как расширение легких, вызванное во время выдоха, продлевает фазу выдоха. Рефлексы Геринга—Брейера существуют в норме и осуществляются с помощью афферентных волокон блуждающего нерва. Если перерезать блуждающий нерв, то частота дыхания уменьшится, а дыхательный объем увеличится. В современных исследованиях активность центрального генератора дыха-

тельного ритма часто прослеживается путем регистрации усиливающейся вдох активности диафрагмального нерва, который иннервирует диафрагму.

Систематические исследования рефлексов Геринга—Брейера проводились при изучении действия расширения легких в различных фазах цикла у анестезированных, спонтанно дышащих кошек. При этом производилась запись активности диафрагмального нерва. Если достаточно сильное расширение легкого вызывается во время вдоха, то вдох прерывается. Если построить график зависимости пороговой величины объема ($V_{T, eq}$), необходимой для прерывания вдоха, от $1/T_I$, то он будет иметь вид, показанный на рис. 6.1а, и можно заметить, что подпороговые импульсы оказывают слабое влияние на продолжительность вдоха. Дополнительные эксперименты по измерению длительности возмущенной фазы выдоха по отношению к контролю в зависимости от момента времени, в который проводилась стимуляция (рис. 6.1б), показывают, что длительность выдоха и, следовательно, длительность возмущенного цикла увеличиваются при расширении легких, вызванном во время выдоха. Хотя исследования, иллюстрируемые рис. 6.1б, не имеют прямого отношения к длительным фазовым сдвигам, вызываемым возмущением, известно, что при стимуляции эфферентных волокон легких фаза сдвигается. Это означает, что после нескольких циклов характер разрядов диафрагмального нерва будет не таким, как в отсутствие стимуляции.

В качестве второго примера рассмотрим действие возмущения на изолированные волокна Пуркинье, являющиеся частью проводящей системы сердца, у собак. После выделения из сердца волокон Пуркинье протягивалось через три камеры. В камере 1 вызывалась спонтанная колебательная активность волокна путем перфузии раствора Тироде с низким содержанием калия, в который добавлялся эпинефрин. Камера 2 содержала раствор декстрозы и хлорида кальция, который блокировал активное распространение волны, но не влиял на распространение электротонической активности. Камера 3 содержала раствор Тироде с высокой концентрацией калия, который увеличивал период спонтанных колебаний, но все же допускал распространение волны. Этот препарат с «сахарозным мостиком» рассматривался в качестве модели *in vitro* эктопического, т. е. аномального пейсмекерного участка (камера 1), способного отвечать на электрические стимулы (камера 3) через электротонические взаимодействия, распространяющиеся через область с пониженной проводимостью (камера 2).

Электрические стимулы подавались в камеру 3 с различными интервалами на протяжении пейсмекерного цикла камеры 1. Если электрический стимул подавался от 0 до 230 мс после потенциала действия, длительность цикла изменялась мало. Если же стимул подавался спустя 800 мс после потенциала действия, длительность

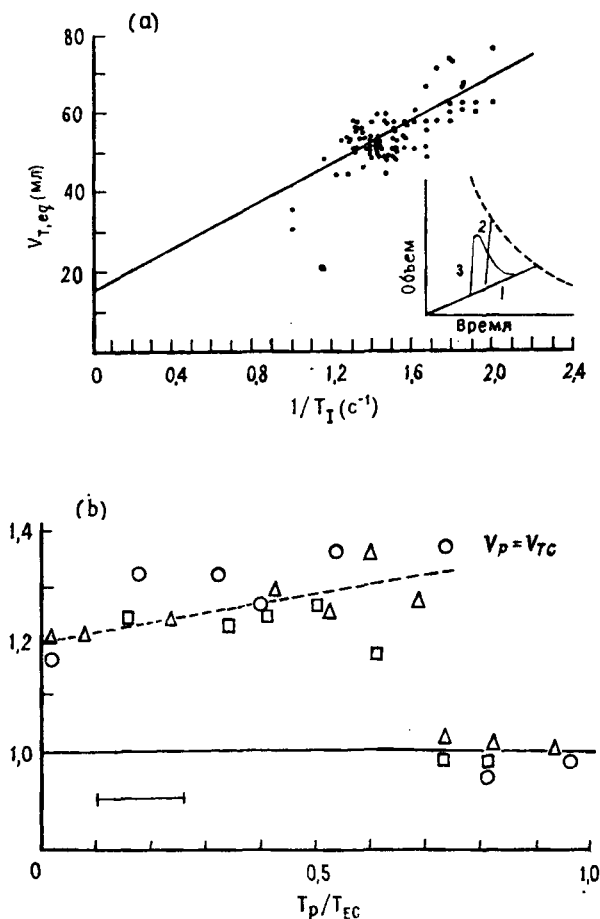


Рис. 6.1. Возмущение дыхания расширением легких у анестезированной, спонтанно дышащей кошки. (а) Короткие импульсы расширения, накладываемые на спонтанное дыхание во время вдоха. $V_{T,eq}$ — легочный объем в конце вдоха, измеренный по нейрограмме диафрагмального нерва, и T_I — продолжительность фазы вдоха. Импульс расширения либо приводил к резкому прекращению дыхания (кривая 2 на врезке), либо, если он не достигал порогового объема, не оказывал заметного влияния (кривая 3). Из работы Clark and Euler (1972). (б) Короткие импульсы расширения, приложенные в фазу выдоха у трех кошек. График показывает отношение продолжительности фазы выдоха T_E к продолжительности выдоха в контроле T_{ES} как функцию отношения времени, прошедшего с момента начала выдоха, T_p , к T_{ES} . Импульс имел величину дыхательного объема в контроле, и его длительность указана приблизительно жирной чертой. Из работы Клох (1973).

цикла увеличивалась на 23% по сравнению с контролем, а при интервале, равном 1000 мс, длительность цикла была на 18% меньше, чем в контроле. Эти данные представлены на рис. 6.2, на котором показана зависимость длительности цикла от фазы стимула

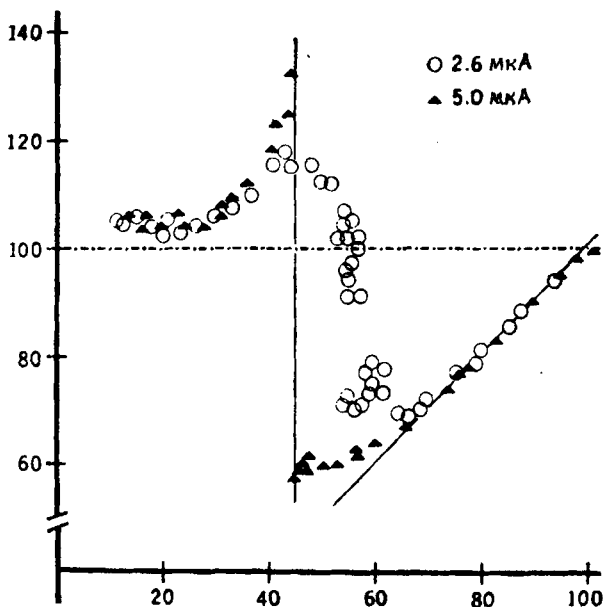


Рис. 6.2. Длительность цикла спонтанных осцилляций волокна Пуркинье после стимуляции короткими импульсами электрического тока, как описано в тексте. График показывает зависимость длительности цикла, выраженной в процентах от длительности цикла в контроле, как функцию фазы цикла, в которой прикладывается стимул (фаза изменяется от нуля в начале потенциала действия до 100). Пунктирной линией отмечено отсутствие изменений в периоде пейсмейкера, а точки по диагонали показывают «захват» с постоянным латентным периодом между стимулом и ответом. Длительность цикла в контроле была 1575 мс. Из работы Jalife and Moe (1976).

при двух различных силах стимуляции. Отметим зависимость длительности цикла от фазы приложения стимула.

На основании изучения многих систем можно сделать следующие обобщения, касающиеся действия одиночных возмущений на текущие биологические ритмы.

1. После возмущающего воздействия ритм обычно восстанавливается (после переходного процесса) с той же частотой и амплитудой, что и до возмущения. Исключением является прекращение колебаний, обсуждавшееся в разд. 5.4.

2. Хотя ритм восстанавливается после приложенного возмущения, его фаза сдвигается, так что события-маркеры происходят

в моменты времени, отличные от тех, в которые они наблюдались бы в отсутствие возмущения.

3. Одиночный стимул может приводить либо к удлинению, либо к укорочению продолжительности возмущенного цикла, в зависимости от фазы стимула.

4. На графике зависимости длительности цикла от фазы стимула часто наблюдаются явные разрывы при некоторых амплитудах стимула, как показано на рис. 6.1b и 6.2.

В следующих двух разделах мы обсудим эти четыре экспериментальных наблюдения в рамках модели релаксационного генератора и модели автогенератора и покажем, как применение этих двух классов моделей может быть разграничено в эксперименте.

6.2. Фазовый сдвиг в релаксационных моделях

Модели релаксационного генератора (гл. 1) популярны в биологии, потому что они концептуально просты, легко поддаются математическому анализу и их предсказания часто хорошо согласуются с экспериментом. Для того чтобы проиллюстрировать предсказания фазовых сдвигов в релаксационных моделях, рассмотрим дыхательный ритм.

Различные исследователи предложили для описания дыхания релаксационные модели, отличающиеся некоторыми количественными деталями. Суть их отражена в сильно упрощенной модели, показанной на рис. 6.3a. Предполагается, что в норме временная организация дыхания регулируется активностью, колеблющейся между порогом включения и порогом выключения вдоха. Вдох заканчивается, когда достигается порог выключения во время фазы вдоха. Сигнал к началу вдоха генерируется, когда активность соответствует порогу включения, но вдох начинается лишь после некоторой короткой задержки.

Эффект возмущения, в качестве которого мы рассматриваем расширение легких, в этой модели генератора зависит от фазы цикла, в которой оно производится. Во время вдоха расширение легких вызывает временное увеличение активности на величину S , пропорциональную степени расширения (рис. 6.3b). Если расширение достаточно велико, достигается порог выключения вдоха, и вдох заканчивается. Если расширение недостаточно велико, то продолжительность вдоха не меняется. График зависимости приращения силы стимула, S , требующегося для того, чтобы вызвать прекращение вдоха, от величины $1/T_1$, показан на рис. 6.4a, который следует сравнить с рис. 6.1a. Чтобы получить эффект расширения легких во время выдоха, примем, что активность увеличивается на величину, пропорциональную объему расширения, а затем спадает линейным образом, как прежде, пока не закончится вдох (рис. 6.3c). Однако если возмущение производится во

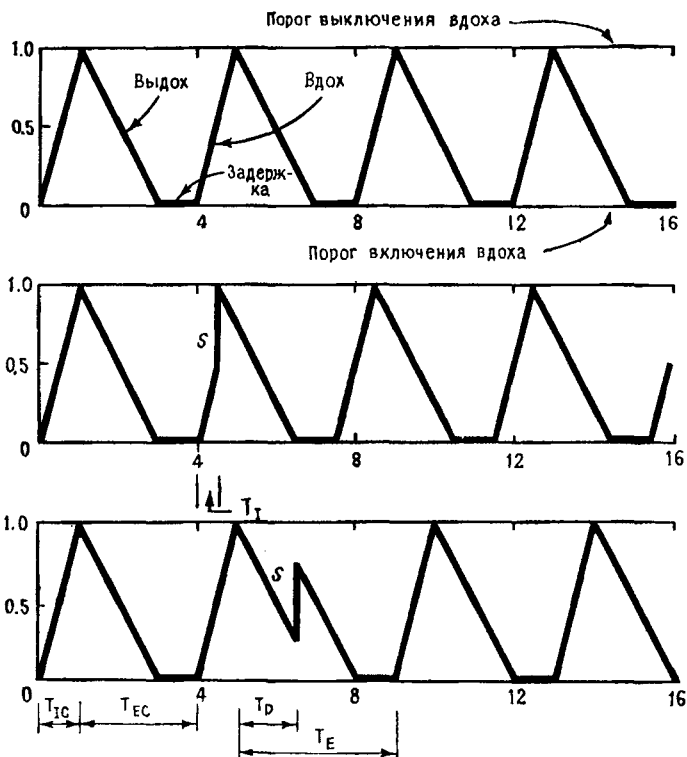


Рис. 6.3. Релаксационная модель дыхательного ритмогенеза. (а) Инспираторная активность возрастает до порога выключения вдоха, и после короткой задержки цикл повторяется. T_{IC} и T_{EC} — продолжительности фаз вдоха и выдоха в контроле соответственно. (б) Эффект стимула S , приложенного во время вдоха. (с) Эффект такого же стимула, приложенного во время выдоха.

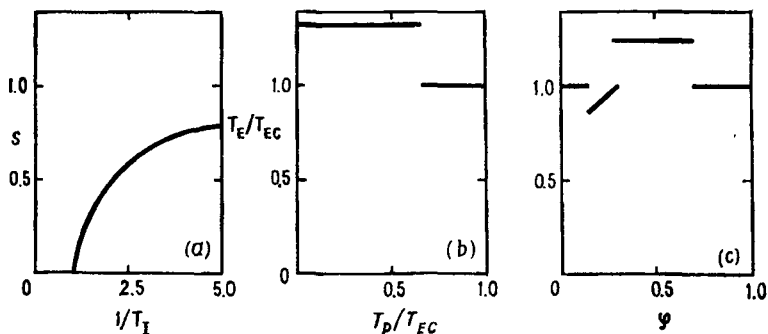


Рис. 6.4. Действие стимула в модели, представленной на рис. 6.3. Рисунки (а) и (б) в точности аналогичны (а) и (б) на рис. 6.1, и символы имеют то же самое значение. (с) Возмущенная длительность цикла как функция фазы стимула, где фаза 0 принимается за начало вдоха.

время фазы задержки, временные показатели не меняются. Следовательно, относительное время выдоха как функция фазы стимула во время выдоха должно изменяться как показано на рис. 6.4b (сравните с рис. 6.1b).

График зависимости относительного времени цикла от фазы приложения стимула для этой релаксационной модели показан на рис. 6.4с. Видны три разрыва, величина которых увеличивается при увеличении силы стимула. Более того, положение первого разрыва сдвигается влево, в то время как положения двух других остаются неизменными при возрастании силы стимула. Несмотря на то, что экспериментальные данные, позволяющие провести прямое сравнение с предсказанным поведением на рис. 6.4с, могли бы легко быть получены, о таких данных, насколько нам известно, не сообщалось.

Рассмотренная релаксационная модель слишком проста, чтобы ее можно было серьезно принять в качестве модели дыхательного ритмогенеза. Однако аналогичные модели могут быть выведены из этого прототипа при включении в него нелинейных активностей — например, экспоненциального угасания активности во время выдоха — и при допущении о том, что возмущения объема влияют на пороги, а не на активности. В таких более подробных моделях наблюдаются множественные разрывы на графике длительности цикла как функции фазы стимула.

В естественных науках математические модели динамических процессов обычно формулируются в виде дифференциальных уравнений, а не релаксационных моделей (см. гл. 2). Несмотря на то, что при некоторых обстоятельствах можно аппроксимировать дифференциальное уравнение релаксационной моделью, тщательный анализ данных по сдвигу фаз в обоих типах моделей обнаруживает важные различия. В следующем разделе мы рассмотрим сдвиг фаз для нелинейных дифференциальных уравнений.

6.3. Сдвиг фазы автогенераторов

Многие математические модели, предложенные для объяснения механизма биологических колебаний, имеют устойчивые предельные циклы, например модели с нелинейной обратной связью, с последовательным деингибированием и модели пейсмекерных клеток, описанные в гл. 4. Интересно, что, как показал Winfree на обширном материале, ответы генераторов автоколебаний на прерывистые стимулы имеют несколько общих характеристик, независимых от конкретных математических уравнений, описывающих систему. В этом разделе мы суммируем главные результаты изучения фазовых сдвигов автогенераторов.

Сначала мы представим общую экспериментальную парадигму и дадим определения, используемые при изучении действия воз-

мущений. Общая ситуация изображена на рис. 6.5. Темные полосы представляют события-маркеры в спонтанных колебаниях, имеющих собственный, или контрольный, период T_0 . Такими маркирующими событиями могут быть, например, возникновение потенциала действия в нервном или сердечном препарате, начало вдоха или начало митоза в клетках, растущих в тканевой культуре. Фаза маркирующего события принимается равной нулю. Фаза в любой последующий момент времени t , $0 < t < T_0$, определяется как $\varphi = t/T_0$. Согласно данному определению, фаза

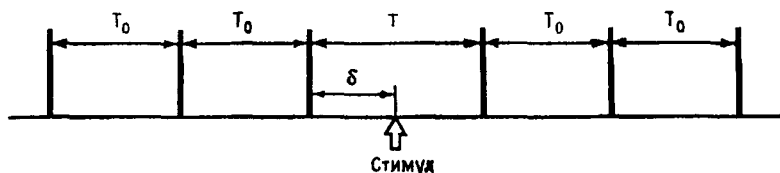


Рис. 6.5. Схема экспериментов по фазовым сдвигам. Возмущенная длительность цикла T определяется в зависимости от фазы стимула δ/T_0 , где T_0 есть длительность цикла в контроле.

изменяется от 0 до 1. При других обозначениях фаза выражается в градусах (фаза умножается на 360°) или в радианах (фаза умножается на 2π). Если стимул подается в момент времени δ после маркирующего события, фаза приложения стимула равна δ/T_0 .

В этих экспериментах исследуется влияние стимула на цикл, во время которого он был приложен, и на последующие циклы. Обычно продолжительность цикла, во время которого прикладывается стимул, изменяется. Ее называют *длительностью возмущенного цикла* (обозначена символом T на рис. 6.5). Кроме того, может изменяться и продолжительность последующих циклов, но для простоты мы будем считать ее постоянной. Это допущение является обоснованным для многих систем, так как в них часто наблюдается быстрый возврат к контрольной величине длительности цикла после возмущения. Базовый эксперимент с использованием возмущающего стимула затем повторяется для различных значений фазы и величины стимула.

В результате возмущения цикла, во время которого был приложен стимул, и быстрого возвращения к нормальной длительности цикла, последующие события-маркеры происходят в моменты времени, отличные от тех, в которые они наблюдались бы в отсутствие возмущения. Разница между временем возникновения маркирующих событий часто описывается как нормализованная, или относительная разность фаз $\Delta\varphi = (T - T_0)/T_0$. В некоторых экспериментальных препаратах события, немедленно следующие за возмущением, могут не наблюдаться из-за экспериментального артефакта, поэтому разность фаз можно измерить только по истечении нескольких периодов автономного цикла.

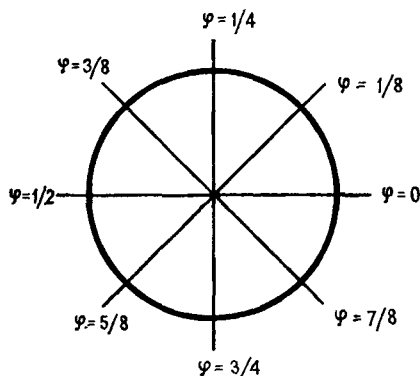
Ясно, что в этой ситуации разность фаз определяется неоднозначно, так как асимптотические разности фаз, равные — 0,1, 0,9, 1,9, было бы невозможно различить. Это является отражением того факта, что асимптотическое значение фазового сдвига можно измерить только по модулю 1. Эта неоднозначность в измерении фазового сдвига может вызывать недоразумения, и лучше избегать употребления термина «фазовый сдвиг» (хотя он часто используется), исключая случаи, в которых существует полная ясность в отношении его определения. Примем теперь, что цикл создается автоколебанием. Пусть $x(t=0)$ и $x'(t=0)$ — начальные положения точки на цикле и точки вне цикла соответственно, а $x(t)$ и $x'(t)$ — координаты соответствующих траекторий в момент времени t . Если $\lim_{t \rightarrow \infty} d[x(t), x'(t)] = 0$, где d — евклидово расстояние, то *латентная фаза* точки $x'(t=0)$ та же самая, что и фаза точки $x(t=0)$.

Геометрическое место точек с одной и той же латентной фазой называется *изохрой*. Изохрона — это гладкая кривая (для двумерных предельных циклов), пересекающая траектории в области притяжения предельного цикла. Представляющая точка на любой траектории в области притяжения предельного цикла проходит через все изохроны с одинаковой скоростью. Таким образом, изохроны сгущаются, когда производные по времени малы. В частности, изохроны могут быть расположены сколь угодно близко друг к другу в любой неподвижной точке и, следовательно, также вдоль любой сингулярной траектории, ведущей к фиксированной точке. Геометрическое место стационарных состояний и притягивающих многообразий этих стационарных состояний называется *бесфазовым множеством*. За исключением бесфазового множества, одна и только одна изохрона проходит через каждую точку в области притяжения предельного цикла. Эти понятия иллюстрируются рисунком 6.6а, на котором показаны изохроны для осциллятора Пуанкаре, описываемого уравнением (2.4) и представленного на рис. 2.3. В других, более сложных дифференциальных уравнениях изохроны обычно не являются прямыми линиями. Приводимые ниже рассуждения применимы также к этим более сложным случаям.

Действие стимула заключается в сдвиге точки предельного цикла, лежащей на некоторой изохроне ϕ , в другую точку фазового пространства, лежащую на некоторой другой изохроне ϕ' , обычно вне предельного цикла. Допустим, что стимул представляет собой горизонтальное перемещение на величину b (рис. 6.6b). Тогда из тригонометрических соображений ϕ и ϕ' связаны соотношением

$$\cos 2\pi\phi' = \frac{b + \cos 2\pi\phi}{(1 + 2b \cos 2\pi\phi + b^2)^{1/2}}. \quad (6.1)$$

(a)



(b)

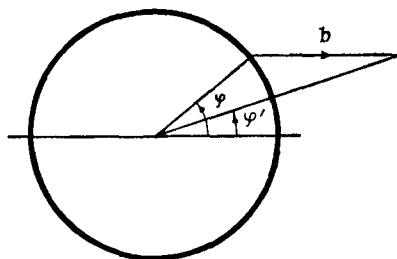


Рис. 6.6. (a) Изохроны для простого осциллятора с предельным циклом, полученного решением уравнения (2.4) и представленного на рис. 2.3. (b) Эффект возмущения. Сtimул, приложенный в фазе φ , сдвигает фазу в φ' , причем φ и φ' связаны уравнением (6.1).

Функция, которая может быть использована для вычисления новой фазы после возмущения, называется *кривой фазового перехода* (КФП). КФП связана с длительностью возмущенного цикла формулой

$$\varphi' = 1 + \varphi - T/T_0,$$

где собственную продолжительность цикла T_0 мы положим равной 1.

Может оказаться полезной геометрическая интерпретация экспериментов по фазовому сдвигу (рис. 6.7). Если стимулы прикладываются во все фазы цикла, то геометрическое место новых состояний C' , достигаемое сразу после приложения стимула, будет сдвинутым образом предельного цикла. Мы назовем эту замкнутую кривую, C' , сдвинутым циклом. Вдоль C' происходит непрерывное изменение фазы, за исключением того момента, когда C' пересекает бесфазовое множество. Если кривая C' непрерывна, можно сделать

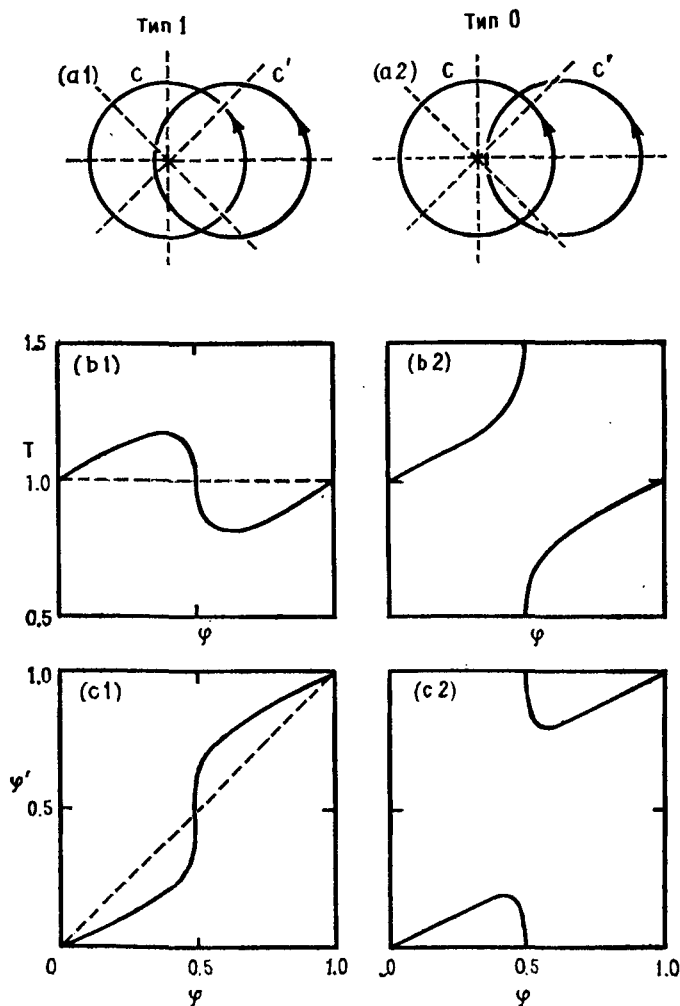


Рис. 6.7. Схематическое изображение эффектов возмущения осциллятора с предельным циклом, изображенным на рис. 6.6b. (a) Возмущение приводит к сдвигу цикла в положение C' . Если сдвинутый цикл захватывает начало координат, происходит сдвиг фазы типа 1 (a1). В противном случае происходит сдвиг фазы типа 0 (a2). (b) Возмущенная длительность цикла при фазовом сдвиге типа 1 (b1) и типа 0 (b2). (c) Графики зависимости новой фазы от предыдущей фазы для фазовых сдвигов типа 1 (c1) и типа 0 (c2). Из работы Glass and Winfree (1984).

один оборот вдоль C' , подсчитывая при этом общее число прохождений φ' по циклу исходного осциллятора. Это число называется *числом оборотов*, или *топологической степенью* C' . После достаточно слабого возмущения (в этом случае $0 < b < 1$) сдвинутый цикл C' почти не отличается от предельного цикла C , φ' от φ , и степень C' равна 1 (рис. 6.7). Мы назовем такой сдвиг *фазовым сдвигом типа 1*. Принято говорить, что возмущение, которое сводит число оборотов к 0, вызывает *сдвиг типа 0*. Из рассмотрения рис. 6.7 становится ясно, что, если возмущение достаточно велико ($b > 1$), можно ожидать сдвига фаз типа 0.

Рассмотрим теперь простой предельный цикл на рис. 6.6 в качестве концептуальной модели сердцебиений. Допустим, что всякий раз, когда фаза проходит через 0, это соответствует нарастанию потенциала действия в сердце (событие-маркер). Возмущением служит деполяризующий стимул. Результаты возмущения продолжительности цикла следует сравнить с экспериментальными данными на рис. 6.2. Существует поразительное качественное соответствие между возмущенной длительностью цикла в простой модели (рис. 6.7) и данными наблюдений, полученными в опытах по сдвигу фаз. Эта простая модель согласуется также с четырьмя главными экспериментальными наблюдениями, описанными в разд. 6.1. Поскольку в экспериментах определяется зависимость новой фазы цикла от фазы и амплитуды стимула, их результаты могут быть представлены в трехмерном изображении. Winfree дал этому трехмерному спиралевидному изображению название *временной кристалл*.

С теоретической точки зрения, анализ данных по сдвигу фаз, основанный на топологии предельных циклов, прост и изящен. Он дает качественное объяснение главным результатам экспериментов без многочисленных произвольных допущений релаксационной модели. Мы надеемся, что ввиду компактного характера и простоты топологической теории возмущения предельного цикла будут получены достаточно точные данные для других систем, так что длительность возмущенного цикла и КФП могут быть определены как функция фазы и амплитуды стимула.

Хотя топологическая теория сдвига фазы предельного цикла дает качественное объяснение некоторых особенностей экспериментов по фазовым сдвигам в ряде систем, иногда возникают трудности при выполнении детального анализа. Мы рассмотрим некоторые из них в разд. 6.5. Сначала, однако, изучим фазовые сдвиги в различных системах.

6.4. Фазовый сдвиг в различных системах

Эксперименты по сдвигу фаз были выполнены для большого числа различных систем. Многим исследователям была неизвестна математическая теория сдвига фаз, описанная выше, и общие прин-

ципы, лежащие в основе сдвига фаз, не были явно признаны, несмотря на их существование. Мы приводим несколько примеров экспериментов по сдвигу фаз в разных системах.

При исследованиях генерации двигательной активности часто отмечалось, что действия стимулов, приложенных в разные фазы цикла, различны. Мы уже обсуждали эффект расширения легких и отмечали, что его влияние на дыхательный цикл оказывается различным, в зависимости от того, происходит ли расширение во время вдоха или во время выдоха. Подобным образом, электрическая стимуляция нёба анестезированных кроликов во время жевания показывает, что эффект стимуляции зависит как от амплитуды, так и от фазы стимула (рис. 6.8). Различные влияния электрической стимуляции на рефлексы во время двигательной активности также были подробно описаны, как упоминалось ранее. Несмотря на то, что детали реагирования и лежащие в его основе механизмы нуждаются в выяснении, мы должны подчеркнуть, что стимул, воздействующий на любую модель с предельным циклом, обычно вызывает различные эффекты, в зависимости от фазы цикла, в которой он был приложен.

В другом интересном исследовании поведения, связанного с фазовым сдвигом, пациенты, имеющие наследственный или паркинсонический тремор, подвергались электрической стимуляции (рис. 6.9а). Фазовый сдвиг определялся как функция фазы цикла, в которой был приложен стимул. Несмотря на большой уровень шума в этих экспериментах, отчетливо наблюдалось сильное влияние стимуляции на текущий ритм, зависящее от фазы. Величина фазового сдвига описывается линейной функцией (рис. 6.9b). Крутизна этой функции характеризует степень, до которой фаза ритма может быть сдвинута периферическими стимулами, и может, таким образом, помочь отличить наследственный тремор от паркинсонического. Несмотря на то, что такой подход увлекателен и позволяет разными способами оценить участие периферических систем в механизме тремора, линейная подгонка данных не отражает того, что ожидается в случае возмущения автогенераторов.

В качестве второго клинического примера фазового сдвига рассмотрим механизм генерации сердечных ритмов с частой эктопией. В нормальном сердце ритм возникает в небольшом участке специализированной ткани, называемом синусно-предсердным (СП) узлом, локализованным в правом предсердии. Считают, что многие сердечные аритмии обусловлены развитием аномальных очагов пейсмекерной активности, называемых *эктопическими пейсмекерами*, которые генерируют спонтанные ритмы, конкурирующие с нормальным сердечным ритмом СП-узла и накладывающиеся на него. Это приводит к сложным ритмам, которые Jalife и Мое назвали *модулированной парасистолой*, возникающей в результате фазового сдвига независимого эктопического очага нормальным синус-

Кролик H23

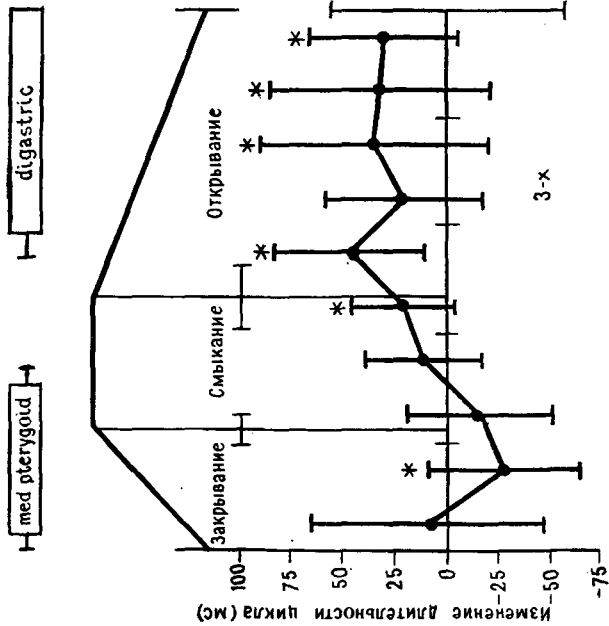
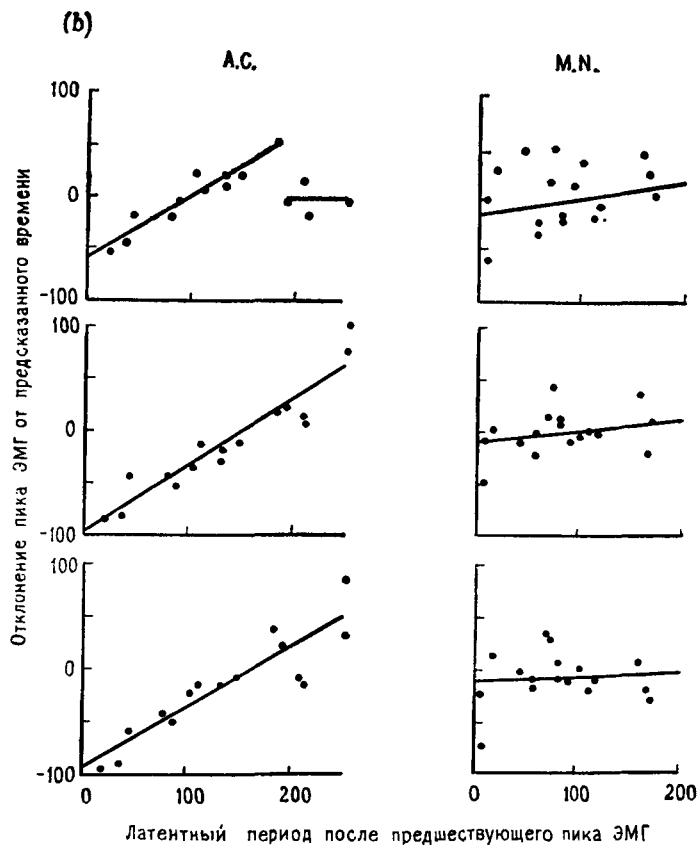
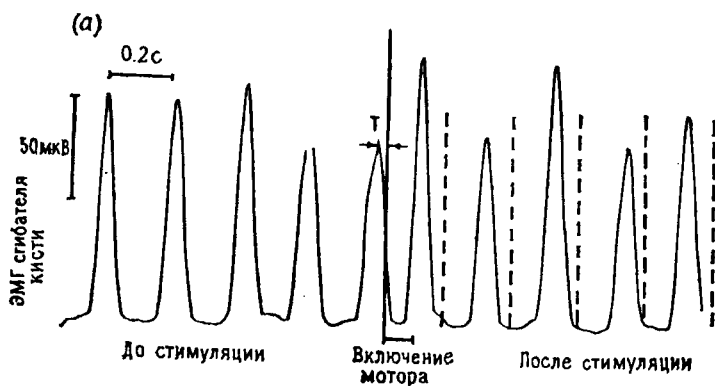


Рис. 6.8. Эффекты электрической стимуляции переднего жесткого неба у анестезированных кроликов во время жевательного ритма. Звездочки (*) указывают на значительные отклонения от контроля ($P < 0,05$). Из работы Lund, Ros-signol and Murakami (1981).



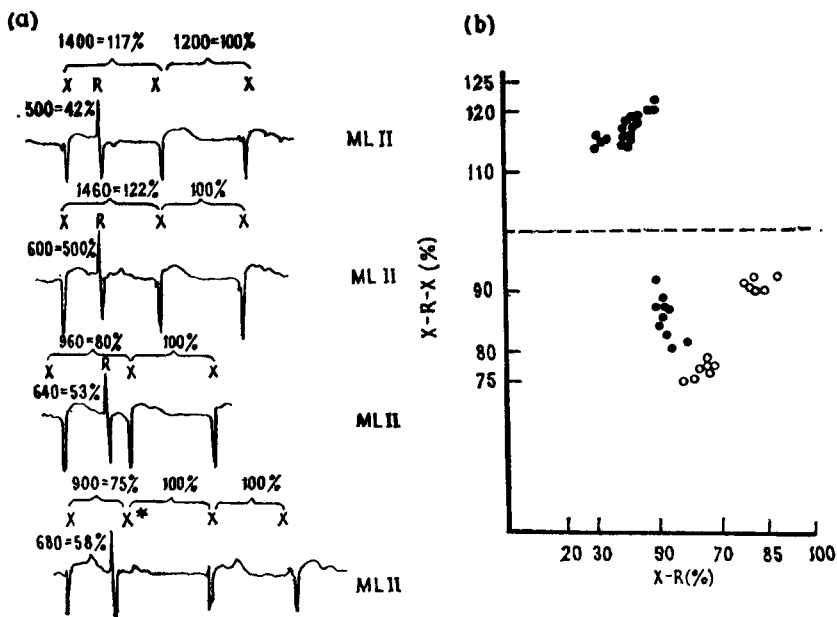


Рис. 6.10. (а) Кривые фазовых сдвигов, полученные по электрокардиографическим данным у пациента с частыми эктопическими биениями. Эктопические биения обозначены символом X, а неэктопические биения символом R. Скрытый эктопический разряд обозначен символом X*. Все величины выражены в мс. (б) Кривые фазовых сдвигов, связывающие интервалы X-R-X с интервалами X-R; те и другие интервалы выражены в процентах от длительности эктопического цикла (горизонтальная линия обозначает 100%). Белыми кружками обозначены скрытые разряды, которые могут быть определены по времени последующих эктопических разрядов в нижней записи рисунка (а). Из работы Castellanos et al. (1984).

Рис. 6.9. (а) Фазовый сдвиг разрядов на ЭМГ, записанной от сгибателей кисти у пациента с наследственным тремором. Пациент удерживал ручку, закрепленную на валу электродвигателя, в определенной зоне в период, предшествующий стимуляции, при устойчивом уровне сгибания кисти. Небольшое смещение производилось в интервале времени, указанном горизонтальным отрезком внизу рисунка. (б) Отклонения во времени возникновения максимальной активности на ЭМГ, вызванные стимулом у двух пациентов с болезнью Паркинсона. Статистически значимые отклонения, связанные со временем приложения стимула, наблюдались во время цикла дрожания, на который воздействовал стимул (цикл 0; верхние графики) и во время двух последующих циклов (1 и 2; средний и нижний графики) у пациента А. С., но не у пациента М. N. Адаптировано из работы Stein, Lee and Nichols (1978).

совым ритмом. Если модулированная парасистолия доминирует, можно показать, что синусовые биения, приходящиеся на различные фазы эктопического цикла, производят разный эффект. Рассмотрим данные, показанные на рис. 6.10а, где эктопические биения обозначены символом Х, а синусовые биения символом R. Можно измерить межэктопические интервалы, на которые приходится синусовое биение, и получить кривую фазовых сдвигов (рис. 6.10b), напоминающую кривую, показанную на рис. 6.2.

Эти примеры показывают, что одна и та же экспериментальная парадигма использовалась исследователями в различных дисциплинах по самым различным причинам, хотя основные математические концепции являются общими.

6.5. Трудности в применении топологической теории

Рассмотрим простой нелинейный осциллятор (рис. 2.3), ответ которого на одиночные стимулы показан на рис. 6.7. Стационарное состояние $r = 0$ неустойчиво, поэтому возмущения, приложенные сколь угодно близко к этой точке, будут возрастать с течением времени, и колебания восстановятся. Следовательно, даже если бы существовал такой стимул, который может вызвать прекращение колебаний, в любой практической ситуации было бы невозможно приложить его точно, и колебания восстановились бы. Кроме того, в конкретных случаях существующие в системе флуктуации выводили бы ее из неустойчивых стационарных состояний. Таким образом, можно ожидать, что на практике будут возникать такие ситуации, в которых невозможно экспериментально устранить колебания одиночным стимулом — даже в случае автоколебаний. Как обсуждалось в разд. 5.4, в том случае, когда существует устойчивое стационарное состояние, прекращение текущих колебаний возможно.

Применение топологической теории на практике представляет определенные трудности. Одна из основных идей, принадлежащих Winfree, сводится к тому, чтобы использовать наличие фазового сдвига типа 1 при небольшой силе стимула для получения информации о фазовых сдвигах при промежуточных значениях величины стимула. Трудности возникают из-за того, что без дальнейших экспериментов или без значительного количества дополнительных данных о топологической структуре нелинейного осциллятора трудно сделать точные предсказания о фазовом сдвиге при стимулах промежуточной силы. Последующие рассуждения могут показаться сложными, но они важны для всех исследователей, желающих применить топологическую теорию для решения конкретных проблем.

Ключевое понятие, необходимое для применения топологических результатов к конкретным ситуациям, вытекает из следующих

свойств непрерывности нелинейных автоколебаний. Если (1) в основе биологического осциллятора лежат устойчивые автоколебания и (2) все возмущения колебаний, имеющие фиксированную силу, но различные фазы, сдвигают представляющую точку в фазовом пространстве в некоторую другую точку, которая остается в области притяжения колебаний, то после завершения всех переходных процессов график зависимости новой фазы от прежней фазы при фиксированной силе стимула представляет собой непрерывную функцию, которая отображает единичную окружность в себя (см., например, зависимость ϕ' от ϕ на рис. 6.7).

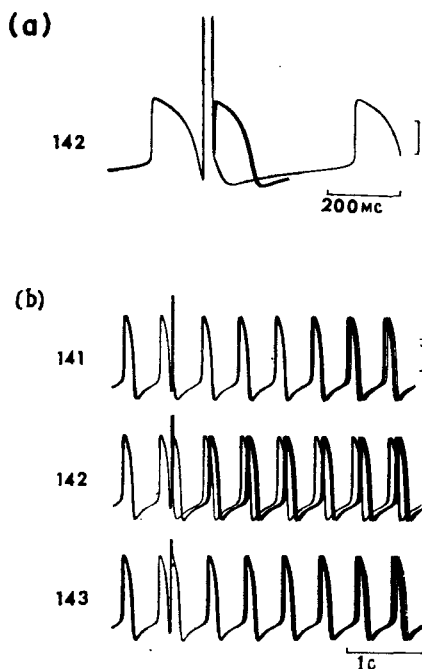


Рис. 6.11. Данные по фазовым сдвигам, полученные на спонтанно сокращающихся агрегатах сердечных клеток из желудочков куриного эмбриона. Импульсы стимулирующего тока имели амплитуду 37 нА и длительность 20 мс. Цифры на рисунке слева указывают интервал от начала потенциала действия до момента приложения стимула в мс. Виден разрывный ответ (см. обсуждение в тексте). Из работы Guevara, Shrier and Glass (1986).

Во многих случаях зависимость новой фазы от прежней фазы, по-видимому, не является непрерывной. Примером могут служить ранее упомянутые исследования фазового сдвига в агрегатах спонтанно пульсирующих клеток сердца куриного эмбриона. При малых силах стимула наблюдалась зависимость новой фазы от преж-

ней фазы типа 1, а при больших силах стимула — типа 0. При промежуточных значениях силы стимула преобладала другая ситуация (рис. 6.11). Последовательность стимулов, приложенных спустя 141 мс после потенциала действия, вызывала увеличение длительности возмущенного цикла, но те же самые стимулы, приложенные спустя 143 мс, приводили к укорочению длительности возмущенного цикла. Стимулы, приложенные спустя 142 мс, вызывали один из двух типов ответа — либо удлинение, либо укорочение длительности возмущенного цикла. Если позволить колебаниям продолжаться в течение нескольких циклов, становится ясно, что огибающие потенциалов действия после удлинения и укорочения различны (т. е. они не накладываются друг на друга, как следовало бы ожидать, если бы кривая зависимости новой фазы от прежней фазы была непрерывной).

Данные, представленные на рис. 6.11, ставят фундаментальную проблему. При данной силе стимула не было обнаружено возмущений, которые выводили бы колебания из области притяжения аттрактора. Следовательно, если функция, описывающая фазовый сдвиг, разрывна, что, по-видимому, соответствует действительности, то основной ритм не может быть представлен движением по предельному циклу. На основании анализа дифференциальных уравнений, моделирующих ионный поток через физиологические мембраны, можно предположить, что, хотя кривые фазовых сдвигов выглядят разрывными, в действительности они могут быть непрерывны. Моделирование показало, что эти ионные модели могут давать чрезвычайно крутые функции фазовых сдвигов, которые было бы трудно наблюдать экспериментально. Экспериментальная проверка свойств непрерывности, которая требует временного разрешения менее 1 пс — необходимость этого вытекает из моделей — оказывается невозможной из-за шума и технических ограничений. Таким образом, для всех практических целей экспериментально измеренные функции фазовых переходов оказываются разрывными при условии, что предсказания модели так же точны в этом случае, как и во многих других. Если КФП разрывна при некоторых силах стимула, то топологические рассуждения, основанные на непрерывности функции, не могут быть применены. Следовательно, использование соображений о непрерывности функции, описывающей КФП, всегда спорно в тех случаях, когда ее не удастся явно показать.

Точно так же важно напомнить, что непрерывные феноменологические ионные модели дают усредненные величины флуктуирующих потоков через ионные каналы. Следовательно, теоретические интерпретации, основанные на непрерывных дифференциальных уравнениях, могут иметь силу только в случае, если шаги по времени и току достаточно велики, чтобы флуктуациями в отдельных каналах можно было пренебречь. При очень малых при-

ращениях, которые использовались при обсуждении фазовых сдвигов в ионных моделях, флуктуации в каналах важны и могут приводить к кажущейся разрывности в экспериментах.

6.6. Заключение

Во многих случаях возмущение одиночным импульсом спонтанно осциллирующей физиологической системы приводит к сдвигу фазы текущего ритма. Величина сдвига зависит как от величины стимула, так и от фазы стимула в цикле. График зависимости новой фазы от прежней фазы (кривая фазовых переходов, КФП) представляет собой либо непрерывную функцию с числом оборотов, равным 1 (тип 1), или 0 (тип 0), либо разрывную функцию. Вообще говоря, релаксационные модели дают разрывные КФП, а модели с предельным циклом дают КФП типа 1 при малых силах стимула и КФП типа 0 при больших силах стимула. Во многих экспериментальных системах и математических моделях быстрые изменения КФП в узком диапазоне фаз стимула делают однозначное выявление качественных особенностей КФП трудным, если не невозможным.

Во многих теоретических работах неявно предполагается, что дифференциальные уравнения являются наиболее подходящей моделью для колебательного биологического процесса. Экспериментально наблюдавшиеся разрывности, которые трудно объяснить с помощью моделей, сформулированных в виде дифференциальных уравнений, могут быть получены в релаксационных моделях (разд. 6.2). При некоторых особых обстоятельствах релаксационные модели представляют предельные случаи автогенераторов и часто используются в качестве простых концептуальных моделей ритмогенеза в физиологических системах.

Примечания и литература, глава 6

6.1. Обзор экспериментальных результатов

Обширная литература по фазовым сдвигам в биологических ритмах, вызванным возмущением, подробно обсуждается в работах Winfree (1980, 1987a, b).

Описание рефлекса Геринга — Брейера можно найти в оригинальной работе Breuer (1868). Adrian (1933) в своей классической работе продемонстрировал роль афферентных волокон блуждающего нерва в модуляции рефлекса. Дальнейшие исследования роли афферентных волокон блуждающего нерва в физиологии дыхания были выполнены многими другими авторами, и мы использовали важные результаты работ Clark and Euler (1972) и Knox (1973). Iscoe and Vanner (1980) изучали длительный временной сдвиг дыхательного ритма, вызванный стимуляцией блуждающего нерва.

Современный обзор дыхательного ритмогенеза, включающий рефлексорные механизмы блуждающего нерва, см. в монографии Feldman (1986).

Фазовый сдвиг в препаратах волокон Пуркинье описан в статье Jalife and Moe (1976, 1979), обзор литературы на эту тему можно найти в работе Jalife и Michaels (1985).

6.2. Фазовый сдвиг в релаксационных моделях

Многие исследователи использовали релаксационные модели для описания респираторной активности. Примерами могут служить работы Bradley et al (1975), Herczynski and Karczewski (1976), Remmers (1976), Cohen and Feldman (1977), Baconnier et al (1983) и Petrillo and Glass (1984). Столь же многочисленны работы, в которых в качестве моделей центрального генератора дыхательного ритма предложены нелинейные дифференциальные уравнения, имеющие решения в виде предельного цикла (Feldman and Cowan (1975); Geman and Miller (1976), Finchman and Liassides (1978); Pham Dinh et al. (1983); Baconnier et al. (1983)). В некоторых предельных случаях автогенератор можно аппроксимировать релаксационной моделью. Впервые эта мысль была высказана при обсуждении регуляции митоза в работе Tyson and Sachsenmaier (1978). Другой пример такого соответствия, относящийся к дыханию, дается у Petrillo and Glass (1984).

6.3. Сдвиг фазы автогенераторов

Основные источники по теории фазовых сдвигов предельных циклов — это книги и статьи Winfree (1975, 1977, 1980, 1987 a, b), в которых можно найти обширную информацию по истории вопроса, примеры и ссылки на другие источники. Теоретическое обсуждение фазовых сдвигов автоколебаний проводится также в работах Pavlidis (1973), Guckenheimer (1975), Kavato and Suzuki (1978) и Kavato (1984). В этой книге данные излагаются в соответствии со статьёй Glass and Winfree (1984).

Van Meerwijk et al. (1984) применили теорию к экспериментам по фазовым сдвигам сердечного ритма в агрегатах клеток из сердца куриного эмбриона. Возможно, что теория применима также и для объяснения генерации дыхательного ритма. Изучение действия стимуляции верхнего гортанного нерва на дыхательный ритм свидетельствует о том, что при слабых стимулах происходят фазовые сдвиги типа 1, а при сильных стимулах — сдвиги типа 0 (Paydarfar, Eldridge and Kiley (1986)). Подобные результаты были получены в экспериментах, в которых электрические стимулы прикладывались непосредственно к мозгу (Paydarfar and Eldridge (1987)).

6.4. Фазовый сдвиг в различных системах

Эксперименты по фазовым сдвигам были выполнены для очень большого числа других систем, как уже было отмечено ранее. Особый интерес вызывают исследования жевания (J.P. Lund, Rosignol and Murakami (1981)) и локомоции (Forssberg et al. (1976)). Фазовый сдвиг использовался в качестве диагностического средства для выявления паркинсонизма (R.B. Stein, Lee and Nichols (1978) и Lee and R.B. Stein (1981)). Анализ модулированных парасистолических ритмов, основанный на фазовых сдвигах, обсуждался в работах Jalife and Moe (1976, 1979) и Moe et al. (1977). Использование этих идей в клинике было рассмотрено у Furuse, Matsuo and Saigusa (1981), Jalife, Anizelevitch and Moe (1982), Nau et al. (1982) и Castellanos et al. (1984). Хороший обзор был недавно сделан Jalife and Michaelis (1985). Дополнительное обсуждение теории модулированной парасистолы проводится в разд. 7.5.

6.5. Трудности в применении топологической теории

Топологическая теория фазовых сдвигов, кратко изложенная в разд. 6.3, — довольно тонкая вещь, и, к сожалению, часто неправильно истолковывается в экспериментальной литературе. Например, Jalife and Antzelevitch (1979) утверждают: «Его [Winfree] теория, в которой используется метод дифференциальной топологии, предсказывает, что если фазовый сдвиг пейсмекера в ответ на возмущение происходит по некоторому определенному типу [т. е. по типу 1 при малой силе стимула и по типу 0 при большой силе стимула], то должны существовать характерные величина стимула и время его приложения, при которых пейсмекерная активность полностью уничтожается». Даже если это рассуждение и привело Jalife and Antzelevitch (1979) к открытию прерывания потенциалов действия одиночным стимулом, это утверждение тем не менее ошибочно, поскольку может существовать неустойчивая фазовая сингулярность. В этом случае колебания всегда восстанавливаются после возмущения.

Количественные характеристики фазовых сдвигов, предсказанных на основании дифференциальных уравнений типа Ходжкина — Хаксли, моделирующих поведение возбудимой мембраны, были даны в работах Best (1979), Chay and Lee (1984, 1985) и Clay, Guevara and Shrier (1984). На основании исследований этих авторов можно ожидать, что наблюдение топологических свойств функций фазовых переходов (например, поведение типа 1 или типа 0) может быть сопряжено с трудностями из-за очень большой КФП. Отсюда возникает возможность объяснения кажущейся разрывности в динамике фазовых переходов, наблюдавшихся в работе Guevara, Shrier and Glass (1986). Теоретические доводы в пользу непрерывности КФП приводятся у Winfree (1983b, 1987b).

Периодическая стимуляция биологических осцилляторов

Периодическая стимуляция спонтанно осциллирующих физиологических процессов оказывает мощное воздействие на эндогенный ритм. При изменении частоты и амплитуды периодической стимуляции устанавливаются разнообразные типы связей между стимулом и спонтанным осциллятором. В некоторых случаях происходит захват частоты и фазы спонтанного ритма стимулом, так что на каждые N циклов стимула приходится M циклов спонтанного ритма, и спонтанные колебания происходят в определенной фазе (или фазах) периодического стимула (*захват фазы $N : M$*). Помимо ритмов с захватом фазы, можно наблюдать также нерегулярные или аperiodические движения, при которых фиксированные соотношения фаз и регулярно повторяющиеся циклические процессы не наблюдаются. В разд. 7.1 мы обсуждаем основные наблюдения в экспериментах по захвату фазы, уделяя особое внимание экспериментам на сердечной и дыхательной системах. В разд. 7.2 мы развиваем математические концепции, необходимые для теоретического анализа явления захвата фазы. Эти концепции используются при анализе захвата фазы в релаксационных моделях в разд. 7.3 и в моделях с предельным циклом в разд. 7.4. В разд. 7.5 мы обсуждаем некоторые явления, связанные с захватом фазы у людей.

7.1. Обзор экспериментальных результатов

Одна из экспериментальных парадигм в изучении физиологических осцилляторов состоит в том, что осциллятор подвергается воздействию периодических стимулов, в то время как физиологические условия поддерживаются по возможности постоянными. Мы не пытаемся подытожить всю обширную информацию, имеющуюся по этому вопросу; вместо этого мы обсуждаем два характерных случая: механическую вентиляцию легких у животных и воздействие на сердечный ритм периодической стимуляции с использованием внутриклеточного микроэлектрода. На основании рассмотрения этих случаев делаются обобщения, применимые к широкому классу экспериментальных систем.

Со времен Геринга и Брейера известно, что периодическое расширение легких механическим вентилятором может привести к

захвату фазы эндогенного дыхательного ритма у млекопитающих ритмом вентилятора. Полагают, что захват фазы осуществляется через рефлексы Геринга—Брейера, при которых расширение легких угнетает вдох и удлиняет выдох (см. гл. 6). Аfferентная активность рецепторов растяжения легких передается по аfferентным волокнам блуждающего нерва. Захват дыхательного ритма может изучаться с помощью механической вентиляции легких животного при различных объемах и частотах вентилятора в условиях поддержания постоянных уровней анестезии, температуры тела и концентрации газов в крови.

Эксперименты выполнялись на парализованных, анестезированных пентобарбиталом взрослых кошках. Активность дыхательного центра прослеживалась с помощью отведения активности одной из ветвей диафрагмального нерва. У нормального непарализованного животного диафрагмальный нерв иннервирует диафрагму, и его активация вызывает сокращение диафрагмы, что приводит ко вдоху. У парализованного животного нервно-мышечная передача между диафрагмальным нервом и диафрагмой блокируется, и расширение легких происходит исключительно в результате механической вентиляции. Однако аfferентная активность рецепторов растяжения легких по-прежнему передается по блуждающему нерву. Необходимо предпринимать специальные меры для поддержания постоянной концентрации газов в крови при изменении частоты и амплитуды вентилятора. Если животное подвергается гипервентиляции, активность дыхательного центра исчезает из-за низкого уровня CO_2 . Один из методов поддержания постоянного уровня газов в крови заключается в одновременном изменении частоты и объема вентилятора, так что результирующая вентиляция в единицу времени поддерживается постоянной. Однако этот метод не может быть использован, если нужно получить информацию о взаимодействии между респираторным ритмом и искусственной вентиляцией в зависимости от ее частоты и объема (изменяемых независимо). В этом случае можно использовать другой метод, заключающийся в добавлении CO_2 к вдыхаемому газу для поддержания постоянных физиологических уровней CO_2 даже при больших объемах и частотах вентилятора.

При изменении объема и частоты вентилятора устанавливаются различные взаимодействия между вентилятором и активностью диафрагмального нерва. Возникающие при этом ритмы располагаются в координатах «объем вентилятора» — «частота вентилятора» упорядоченным образом, как показано на рис. 7.1. На врезках представлены типичные записи объемов вентилятора и активности диафрагмального нерва, соответствующие различным случаям захвата фазы, а также ритмам без захвата фазы (возникающим в заштрихованных областях). В этих экспериментах не могут быть использованы малые частоты и объемы вентиляции из-за необхо-

димости поддерживать адекватную вентиляцию. Невозможно также изучить действие очень больших частот и объемов из-за механических ограничений вентилятора и ограниченной емкости легких кошки.

Как обсуждалось в разд. 4.2, принято считать, что дыхательный ритм генерируется сложной сетью нейронов в стволе мозга.

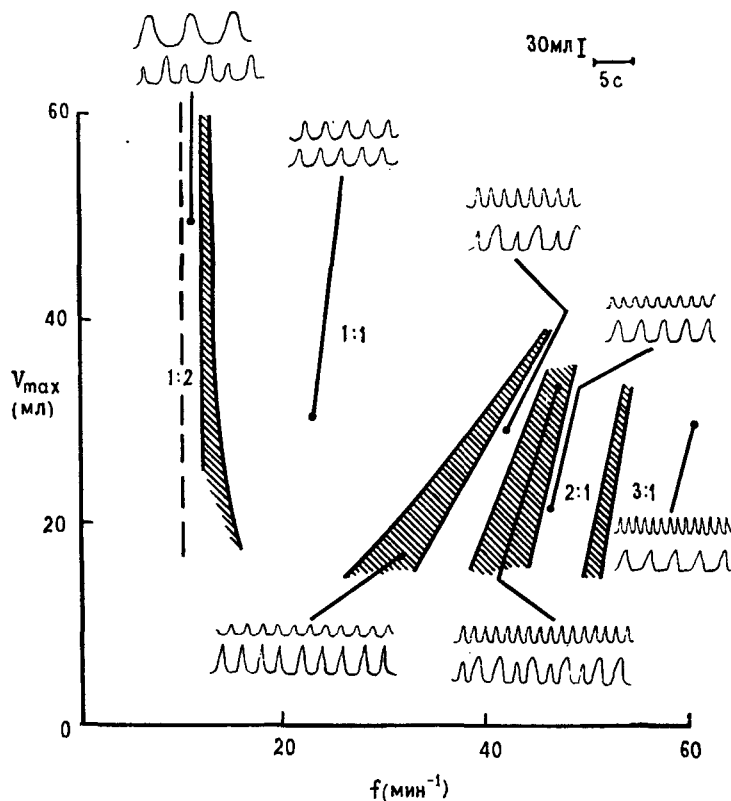


Рис. 7.1. Зоны захвата фазы при взаимодействии между ритмом механического вентилятора и дыхательным ритмом, полученные в экспериментах на анестезированных парализованных кошках. На каждой врезке верхняя кривая показывает легочный объем, нижняя — интегральную активность диафрагмального нерва. Все графики имеют одинаковый масштаб. Заштрихованные области соответствуют нерегулярной динамике. $V_{\max}$ — максимальный объем вентилятора и f — частота вентилятора. Из работы Petrillo and Glass (1984).

В отличие от дыхательного ритма, сердечный ритм генерируется в специализированном участке синусно-предсердного узла, состоящем из связанных клеток, которые функционируют как пейсмейкер сердца. Мы переходим к описанию экспериментов, в кото-

рых изучалось влияние импульсных электрических стимулов на спонтанно сокращающиеся клетки, изолированные из желудочков сердца куриного эмбриона.

При изменении частоты и тока электрических стимулов устанавливаются различные виды взаимодействий между стимулято-

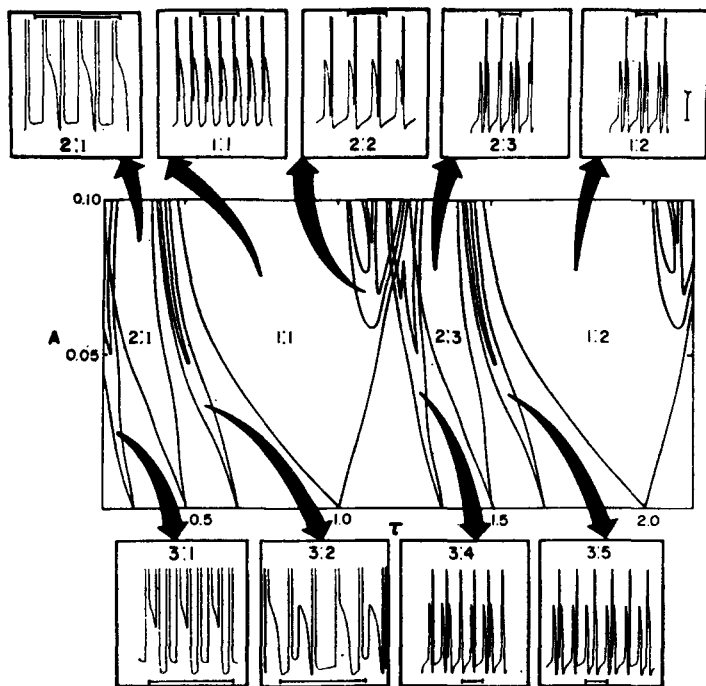


Рис. 7.2. Теоретически вычисленные зоны захвата фазы (сплошные линии) и примеры записей (врезки), полученных на стимулируемых агрегатах клеток сердца куриного эмбриона. A — амплитуда стимула (в произвольных единицах) и τ — период стимула, отнесенный к собственной длительности цикла. Калибровка соответствует 1 с по горизонтали и 50 мВ по вертикали.

Из работы Glass, Guevara and Shrier (1987).

ром и сердечными клетками. Результаты этих экспериментов показаны на рис. 7.2, на этом рисунке врезки показывают различные ритмы, наблюдающиеся при захвате фазы, а сплошные линии представляют результаты теоретических вычислений, основанных на экспериментах по сдвигу фаз с помощью одиночных импульсов. Помимо устойчивых ритмов с захваченной фазой, показан ряд нерегулярных движений. В разд. 7.4 мы обсудим теоретические методы, использованные для вычисления зон захвата фазы и покажем, что наблюдающиеся нерегулярные ритмы связаны с хаотической динамикой.

Несмотря на то, что эти результаты были получены на двух сильно отличающихся физиологических системах с использованием различных способов периодической стимуляции, обнаружились некоторые поразительные особенности, общие для обеих систем. Ниже приводятся обобщения, применимые к большому числу экспериментов по периодическому воздействию внешней силы на биологические осцилляторы.

1. Наиболее часто наблюдающиеся устойчивые зоны захвата фазы соответствуют небольшой кратности циклов вынуждающего стимула и свободного ритма (т. е., 2:1, 3:2, 1:1, 2:3, 1:2). Хотя можно наблюдать и другие отношения $N:M$ с большими величинами N и M , они занимают меньшие области в пространстве параметров частота — амплитуда и, следовательно, могут легко ускользнуть от внимания или маскироваться шумом.

2. Устойчивые ритмы существуют в определенных областях плоскости частота — амплитуда. Принято связывать число оборотов $\rho = M/N$ с ритмом $N:M$. Таким образом, ρ уменьшается с увеличением частоты стимуляции при фиксированной амплитуде стимула.

3. При очень низких амплитудах стимуляции трудно поддерживать устойчивый захват фазы.

4. При изучении областей амплитудно-частотного пространства параметров, расположенных между зонами устойчивого захвата фазы, обычно можно найти такие значения параметров стимуляции, которые приводят к нерегулярной динамике.

Несмотря на некоторое сходство, между сердечной и дыхательной системами существуют различия. Например, область кратности 2:2, наблюдаемая при периодической стимуляции сердечных клеток, не обнаруживалась в случае механической вентиляции легких кошки. Целью теоретического изучения захват фазы является обеспечение теоретической основы для понимания сходства и различия между разными объектами. В идеале исследователи хотели бы делать предсказания о захвате фазы при изменении параметров стимуляции исходя из механизмов ритмогенеза и связи между стимулятором и свободным ритмом. На практике математический анализ периодического воздействия внешней силы на нелинейные осцилляторы оказывается чрезвычайно сложным, и детальные количественные характеристики движения таких систем были получены лишь в нескольких специальных случаях.

Теоретические исследования показывают, что хотя существует большое сходство между динамическим поведением различных систем, выявляются также и различия при достаточно подробном его изучении. Чтобы подкрепить это утверждение, мы рассмотрим динамическое поведение различных модельных систем при действии на них периодической стимуляции. Мы также обсудим захват фазы биологических ритмов в ряде клинических случаев.

7.2. Математические концепции

Изучение вынужденных нелинейных колебаний имеет богатую историю, и в этой области все еще продолжается активная работа. Действие периодической внешней силы на нелинейные осцилляторы изучалось в 20-х годах Ван-дер-Полем и Ван-дер-Марком. Они высказали предположение, что активность сердца можно моделировать тремя нелинейными осцилляторами, соответствующими синусовому узлу, предсердиям и желудочкам. Между синусовым и предсердным осцилляторами существует однонаправленная связь, и такая же связь существует между предсердным и желудочковым осцилляторами. Уменьшая связь между предсердным и желудочковым осцилляторами, они обнаружили, что можно получить ряд различных ритмов с захватом фазы, которые качественно соответствуют классу сердечных аритмий, называемых *атриовентрикулярной (АВ) блокадой сердца*. Однако многие исследователи в области сердечно-сосудистой физиологии приписывают АВ-блокаду сердца блокированию проведения в АВ узле, а не отсутствию синхронизации между предсердными и желудочковыми осцилляторами (см. разд. 8.1).

Простое дифференциальное уравнение второго порядка, предложенное Ван-дер-Полем для моделирования нелинейных автоколебаний, сыграло важную роль в прикладной математике. Изучение влияния периодического синусоидального воздействия на решение этого уравнения было впервые предпринято Ван-дер-Полем и продолжается в наши дни. Уравнение Ван-дер-Поля с вынуждающим членом может быть записано в виде

$$\frac{d^2u}{dt^2} - \varepsilon(1 - u^2)\frac{du}{dt} + u = B \cos(vt). \quad (7.1)$$

При $B = 0$ существуют только устойчивые автоколебания. При изменении v и B возникают области захвата частоты, показанные на рис. 7.3. В сороковых годах Cartwright и Littlewood, а затем Levinson сделали замечательное наблюдение, которое заключалось в том, что при некоторых значениях параметров возможно существование аperiодических орбит для некоторого набора начальных условий. В терминах современной нелинейной динамики эти аperiодические орбиты соответствуют хаотическому динамическому поведению нелинейных осцилляторов, на которые действует периодическая внешняя сила. В знаменитой статье, опубликованной в 1967, Смейл (Smale), придерживавшийся концепции Левинсона, открыл математическую конструкцию (*подкова Смейла*), демонстрирующую существование бесконечного числа периодических, а также аperiодических орбит в особом классе двумерных разностных уравнений (диффеоморфизмов плоскости).

Для ознакомления с математическим анализом вынужденных

нелинейных колебаний рассмотрим гипотетическую ситуацию, в которой некоторый биологический осциллятор подвергается периодической стимуляции. Чтобы рассмотреть вынужденные колебания на конкретном примере, представим себе, что спонтанно осциллирующий нейрон подвергается возмущению синусоидальным электрическим током. Примем, что период синусоидальных колебаний равен 1с, и допустим, что период колебаний нервной клетки (T_0) отличен от 1с. Будем вести запись последовательных моментов времени, в которые происходит разряд нервной клетки.

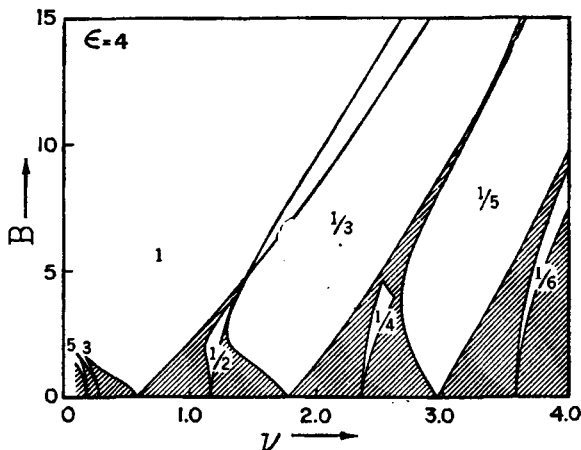


Рис. 7.3. Области захвата фазы осциллятора Ван-дер-Поля (уравнение (7.1)) синусоидальным колебанием, полученные с помощью аналогового компьютера. Указаны отношения между циклами возмущаемого осциллятора и вынуждающей функцией. Динамика в заштрихованных областях была названа «биевниями» (в настоящее время используется термин «квазипериодичность»). Из работы Hayashi (1964).

В предельном случае отсутствия связи между нейроном и возмущением синусоидальная стимуляция не оказывает никакого влияния. Этот случай сводится к тривиальной задаче вычисления времени следующего разряда нейронного осциллятора. Если t_i — время i -го разряда, то

$$t_{i+1} = t_i + T_0. \quad (7.2)$$

Если нас интересует только фаза синусоидального стимула, в которой происходит разряд нейрона, то достаточно рассмотреть только дробную часть значений t_i . Найдём дробную часть t_i (t_i по модулю 1) и назовём результирующую фазу i -го разряда ϕ_i (рис. 7.4а). Например, если положить $T = 0.75$ с, то $\phi_{i+1} = \phi_i + 0.75 \pmod{1}$. График этой функции показан на рис. 7.4б. В более общем случае (при наличии связи) синусоидальный стимул оказывает

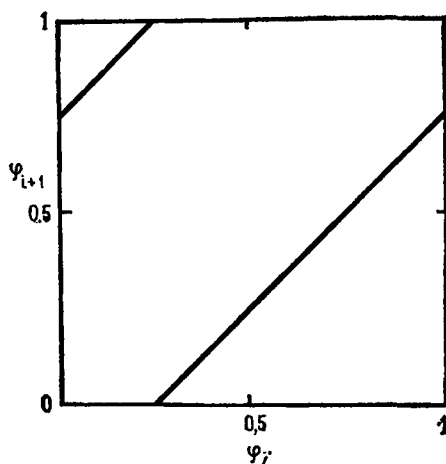
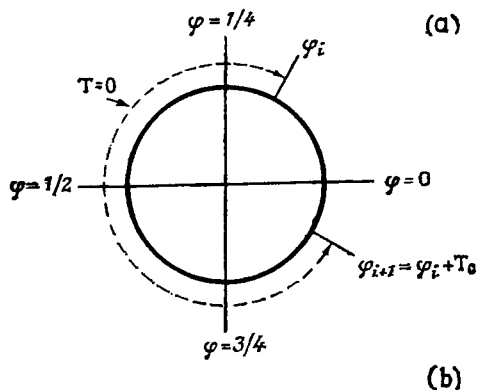


Рис. 7.4. (а) Схематическое изображение фазы двух последовательных разрядов нейронного осциллятора в синусоидальном цикле при допущении об отсутствии влияния одного разряда на другой. (б) График соответствующего разностного уравнения.

влияние на разряд нейрона. Однако если связь сравнительно слабая, отличие от предельного случая с нулевой связью будет невелико. В этом случае уравнение (7.2) можно переписать в виде

$$\varphi_{i+1} = \varphi_i + f(\varphi_i, b) + T_0 \pmod{1}, \quad (7.3)$$

где функция $f(\varphi_i, b)$ есть в общем случае нелинейная функция, которая зависит от силы связи b . В пределе, при нулевой связи, $f(\varphi_i, 0) = 0$.

Уравнение (7.3) представляет собой другой пример разностного уравнения (см. разд. 2.5). Если нелинейная функция f известна,

то можно рассчитать динамику для всех моментов времени в будущем. Однако в отличие от квадратичного отображения (уравнение (2.6)) уравнение (7.3) содержит два параметра b и T_0 . Моменты разрядов t_i (по модулю 1) могут быть представлены в виде точек, лежащих на окружности единичной длины. Тогда итерацией уравнения (7.3) одна точка окружности переносится в другую точку. Такая функция называется *круговым отображением*. Чтобы понять влияние возмущений, важно понимать изменения в динамике (бифуркации), которые возникают при изменении параметров кругового отображения.

При условии, что нелинейная функция f не слишком велика, бифуркации этого уравнения хорошо объяснимы. Точное матема-

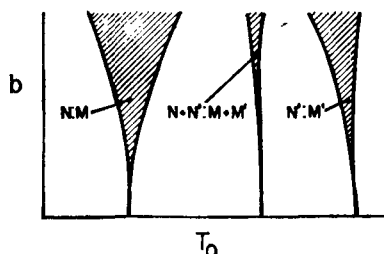


Рис. 7.5. Схематическая диаграмма языков Арнольда. В заштрихованных областях существует устойчивый захват фазы при взаимодействии между спонтанно осциллирующей системой и вынуждающей периодической стимуляцией. Между любыми двумя зонами устойчивого захвата фазы всегда существуют другие зоны. Ордината соответствует амплитуде, а абсцисса — периоду вынуждающей периодической функции.

тическое определение выражения «не слишком велика» означает, что должно существовать взаимно однозначное соответствие между φ и φ' . То есть для любого значения φ должно существовать одно и только одно значение φ' , а для каждого значения φ' должно существовать одно и только одно значение φ . Такие отображения называются *обратимыми*.

Анализ бифуркаций обратимых круговых отображений был предпринят в прошлом веке Пуанкаре и до сих пор привлекает большое внимание. Основные результаты были получены советским математиком В. И. Арнольдом. Результаты его исследований показаны схематически на рис. 7.5. В плоскости параметров (b , T) имеются хорошо различимые области, называемые *языками* (или *рогами*) Арнольда, которые соответствуют устойчивому захвату фазы кратности $N:M$ (N циклов стимулятора и M циклов нейронного осциллятора). Языки Арнольда существуют для всех рациональных отношений $N:M$, где N и M — взаимно простые числа (т. е. не имеющие общего делителя). Это означает, что существует бесконечное число языков Арнольда, соответствующих всем воз-

возможным отношениям частот стимулятора и возмущаемого осциллятора. Видно, что структура, показанная на рис. 7.5, присутствует также на рис. 7.2 и 7.3, по крайней мере в некоторой области пространства параметров.

В обратимых круговых отображениях при всех значениях параметров внутри языка Арнольда, соответствующего захвату фазы $N:M$, все начальные условия асимптотически приближаются к устойчивому захвату фазы $N:M$. Мы неформально определяем *число оборотов* как отношение между числом циклов стимулятора и числом циклов возмущенного осциллятора. Таким образом, при захвате фазы $N:M$, число оборотов $\rho = M/N$ (см. также математическое приложение).

Возможны ли какие-нибудь комбинации амплитуды и частоты стимула, которые не приводят к устойчивому захвату? Иначе говоря, каково динамическое поведение в областях между языками Арнольда? Существуют такие значения параметров, при которых устойчивый захват не наблюдается ни при каких начальных условиях. В этом случае динамика называется *квазипериодической*. Проще всего можно представить себе такую динамику, рассмотрев случай, в котором два ритма полностью независимы. С течением времени фазовые отношения между двумя ритмами будут непрерывно изменяться, но в общем случае, если отношение частот иррационально, никогда не повторятся. Если каждое новое значение ϕ_i отложить на окружности, то в пределе при $i \rightarrow \infty$ окружность будет плотно покрыта точками (это означает, что любая точка на окружности находится как угодно близко к другой точке последовательности $\phi_0, \phi_1, \phi_2, \dots$). Динамика является аperiодической, но не хаотической, поскольку два близких начальных условия остаются близкими при последующих итерациях.

Такая динамика иногда называется *колебательным свободным пробегом*, или *относительной координатой*. Типичный случай квазипериодической динамики показан на рис. 7.1 на врезке, соответствующей области параметров, лежащей между зонами ритмов 1:1 и 3:2. Хотя можно ожидать, что будет трудно найти области значений параметров, в которых возникает квазипериодичность, существует конечная вероятность того, что квазипериодичность будет наблюдаться при случайном выборе параметров обратимых круговых отображений. Действительно, в тех экспериментальных исследованиях, где используется слабая стимуляция, обычно наблюдается квазипериодичность, а не захват фазы.

До сих пор мы ограничивались рассмотрением ситуации, в которой сила связи (и, следовательно, нелинейность) не слишком велика, и динамика может быть представлена с помощью обратимых круговых отображений. В некоторых экспериментальных системах и в математических моделях при увеличении силы периодического возмущения такое представление динамики оказывается

невозможным, и тогда относительно простая и хорошо понятная структура языков Арнольда не наблюдается. Рассмотрим теперь несколько способов, с помощью которых структура языков Арнольда может быть разрушена в случае периодического действия внешней силы на колебания в релаксационных моделях и в моделях с предельным циклом.

7.3. Периодическое возмущение в релаксационных моделях

Периодическая модуляция может быть включена в релаксационные модели двумя различными способами. Во-первых, можно принять, что периодически модулируется активность, но порог

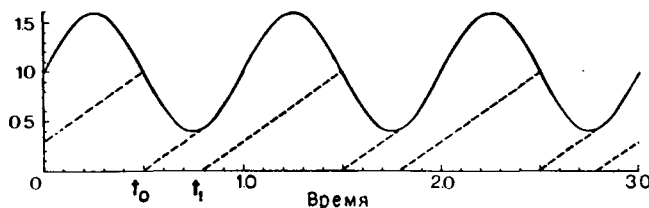


Рис. 7.6. Релаксационная модель с синусоидально модулируемым порогом. После достижения порога происходит мгновенный возврат к нулю. Начиная с некоторого начального условия t_0 , порог впервые достигается в момент времени t_1 , который может быть вычислен из уравнения (7.5). Показан захват фазы 1 : 2. Адаптировано из работы Glass and Mackey (1979b).

сохраняется постоянным. В альтернативном случае периодической модуляции может подвергаться порог. В дальнейшем мы будем обсуждать эффекты модуляции порога.

Одним из побуждений к анализу периодического возмущения в релаксационных моделях послужили экспериментальные исследования механической вентиляции у кошек. Анализ осциллограмм на рис. 7.1, в частности ритмов 1:2 и 3:2, показывает, что сильное расширение легких совпадает с преждевременным прекращением вдоха. Это служит удивительно наглядной иллюстрацией применимости к этой системе релаксационной модели с модуляцией порога. Как мы уже обсуждали в гл. 6, рефлекс Гeringa—Брейера могут моделироваться с помощью релаксационных моделей.

Рассмотрим простую релаксационную модель с периодически модулируемым порогом (рис. 7.6). Для конкретности и простоты допустим, что порог описывается синусоидальной функцией

$$\theta(t) = 1 + k \sin(2\pi t). \quad (7.4)$$

Допустим, что активность увеличивается линейно, с крутизной γ , до пороговой величины и затем устанавливается в 0. Наша цель

заключается в том, чтобы понять особенности бифуркаций и динамики в этой модели как функции параметров при любых начальных условиях.

Допустим, что t_0 известно (рис. 7.6). Тогда время t_1 , за которое активность впервые достигает порога, может быть найдено решением уравнения

$$\gamma(t_1 - t_0) = 1 + k \sin(2\pi t_1).$$

Это уравнение трансцендентно по t_1 и не имеет аналитического решения. Однако значение t_1 в уравнении (7.5) определяется неявно

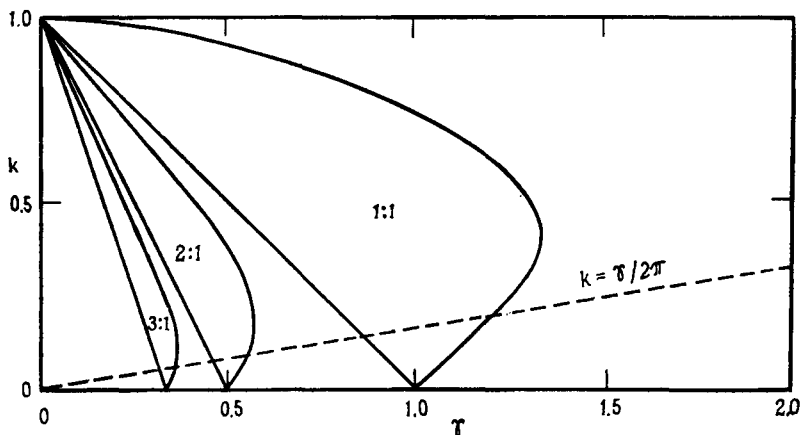


Рис. 7.7. Зоны захвата фазы в релаксационной модели. Частота в отсутствие синусоидальной модуляции ($k = 0$) есть $f = \gamma$. Структура языков Арнольда имеет место в области, ограниченной сверху пунктирной линией. Из работы Glass and Belair (1986).

но разностным уравнением и может быть получено численно, если заданы начальные условия и значения параметров. Некоторые из полученных зон захватывания показаны на рис. 7.7.

При $k < \gamma/2\pi$ динамика описывается непрерывным обратимым отображением единичной окружности, и предшествующие соображения, касающиеся языков Арнольда, применимы к этому случаю. Если же крутизна нарастания активности меньше, чем максимальная крутизна синусоидальной волны, то динамика описывается разрывной необратимой функцией. Известно, что в этом случае все еще будет происходить захват фазы $N:M$ для всех целых взаимно простых N и M . Существуют также такие значения параметров, которые приводят к аperiodической динамике. Однако имеются два отличия между свойствами аperiodической динамики в случае, когда она описывается разрывными кусочно-монотонными отображениями и обратимыми отображениями. Во-

первых, последовательные итерации больше не приводят к образованию плотной орбиты на единичной окружности. Плотная орбита, очевидно, невозможна, так как существует запрещенная область значений t_{i+1} , в которой нет никакого прообраза. Во-вторых,

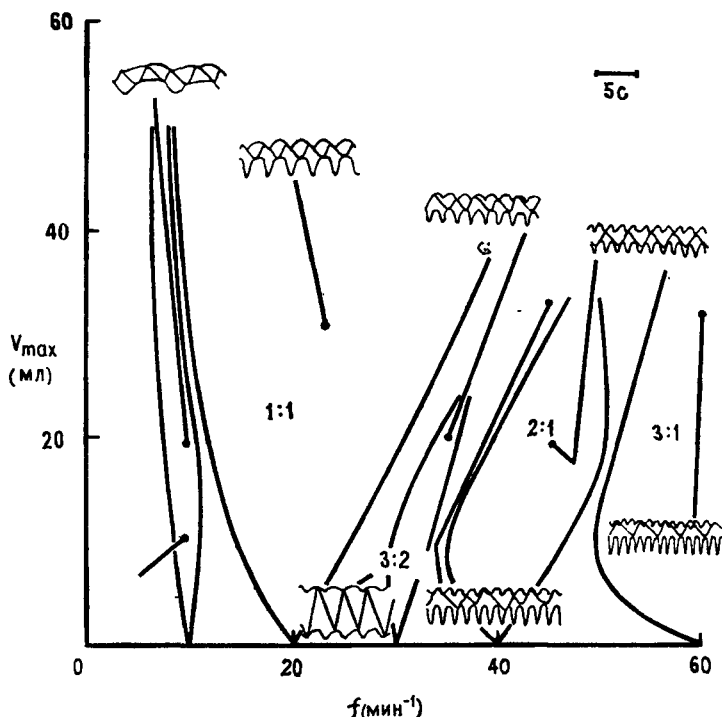


Рис. 7.8. Различные зоны захвата фазы в теоретической модели механической вентиляции парализованной, анестезированной кошки. В модели, как показано на врезках, имеются два значения порога, модулируемые периодическим расширением легких (не показано). Жирными линиями на врезках показан сигнал генератора дыхательного ритма, который линейно возрастает и падает между двумя пороговыми значениями. Сравните с рис. 7.1. Из работы Petrillo and Glass (1984).

вероятность того, что будет выбран ряд значений параметра, связанных с аperiodической динамикой, становится равной нулю.

Помимо исследований релаксационных моделей, в которых пороги описываются синусоидальными функциями, были проведены исследования свойств релаксационных моделей, в которых использованы кусочно-линейные функции для описания порога. Такие исследования делают возможным гораздо более полный анализ динамики, чем в случае синусоидальных порогов. Например, Lasota и Mackey доказали, что такие модели дают хаотическую ди-

намику в некоторых областях значений параметров. Значение этого открытия заключается в возможности наблюдения хаоса даже в чрезмерно упрощенных моделях периодического возмущения колебаний. На основе этого открытия можно предположить, что появление хаотической динамики, по крайней мере в некоторой области параметров стимуляции, может быть очень общим явлением для периодически возмущаемых физиологических осцилляторов.

Petrillo и Glass попытались построить более реалистичные релаксационные модели для описания захвата дыхательного ритма. Они предположили, что два порога модулируются объемом механического вентилятора. Продолжительность вдоха и выдоха представлена активностью, осциллирующей между двумя пороговыми уровнями. Существует некоторая задержка между моментом достижения порога вдоха и началом вдоха. Эта модель имеет пять параметров, которые могут быть получены из экспериментальных данных. Численные исследования модели (рис. 7.8) дают хорошее согласие с результатами экспериментов, показанными на рис. 7.1. Однако подробное изучение бифуркаций в этой модели не проводилось.

Другая попытка построения релаксационных моделей для описания захвата биологических ритмов была предпринята Даап и сотр. для случая циркадианных ритмов. Авторы допускали существование синусоидально модулируемых порогов. С помощью такой модели они могли дать частичное объяснение зависимости продолжительности сна от времени засыпания. Систематический анализ зон захвата фазы 1:1 (соответствующих нормальному циркадианному ритму), а также других возможных зон захвата в зависимости от значений параметров не проводился.

В заключение отметим, что периодически возмущаемые модели дают концептуально простое средство моделирования захвата фазы в биологических системах. Даже самые простые модели способны генерировать чрезвычайно сложные формы динамического поведения, которые еще не полностью объяснены.

7.4. Захват колебаний автогенераторов

Для многих биологических ритмов лучшим способом математического описания является использование дифференциальных уравнений, имеющих автоколебательные решения (см. гл. 4). Так как эти ритмы взаимодействуют друг с другом и так как имеется внешнее периодическое воздействие, важно понять влияние периодической внешней силы на автоколебания. Прототипом моделей с периодически возмущаемым предельным циклом является уравнение Ван-дер-Поля с синусоидальным возмущением (см. уравнение (7.1) и связанное с ним обсуждение). J. H. Jensen и сотр. показали, что синусоидальное внешнее воздействие также приводит к хаотической динамике в математических моделях возбудимой

нервной и сердечной ткани, а Aihara и сотр. показали существование странных аттракторов при синусоидальной стимуляции аксона кальмара (см. разд. 3.4).

Рассмотрим теперь влияние периодической последовательности коротких импульсов на колебания, связанные с предельным циклом. В том случае, когда предельный цикл быстро достигается после одиночного стимула и известно действие одиночного стимула, можно легко рассчитать эффект периодической стимуляции.

Основные понятия могут быть получены при рассмотрении эффектов периодического воздействия на осциллятор Пуанкаре, обсуждавшийся в гл. 2 и 6. Как и прежде, примем, что существует

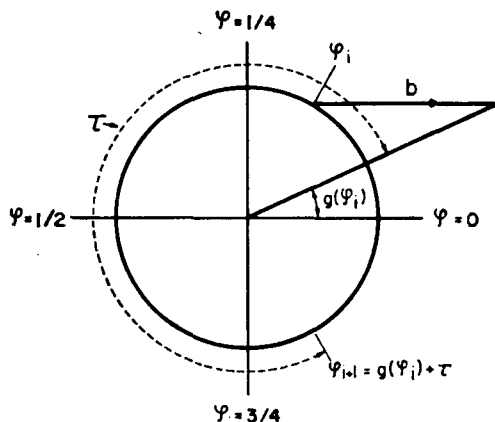


Рис. 7.9. Схема модели возмущения предельного цикла периодическим стимулом. При условии, что имеет место быстрый релаксационный возврат к предельному циклу, можно вывести уравнение (7.8).

предельный цикл $r = 1$, что возмущение представляет собой горизонтальное перемещение на величину b и что после возмущения система быстро приближается к предельному циклу. Как обсуждалось в гл. 6, действие одиночного стимула, приложенного в фазе φ , заключается в сдвиге предельного цикла в новую фазу, φ' :

$$\varphi' = g(\varphi, b). \quad (7.6)$$

Функция g называется кривой фазового перехода (КФП). Если φ_i есть фаза, непосредственно предшествующая i -му стимулу, тогда фаза, предшествующая $(i + 1)$ -му стимулу, есть просто

$$\varphi_{i+1} = g(\varphi_i, b) + \tau \pmod{1}, \quad (7.7)$$

где τ — временной интервал между периодическими стимулами, нормированный на собственный период автогенератора (рис. 7.9). Уравнение (7.7), эквивалентное уравнению (7.3), есть необходимое условие, оно же есть общий результат. Если КФП может быть

вычислена или измерена экспериментально и если система быстро возвращается к предельному циклу после возмущения, тогда при выбранных начальных условиях динамическое поведение может быть определено итерацией (7.7) для всех моментов времени в будущем.

Для простой модели с предельным циклом КФП вычисляется легко, и можно воспользоваться аналитическими и численными методами для определения подробной структуры зон захвата фазы как функции амплитуды и частоты стимула. В этом примере при

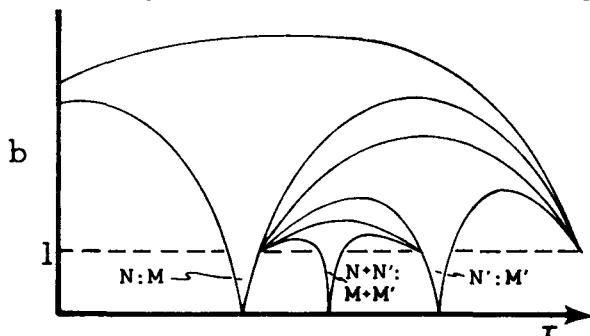


Рис. 7.10. Схема организации зон захвата фазы при периодической стимуляции нелинейного осциллятора на рис. 7.9 при допущении о быстром релаксационном возврате к предельному циклу после каждого стимула. Структура языков Арнольда ограничена сверху пунктирной линией. Над этой линией находится область сложных бифуркаций, как показано в работах Guevara and Glass (1982), Hoppensteadt and Keener (1982) и Keener and Glass (1984). Из работы Glass and Belair (1986).

$b < 1$ КФП есть обратимое круговое отображение типа 1, а при $b > 1$ КФП есть круговое отображение типа 0. Хотя не все происходящие при этом бифуркации известны, возможно, это наиболее понятный нетривиальный пример действия периодической внешней силы на автоколебания в широком диапазоне частот и амплитуд. Результаты представлены на рис. 7.10, на котором схематически изображены продолжения языков Арнольда. Эта модель дает также хаотическую динамику и сложные бифуркации в некоторых областях пространства параметров. В этой модели некоторые из разрастающихся языков Арнольда, не достигающие больших амплитуд, имеют грибовидную форму. Действительно, как в опытах на сердце, так и в опытах с дыханием было невозможно установить некоторые из более сложных ритмов (например, кратности 3:2) при больших значениях интенсивности стимуляции.

Применение результатов исследований, изложенных в этом разделе, к изучению конкретных систем может быть выполнено следующим образом. Из рис. 6.6b легко заметить, что влияние одиночного импульса, действующего на осциллятор в фазе ϕ , приво-

дит к изменению длительности цикла,

$$T/T_0 = 1 + \varphi - g(\varphi), \quad (7.8)$$

где g есть КФП. Таким образом, определяя экспериментально возмущенную длительность цикла в зависимости от φ , можно получить КФП, которая затем может быть использована для определения зон захвата с помощью численных итераций. Такая процедура выполнялась на периодически стимулируемых сердечных клет-

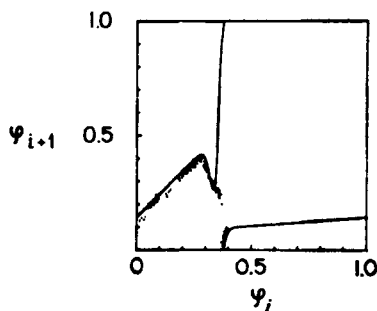


Рис. 7.11. График, показывающий зависимость фазы последующих стимулов от предшествующего стимула, как на рис. 1.11. Сплошная кривая получена в опытах с возмущением системы одиночным импульсом с использованием теории, описанной в тексте. Несовпадение кривой с точками в области $\varphi_i = 0,38$, возможно, объясняется неточностью подгонки кривой к данным по сдвигу фаз в этой области. Из работы Glass, Shrier and Belair (1986).

ках, и сплошные кривые на рис. 7.2 были вычислены подобным образом. Теоретические расчеты хорошо согласуются с экспериментальными наблюдениями.

Главное допущение, принятое в этих расчетах, состоит в том, что релаксационный возврат к предельному циклу происходит достаточно быстро, так что необходимо учитывать только одну переменную (фазу текущего стимула). Это допущение было впоследствии подкреплено определением зависимости φ' от φ непосредственно из экспериментальных записей аperiодического (хаотического) динамического поведения и сопоставлением ее с такой же кривой, полученной из уравнения (7.6) с использованием экспериментально измеренных величин $g(\varphi)$. Это иллюстрируется рис. 7.11, на котором наложение точек на сплошную кривую (полученную в экспериментах с возмущением системы одиночным импульсом) показывает, что рассмотренные здесь одномерные модели пригодны для описания динамического поведения, полученного в экспериментах на сердце. Важно также осознавать, что немонотонные круговые отображения могут приводить при некоторых значениях параметров к хаотичности, подобной той, которая наблюдалась в простом квадратичном отображении, описанном в гл. 2.

Несмотря на успехи одномерной теории, важной экспериментальной проблемой остается определение влияния предыстории стимуляции на текущее состояние системы. В некоторых случаях приходится рассматривать разностные уравнения более высокого порядка.

7.5. Захват фазы ритмов у человека

Описанные выше теоретические работы были посвящены различным типам захвата фазы и ритмам, возникающим при периодическом возмущении очень простых моделей биологических осцилляторов. Даже для таких простых систем детали поведения при периодической стимуляции настолько сложны, что представляется маловероятным, что они когда-нибудь будут обнаружены, тем более в биологической системе, склонной «шуметь». Несмотря на трудности наблюдения тонкой структуры предсказанного поведения, понимание общей феноменологии может оказаться важным в очень большом числе случаев в норме и патологии у людей. Приведем ряд примеров. Отметим, что ни в одном из случаев не существует хорошо разработанной теории.

Дыхательная синусовая аритмия

Это явление связано с модуляцией частоты сердечных сокращений дыханием, обусловленной существованием сложной связи между этими двумя ритмами. Во время фазы вдоха происходит понижение давления в грудной полости, что приводит к большему наполнению сердца и, следовательно, к большему ударному объему. Изменение кровяного давления, возникающее в результате изменения ударного объема, приводит к изменению рефлексов барорецепторов, что в свою очередь приводит к изменению афферентных воздействий блуждающего нерва. Различия в окисленности крови во время вдоха и выдоха приводят к изменению рефлексов хеморецепторов в различных фазах дыхательного цикла. Это в свою очередь может влиять на дыхательный и сердечный ритмы. Наконец, активность ствола головного мозга, связанная с дыхательным ритмогенезом, может вызывать флуктуации в тонусе симпатической и парасимпатической нервной системы и, следовательно, влиять на регуляцию сердечной деятельности. Несмотря на эти многочисленные петли обратной связи — или, возможно, благодаря им — у людей наблюдается относительно слабая связь между дыханием и сердечным ритмом, и в ритмах, возникающих в результате их взаимодействия, не происходит захвата фазы. Скорее наблюдается небольшое ускорение сердечного ритма во время вдоха и легкое замедление его во время выдоха, что приводит к возникновению ритма, который, по-видимому, является квазипериодическим.

*Взаимодействие дыхательной и двигательной систем
и координация движений конечностей*

Butler и Woakes показали, что во время двигательной активности у птиц существуют сложные биомеханические взаимодействия между костно-мышечными элементами, связанными с генерацией двигательных и дыхательных ритмов. У четвероногих млекопитающих в норме наблюдается захват фазы 1:1 между дыхательными и двигательными ритмами. Bramble и Carrier показали, что

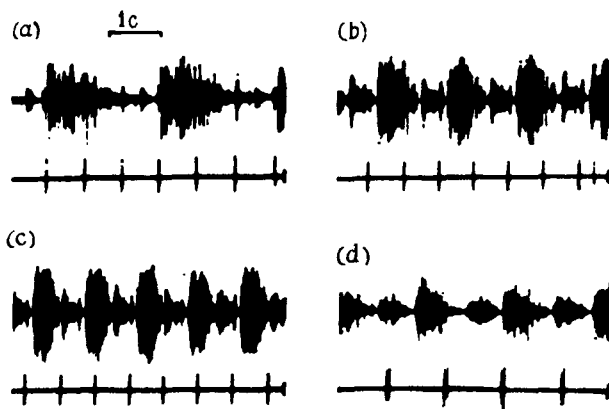


Рис. 7.12. Захват фазы при взаимодействии дыхательного и моторного ритмов у здорового человека во время бега. На каждом рисунке сверху записан звук, издаваемый при дыхании, а на нижней записи отмечены удары правой ноги. (а) Захват фазы 3 : 1; (б) захват фазы 2 : 1; (с) захват фазы 3 : 2 (бег); (с) захват фазы 3 : 2 (ходьба). Из работы Bramble (1983).

у галопирующей лошади может наблюдаться захват фазы 1:1 при частотах выше 100 мин^{-1} . У бегущих людей связь между дыханием и двигательной активностью может изучаться путем регистрации дыхательных шумов (пневмосонограммы) и ударов ног при движении. Было обнаружено несколько типов связи (рис. 7.12), но полное понимание рефлекторных механизмов, лежащих в основе захвата фазы, не было достигнуто.

Эктопические пейсмекеры сердца

Мы уже обсуждали сдвиг фазы эктопических пейсмекеров, вызываемый нормальным синусовым ритмом. С этим явлением связана проблема предсказания ритмов, возникающих при взаимодействии синусного и эктопического пейсмекеров, на основе кривых фазового сдвига. Подобные расчеты были предприняты Мое и сотр. (рис. 7.13). Различные соотношения (3:2, 2:1, 5:2 и т.д.),

отмеченные на рисунке сверху, указывают зоны устойчивого захвата. Однако из-за рефрактерности сердца наблюдаются не все эктопические биения. Обнаруживаемая сложная организация зон, подобных тем, которые наблюдались в периодически стимулируемых сердечных клетках, соответствует ожидаемой. Хотя клинические состояния, при которых по данным ЭКГ существует только

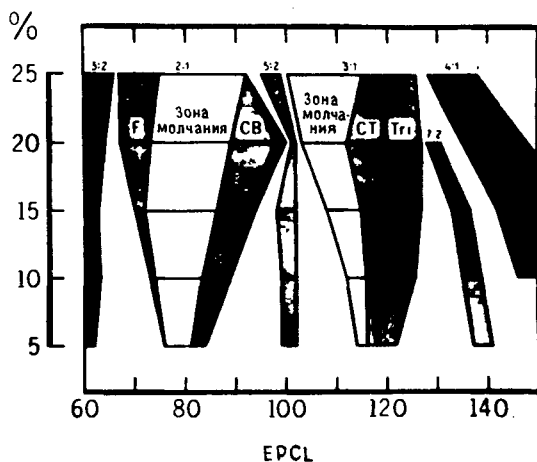


Рис. 7.13. Зоны захвата фазы в математической модели парасистолии. Длительность синусового цикла равна 40 с, а длительность эктопического цикла (EPCl) изменяется в пределах, указанных на абсциссе. Ордината измеряет силу воздействия синусового пейсмекера на эктопические ритмы. Не все эктопические биения можно наблюдать, так как некоторые из них приходится на рефрактерный период в желудочках. В зонах молчания все эктопические биения приходится на рефрактерный период, а в зонах скрытой бигеминии (СВ) и скрытой тригеминии (СТ) только некоторые из них. В области, обозначенной F, биения сливаются из-за того, что разряд эктопического пейсмекера и синусовое биение приходятся примерно на одно и то же время. Из работы Moe et al (1977).

один эктопический очаг с частотой биений менее 6 мин^{-1} , считаются в настоящее время относительно неопасными, аритмии, обусловленные множественными эктопическими очагами, представляют потенциальную угрозу и могут перерождаться в тахикардию и фибрилляцию (см. разд. 8.5). Действительно, в классическом учебнике по электрокардиографии, опубликованном в 1946 г., Katz использовал слова «хаотическая работа сердца» для описания сложных аритмий, при которых наблюдались множественные эктопические очаги. Связь между такими ритмами и хаотической динамикой, которая находится в центре внимания в этой книге, остается невыясненной.

Связь между дыханием и принудительной вентиляцией

Во многих острых и хронических клинических ситуациях необходимо использование аппарата искусственного дыхания. Иногда бывает трудно отрегулировать аппарат так, чтобы пациент не

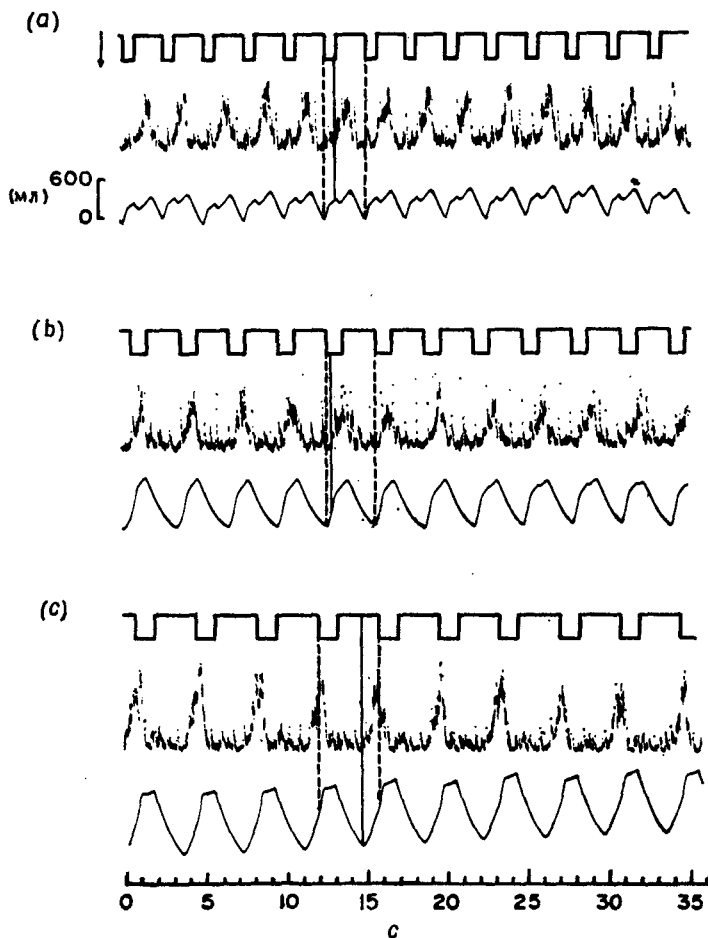


Рис. 7.14. Захват фазы 1 : 1, устанавливающийся при взаимодействии ритмов механического вентилятора и дыхательного ритма у анестезированного человека. На каждом рисунке верхняя кривая показывает ритм механического вентилятора, средняя кривая — интегрированную диафрагмальную электромиограмму, записанную с помощью электрода, помещенного в пищевод, и нижняя кривая — дыхательный объем. Пунктирные прямые отмечают момент включения механического вентилятора, сплошная прямая — начало дыхательной активности диафрагмы. (a) Частота вентилятора $f = 24/\text{мин}$, объем вентилятора $V = 400$ мл. (b) $f = 19,4/\text{мин}$, $V = 500$ мл. (c) $f = 15,6/\text{мин}$, $V = 600$ мл. Из работы Graves et al. (1986).

«сражался» с ним. В тех случаях, когда это имеет место, используются различные стратегии: применение успокаивающих средств, миорелаксантов или гипервентиляции. Очевидно, что весьма желательно отрегулировать аппарат так, чтобы можно было получить некоторый подходящий захват фазы между ритмами наполнения воздухом легких пациента и работой аппарата. Было проведено

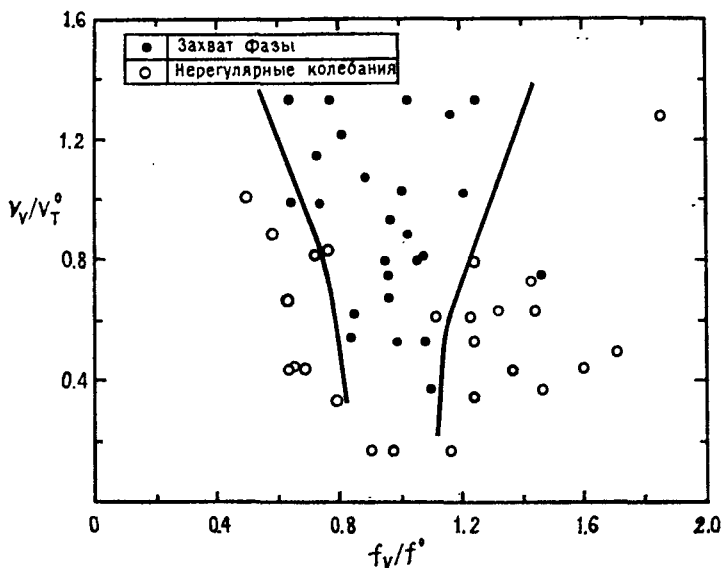


Рис. 7.15. Взаимодействие ритма механического вентилятора и собственного дыхательного ритма у анестезированных пациентов с принудительной вентиляцией (объединены данные для 7 пациентов). По абсциссе отложена частота вентилятора, отнесенная к частоте собственного ритма дыхания, а по ординате — объем вентилятора, отнесенный к дыхательному объему. Приблизительно показаны границы, отделяющие зону захвата фазы 1:1 от зон с нерегулярной динамикой. Из работы Graves et al. (1986).

систематическое изучение захвата фазы дыхательного ритма у людей. У анестезированных испытуемых активность диафрагмы прослеживалась с помощью пищеводного электрода во время вентиляции при фиксированном объеме без запуска от пациента. В некотором диапазоне частот и амплитуд аппарата удалось продемонстрировать захват 1:1 (рис. 7.14, 7.15). Для многих используемых в настоящее время аппаратов эта ситуация усложняется, поскольку со стороны пациента возможны попытки к активному дыханию, запускающие аппарат.

Аритмия сна

Многие физиологические переменные обнаруживают суточную периодику, возникающую в результате синхронизации цикла сна и бодрствования и других физиологических циклов с 24-часовым суточным ритмом. Однако, как показал Wever, если индивидуум живет в постоянных условиях при отсутствии социальных и физических контактов с внешним окружением, то у него развивается внутренний циркадианный ритм, отличающийся от нормального 24-часового ритма.

Многие психические больные с эмоциональными расстройствами обнаруживают отклонения от нормальных циркадианных ритмов. Например, многие больные, страдающие депрессией, пробуждаются рано и жалуются на плохой сон. Практикующие врачи в настоящее время допускают, что вмешательства, направленные на изменение циркадианного ритма, могут иметь полезный терапевтический эффект. Так, Wirz-Justice изучает действие фармакологических препаратов, в то время как Lewy и сотр. манипулируют световым циклом.

В обыденной жизни многие из нас испытали нарушения суточного ритма, вызванные перелетом на реактивном самолете, и экспериментировали с использованием различных режимов сна, питания или лекарственных средств, чтобы уменьшить их влияние. Поскольку проведение контрольных экспериментов затруднено, в этой области следует ожидать появления в ближайшие годы большого количества публикаций, не имеющих научной базы. Построение моделей является непростым делом, так как до сих пор невозможно было измерить параметры, входящие в модели, или управлять ими.

7.6. Заключение

При действии периодической стимуляции на физиологические ритмы может происходить либо захват фазы стимулом, что приводит к периодической динамике, или могут возникнуть аperiodические режимы. В последнем случае наблюдаются квазипериодические или невозмущенные ритмы при малых амплитудах стимула. При более высоких амплитудах аperiodическая динамика иногда может быть связана с хаосом. Положение зон захвата в зависимости от частоты и амплитуды обнаруживает ряд замечательных особенностей. При низких амплитудах стимула наблюдается структура, называемая языками Арнольда. В этом случае можно ожидать, что, если происходит захват кратности $N:M$ при одной частоте и $N':M'$ при другой, можно найти промежуточную частоту, при которой наблюдается захват $N + N':M + M'$. Однако область частот, в которой наблюдается подобная динамика, может оказаться настолько малой, что экспериментальные наблюдения

становятся практически невозможными. По мере увеличения амплитуды стимула структура языков Арнольда разрушается и может возникнуть сложная топологическая структура. Полагают, что явления синхронизации имеют важное значение в физиологии и возникают в ряде различных систем.

Примечания и литература, глава 7

7.1. Обзор экспериментальных результатов

Многие исследователи проводили систематическое изучение захвата дыхательного ритма механическим вентилятором у различных млекопитающих (Fallert and Muhlemann (1971); Vibert, Caille and Segundo (1981); Baconnier et al. (1983). Результаты работ Petrillo, Glass and Trippenbach (1983) и Petrillo and Glass (1984), о которых мы сообщаем, находятся в согласии с данными, полученными в других лабораториях.

Подобным образом, рядом исследователей было изучено влияние периодической электрической стимуляции пейсмекерной ткани сердца с использованием либо синусоидальных, либо импульсных стимулов (Reid (1969); Levy, Iano and Zieske (1972); Van der Tweel, Meijler and Van Capelle 1973; Jalife and Moe (1976); 1979; Scott (1979); Ypey et al. (1982); Jalife and Michaels (1985)). Представленные здесь экспериментальные данные по периодической стимуляции агрегатов сердечных клеток эмбриона извлечены из обширной серии экспериментальных и теоретических исследований (Guevara, Glass and Shrier (1981); Glass et al. (1983); Glass et al. (1984); Guevara (1984); Guevara, Shrier and Glass (1988)).

Обобщения, касающиеся действия периодической внешней силы на биологические осцилляторы, подтверждаются рядом исследований, проведенных на различных системах (Perkel et al. (1964); Pittendrigh (1965); Pavlidis (1973); Pinsker (1977); Ayers and Selverston (1979); Guttman, Feldman and Jakobson (1980)).

7.2. Математические концепции

Математический анализ динамики периодически возмущаемых нелинейных колебаний, вроде получаемых решением уравнения Ван дер Поля (Van der Pol (1926); Van der Pol and Van der Mark (1928), является трудной задачей. Характерными являются работы Cartwright and Littlewood (1945), Levinson (1949), Hayashi (1964), Flaherty and Hoppensteadt (1978), Levi (1981) и Guckenheimer and Holmes (1983). Наше понимание этой проблемы еще далеко не полно, и она, несомненно, останется привлекательной областью для математического исследования в будущем.

Основной вклад в понимание динамики обратимых круговых отображений был сделан Poincaré (1885, 1954), Denjoy (1932) и Arnold (1965). Математически искушенный читатель может найти обстоятельное изложение проблемы у Арнольда (1983) и Devaney (1986). Анализ круговых отображений представляет в настоящее время большой интерес и обсуждается более подробно в математическом приложении.

7.3. Периодическое возмущение в релаксационных моделях

Релаксационные модели нашли одно из первых своих применений при изучении ответа сенсорных систем на периодическое возмущение (Rescigno et al. (1970); Knight (1972); Poppele and Purple (1974)). Всестороннее рассмотрение динамики в релаксационных моделях при периодическом возмущении дается в недавней работе Keener; Hoppensteadt and Rinzel (1984).

В ранних исследованиях релаксационная модель, представленная на рис. 7.6, анализировалась в контексте периодически возмущаемых релаксационных колебаний (Harker (1938); Builder and Roberts (1939)).

Независимо от этих исследований, та же самая модель рассматривалась в контексте синхронизации биологических осцилляторов (Glass and Mackey (1979b); Glass et al. (1980)). Эта модель была также предложена Winfree (1980) для изучения циркадианных ритмов. Дальнейший анализ математических аспектов бифуркаций в этой модели проводится в работах Keener (1980), Keener (1984) and Keener, Hoppensteadt and Rinzel (1984). Модификации этой модели обсуждают Glass and Belair (1986).

Кусочно-линейные релаксационные модели исследовались различными авторами. Allen (1985) and Belair (1986) смогли определить точные границы зон фазового захвата. Lasota and Mackey (1985) доказали существование хаотической динамики.

Релаксационные модели используются для описания дыхания Baccopier et al. (1983) и Petrillo and Glass (1984). Для изучения циркадианных ритмов эти модели были применены Winfree (1980, 1983a, 1984), Daan and Beersma (1984) и Daan, Beersma and Borbély (1984) и обсуждены в работе Strogatz (1986).

7.4. Захват колебаний автогенераторов

Обсуждение хаоса, возникающего при синусоидальном возмущении нелинейных осцилляторов сердечной и нервной систем, дается в работах J.H. Jensen et al. (1983), J.H. Jensen, Christiansen and Scott (1984) и Aihara et al. (1986).

Использование разностных уравнений для определения влияния периодической стимуляции нелинейных осцилляторов корот-

кими стимулами было первоначально описано в работах по периодическому возмущению нейронных осцилляторов (Perkel et al. (1964)) и циркадианных осцилляторов (Pittendrigh (1965)). Впоследствии подобные методы были использованы при анализе различных систем. Основные результаты изложены в статьях Keller (1967), Pavlidis (1973), Moe et al. (1977), Zaslavsky (1978), Scott (1979), Pinsker (1977), Ikeda, Tsuruta and Sato (1981), Guevara, Glass and Shrier (1981), Segundo and Kohn (1981), Ypey et al. (1982), Glass et al. (1983), Guevara et al. (1983), Honerkamp (1983), Guevara (1984) и Glass et al. (1984).

Изучение динамики периодически возмущаемого осциллятора Пуанкаре было предпринято Guevara and Glass (1982), Hoppensteadt and Keener (1982) и Keener and Glass (1984).

7.5. Захват фазы физиологических ритмов у человека

Дыхательная синусовая аритмия. Это явление хорошо известно в клинике (например, см. Bellett (1971)).

Взаимодействие дыхательной и двигательной систем и координация движений конечностей. Координация плавников при плавании изучалась в прекрасной классической работе von Holst (1973), который подметил аналогию между аритмией плавников и сердечной аритмией. Применения теоретических концепций к изучению координации конечностей у черепах рассматриваются у P.S.G. Stein (1977). Обширные исследования респираторно-локомоторной координации выполнены на птицах (Butler and Woakes (1980)) и млекопитающих (Bramble (1982), Bramble and Carrier (1983)).

Эктопические пейсмекеры сердца. Модель модулированной парасистолии, сформулированная Jalife and Moe (1976, 1979) и Moe et al. (1977), оказала чрезвычайно большое влияние как на теоретические (Ikeda, Tsuruta and Sato (1981); Honerkamp 1983), так и на клинические исследования (Castellanos et al. (1984)). Обзоры по этой теме можно найти в работах Jalife and Michaels (1985) и Glass et al. (1987b).

Связь между дыханием и принудительной вентилицией. Несмотря на важность для клинической практики, этот феномен редко изучался у больных людей (Curzi—Dascalova et al. (1979); Graves et al. (1986)).

Аритмия сна. Был предложен ряд различных математических моделей генерации и синхронизации циркадианного ритма, основанных на релаксационных моделях (Winfree (1980, 1983a, 1984); Daan and Beersma (1984); Daan, Beersma and Borbely (1984)) и моделях с предельным циклом (Wever (1979); Gander et al. (1984)). Обзор моделей см. в сборнике работ под ред. Moore-Ede and Czeisler (1984)). Подробный обзор работ по нарушению сна дается в

монографии Weitzman (1981). Опубликован также объемный сборник трудов по циркадианным ритмам в психиатрии (Wehr and Goodwin (1983)). Особенно интересные применения теоретических идей в клинике описаны у Kripke (1983), Wirz—Justice (1983) and Lewy, Sack and Singer (1985). Czeisler et al. (1986) сообщают о фазовом сдвиге циркадианного ритма ярким светом. Недавно появилось сообщение о фазовом сдвиге циркадианного ритма у хомяка транквилизаторами (Turek and Losee—Olsen (1986)).

Пространственные колебания

Физиологические ритмы упорядочены как в пространстве, так и во времени. Обычно колебания обнаруживают способность к простому волнообразному распространению, начинающемуся из области пейсмекера. Однако во многих случаях вместо периодического распространения волн, исходящих из точечного источника, наблюдаются другие типы пространственной организации. В этой главе мы обсуждаем подобные необычные режимы распространения волн. Распространение волн в одномерной полоске ткани рассматривается в разд. 8.1, а в одномерном кольце ткани — в разд. 8.2. В разд. 8.3 мы обсуждаем распространение волн в двумерной системе, а в разд. 8.4 — в трехмерной системе. Полагают, что фибрилляция связана с аномальным рендтри, или круговым распространением возбуждения в двух- и трехмерной среде. Теоретические и экспериментальные исследования фибрилляции обсуждаются в разд. 8.5.

8.1. Одномерное распространение волн

Хорошим примером физиологической системы, в которой происходит одномерное распространение волн, является мочеточник. Мочеточники транспортируют мочу от почек к мочевому пузырю с помощью перистальтических волн, начинающихся в ограниченной области около места соединения мочеточника с почечной лоханкой, называемой почечно-лоханочным пейсмекером. Распространение волн в мочеточнике можно изучать либо путем измерения спонтанной активности, либо путем электрической стимуляции одного конца мочеточника и измерения электрической активности на противоположном конце. В опытах на интактных собаках (рис. 8.1а) наблюдалась передача возбуждения 1:1 при периоде стимула, равном 4 с (верхняя запись) и 5:4 при периоде, равном 3.38 с (нижняя запись). При соотношении между частотой стимуляции и собственной частотой 5:4 длительность латентного периода между стимулом и следующей волной возбуждения увеличивается до тех пор, пока, наконец, не произойдет выпадение одного из биений.

Аналогичный эффект возникает при проведении импульса в сердце человека. Несмотря на то, что сердце представляет собой сложную трехмерную структуру, для наших целей мы будем считать его одномерным, причем возбуждение передается по следующему пути: синоатриальный узел — предсердия — атриовентрикулярный узел — пучок Гиса — волокна Пуркинье — желудочки. Сокращения желудочков обычно следуют за сокращениями предсердий спустя 0.12—0.20 с (рис. 1.2). Однако атриовентрикулярная блокада сердца характеризуется аномальной координа-

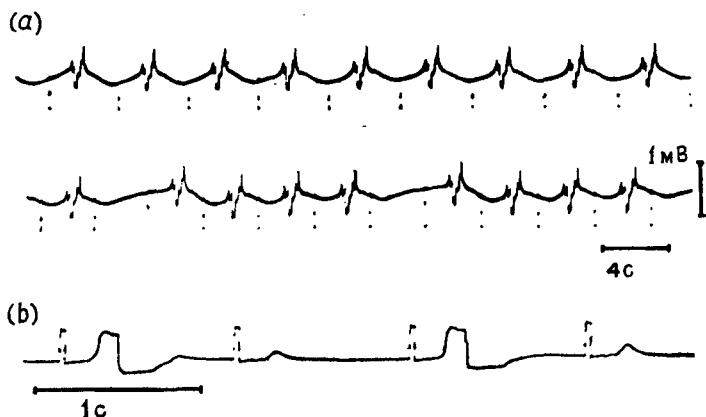
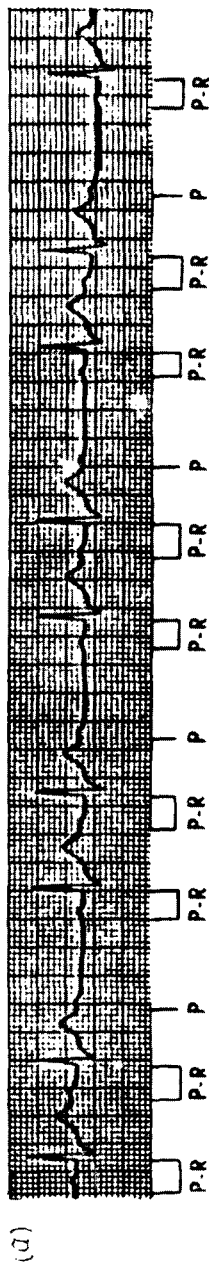
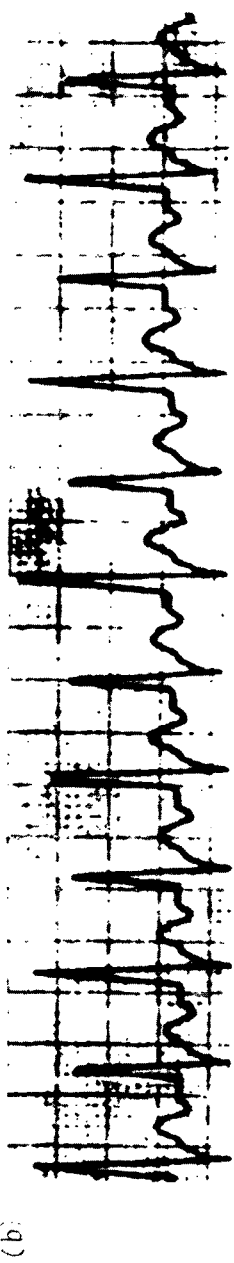


Рис. 8.1. Ответ мочеточника на периодическую электрическую стимуляцию. (а) Запись, полученная от анестезированной собаки. Короткими штрихами отмечены моменты приложения стимула, сплошная кривая показывает электрическую активность, отводимую расположенным вне мочеточника биполярным электродом. Верхняя запись показывает проведение 1 : 1, когда период стимула был равен 4 с, на нижней записи виден ритм Венкебаха при периоде стимуляции, равном 3.38 с (из работы Weiss, Wagner and Hoffmann (1968)). (б) Отведение электрической активности от мочеточника крысы *in vitro*. Видно чередование высокоамплитудных и низкоамплитудных ответов при периодической стимуляции (из работы Prosser, Smith and Melton (1955)).

цией между предсердными и желудочковыми ритмами, приводящей к удлинению интервала между предсердными и желудочковыми сокращениями (АВ-блокада I степени), к увеличению числа предсердных сокращений по сравнению с числом желудочковых сокращений из-за заблокированного проведения некоторых из предсердных биений (АВ-блокада II степени) или к полному отсутствию координации между предсердными и желудочковыми ритмами (АВ-блокада III степени). Блокада II степени, при которой происходит увеличение интервала между сокращениями предсердий и желудочков (интервал $P - R$), приводящее к выпадению биения, показан на рис. 8.2а. Ритмы с увеличивающимся латентным периодом между



(a)



(b)

Рис. 8.2. (а) Электрокардиограмма, показывающая последовательное удлинение интервала P — R вплоть до выпадения комплекса QRS. Это явление называется блокадой сердца II степени, или ритмом Венкебаха (из работы Goldberger and Goldberger (1986)). (б) Электрокардиограмма, показывающая чередование амплитуд комплекса QRS при суправентрикулярной тахикардии (из работы Bellett (1971)).

стимулом и возбуждением и возможным выпадением биения известны теперь под названием *ритмов Венкебаха*.

Другое явление, возникающее как в мочеточнике, так и в сердце, заключается в чередовании ответов на периодическую последовательность импульсов. На рис. 8.1b показано чередование ответов, которое можно наблюдать при воздействии на изолированный препарат мочеточника быстрых периодических стимулов. Подобные явления обнаруживаются в кардиологии, в электрограммах возникают чередования импульсов разной амплитуды или электрических комплексов (*альтернанс*) (рис. 8.2в). Альтернанс часто обнаруживается при больших скоростях сердечных сокращений и может считаться нормальным ответом, но его появление при более низких скоростях часто рассматривается как признак дисфункции. Несмотря на то, что ответ одномерной возбудимой ткани на периодическую стимуляцию высокой частоты, имеющий характер альтернанса, встречается не так часто, как ритмы Венкебаха, такой ответ все же является достаточно общим, чтобы поставить вопрос о его возможном механизме.

В заключение отметим, что периодическая стимуляция возбудимой одномерной ткани при низких частотах приводит к возникновению периодических распространяющихся волн возбуждения равной амплитуды, которые следуют за периодическим стимулом в соотношении 1:1. При увеличении частоты простое распространение волн равной амплитуды в отношении 1:1 к стимулу не наблюдается. Одним из возможных объяснений является то, что каждый стимул по-прежнему приводит к возникновению волны возбуждения, но амплитуды последующих волн изменяются. Другая возможность состоит в том, что некоторые из волн блокируются и что обнаруживаются ритмы вида $N:M$ при $N > M$. Хотя более сложные типы распространения волн также явно возможны, мы сосредоточим внимание на этих двух главных типах динамического поведения.

Физиологическую основу для понимания такой динамики составляют следующие три наблюдения, сделанные Майнсом в начале века: 1) по мере увеличения частоты стимуляции скорость распространения волны уменьшается (зависимость скорости распространения от частоты называется *дисперсионным отношением*; 2) по мере увеличения частоты стимуляции длительность возбуждения уменьшается; 3) после возбуждения следует временной интервал, называемый *рефрактерным периодом* (θ), во время которого следующий стимул не может привести к возбуждению. Включение этих свойств в математическую модель позволяет частично понять описанную выше динамику.

Схематическое изображение физиологической ситуации представлено на рис. 8.3. Стимул (S_1) вызывает возбуждение после некоторой задержки (SR_1). Длительность потенциала действия

(APD) при возбуждении, вызываемом стимулом S_i , обозначается APD_i . Стимул и результирующая волна возбуждения часто измеряются в различных участках изучаемой системы. Хотя в реальных условиях SR_i и APD_i могут зависеть от состояния, предшествовавшего стимуляции, мы допускаем, что длительность

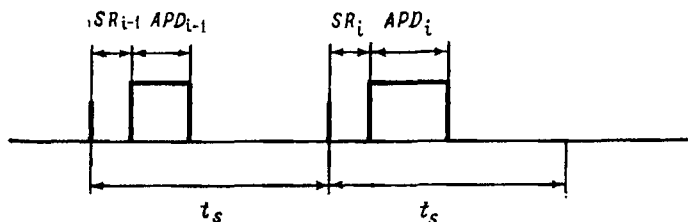


Рис. 8.3. Схематическая диаграмма, показывающая периодическую стимуляцию возбудимой ткани с интервалом времени t_s между последовательными стимулами. SR_i обозначает интервал от i -го стимула до начала следующего потенциала действия, а APD_i — длительность i -го потенциала действия.

этих интервалов является функцией времени от окончания предшествующего возбуждения до момента приложения стимула S_i . Обозначая временной интервал между стимулами через t_s , имеем

$$SR_i = F(t_s - SR_{i-1} - APD_{i-1}) \quad (8.1a)$$

$$APD_i = G(t_s - SR_{i-1} - APD_{i-1}) \quad (8.1б)$$

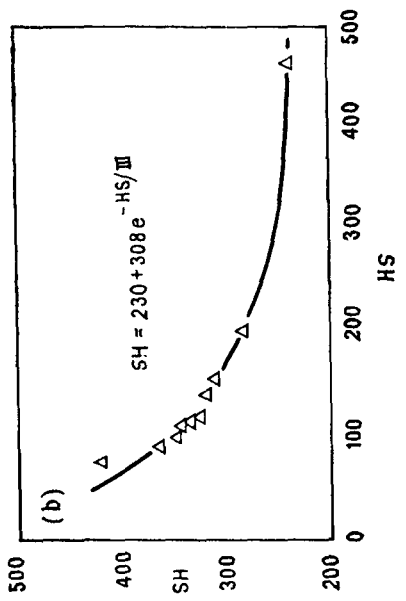
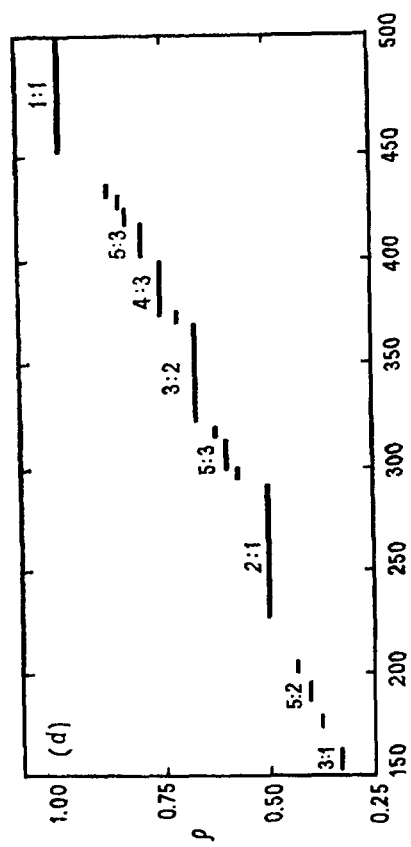
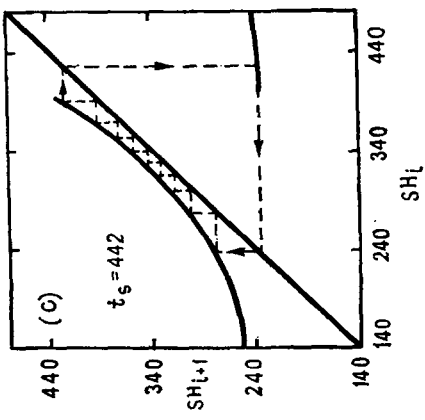
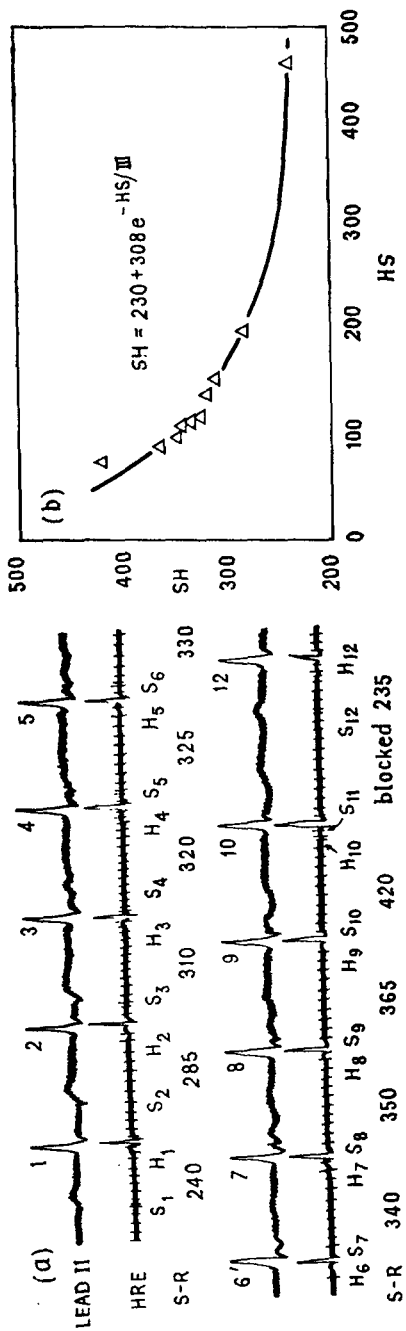
где F и G — искомые функции. Хотя уравнения (8.1a,б) выписаны для распространения волн в распределенных системах, они применимы также к пространственно гомогенным системам, в которых стимул и ответ на него измеряются в одной и той же точке. Насколько нам известно, общий анализ уравнений (8.1a,б) не проводился, однако, были рассмотрены два специальных случая.

В первом случае мы полагаем, что длительность возбуждения является постоянной и что, следовательно,

$$SR_i = F(t_s - SR_{i-1}). \quad (8.2)$$

В электрофизиологии сердца функция F изучалась в связи с распространением потенциалов действия через АВ узел. Функция F называется *кривой восстановления* (recovery curve). В этом случае интервал $S-R$ соответствует времени от начала зубца P на ЭКГ до начала комплекса QRS (рис. 1.2). С начала этого века было принято считать, что интервал $P-R$ есть убывающая функция предшествующего интервала $P-R$ и что АВ-кривая восстановления может использоваться для вычисления эффектов периодической стимуляции как функции частоты периодических стимулов.

Чтобы проиллюстрировать использование кривой восстановления в практических ситуациях, рассмотрим следующий случай.



Внутрипредсердный электрод используется для периодической стимуляции сердца человека и записывается активность в пучке Гиса. Интервал между стимулом и началом активности в пучке Гиса обозначается как интервал $S-H$. При периоде стимуляции равном 440 мс возникает блокада Венкебаха, при которой на 11 сокращений предсердий приходятся 10 сокращений желудочков (11:10 АВ-блокада) (рис. 8.4а). Последовательные измерения интервала $S-H$ как функции его предшествующего значения показаны на рис. 8.4. Данные могут аппроксимироваться экспоненциальной функцией

$$SH = SH_{\min} + \alpha_1 e^{-HS/\tau_1} \quad \text{для } HS > \theta, \quad (8.3)$$

где $SH_{\min} = 230$ мс, $\alpha_1 = 308$ мс, $\tau_1 = 111$ мс и $\theta = 50$ мс. Используя кривую восстановления уравнения (8.3), мы получаем

$$SH_i = SH_{\min} + \alpha_1 e^{-(Nt_s - SH_{i-1})/\tau_1}. \quad (8.4)$$

где N есть наименьшее целое число, такое, что $Nt_s - SH_{i-1} > \theta$.

Итерируя уравнение (8.4), можно определить динамику для любого значения t_s . Графическая итерация для $t_s = 442$ мс дает ритм Венкебаха 10:9 (рис. 8.4с). На рис. 8.4d показано отношение между числом проводимых биений и числом стимулов, ρ , как функция t_s . Рисунок представляет собой график функции Кантора. Поскольку число шагов, в основном невообразимо малого размера, бесконечно, график функции Кантора иногда называют *дьявольской лестницей*.

Результаты, представленные на рис. 8.4d, имеют весьма общий характер. Для любой монотонно убывающей кривой восстановления, подобной той, которая показана на рис. 8.4b, проведение будет описываться функцией Кантора. Таким образом, мы наблюдаем классические ритмы Венкебаха вида $N:N-1$, а также более сложные их варианты. Таким образом, итерация разностного уравнения служит для общего представления и классификации рит-

Рис. 8.4. (а) Электрокардиографическое отведение II и электрограмма пучка Гиса (НВЕ), записанная у пациента во время стимуляции предсердий при интервале $S-S$, равном 440 мс. S обозначает артефакт стимуляции, H — отклонения, обусловленные активностью пучка Гиса. Интервал времени от каждого стимула до следующего пика активности пучка Гиса указан в мс. (Из работы Levy et al. (1974a).) (b) Решение уравнения (8.4) при $t_s = 442$ мс. Показан цикл, соответствующий АВ блокаде 10:9. Коэффициент проведения ρ (число сокращений желудочков, отнесенное к числу стимулов) как функция t_s вычислялся из уравнения (8.4) для значений параметров, указанных в (b). Эта кривая называется функцией Кантора (Mandelbrot (1977, 1982)). Из работы Glass, Guevara and Shrier (1987a).

мов Венкебаха и связанных с ними аритмий, основанных на бифуркациях, предсказанных по кривой восстановления.

Рассмотрим теперь уравнение (8.1) во втором случае, в котором время SR_i остается постоянным, но APD изменяется. В частности, рассмотрим действие периодической стимуляции на простран-

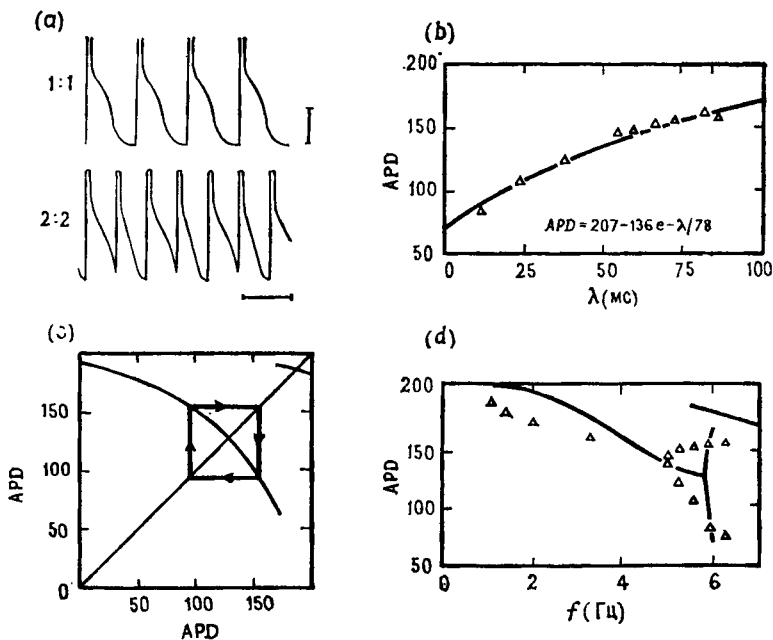


Рис. 8.5. (а) Внутриклеточная регистрация трансмембранного потенциала при периодической стимуляции агрегата сердечных клеток, находящихся в состоянии покоя. В верхней записи период стимуляции равен 300 мс, в нижней записи — 180 мс. Калибровка по вертикали — 50 мВ, по горизонтали — 300 мс. (б) Длительность потенциала действия как функция времени восстановления λ . (в) Решение уравнения (8.6) при $t_s = 170$ мс. Наблюдается устойчивый цикл с чередованием APD между 94 мс и 156 мс (ритм 2 : 2) и устойчивое стационарное состояние, в котором $APD = 187$ мс (ритм 2 : 1). (г) Бифуркационная диаграмма, показывающая APD как функцию частоты стимуляции f . Сплошные линии показывают теоретические результаты, треугольниками отмечены экспериментальные данные. Из работы Guevara et al. (1984).

венно однородные возбудимые агрегаты клеток из сердца эмбриона цыпленка, которое не находится в состоянии спонтанных биений. На рис. 8.5а показан ответ этого препарата на периодическое возбуждение при $t_s = 180$ мс. Видно чередование APD , которое не наблюдается при частотах стимуляции, при которых $t_s > 200$ мс. Функция, описывающая зависимость APD от времени, проходящего от окончания предыдущего потенциала действия до момента

приложения стимула, называется *кривой восстановления электрического состояния* (electrical restitution curve). Эта кривая может аппроксимироваться экспоненциальной функцией

$$APD = APD_{\max} - \alpha_2 e^{-\lambda/\tau_2}, \quad (8.5)$$

где $APD_{\max}$ — максимальная APD , λ — время, прошедшее от окончания предшествующего потенциала действия до стимула, а α_2 и τ_2 — положительные константы. График кривой восстановления электрического состояния показан на рис. 8.5b. Подстановка уравнения (8.5) в уравнение (8.1) дает

$$APD_i = APD_{\max} - \alpha_2 e^{-(Nt_s - APD_{i-1})/\tau_2}, \quad (8.6)$$

где N — наименьшее целое число, такое, что $Nt_s - APD_{i-1} > 0$. В уравнении (8.6) возникает бифуркация удвоения периода при условии, что $\tau_2 \ln(\alpha_2/\tau_2) > 0$ при критической частоте стимуляции f^* , где $1/f^* = APD_{\max} - \tau_2 + \tau_2 \ln(\alpha_2/\tau_2)$. При критической частоте стимуляции $APD = APD_{\max} - \tau_2$ и время восстановления равно $\tau_2 \ln(\alpha_2/\tau_2)$. Таким образом, в этой экспериментальной системе альтернанс идентифицируется с бифуркацией удвоения периода. Графическое решение уравнения (8.6) показано на рис. 8.5c для $t_s = 170$ мс. При таком периоде стимуляции возможны два типа устойчивого асимптотического поведения, соответствующие альтернансу, а также ритмы вида 2 : 1. Вычисленные значения APD как функции частоты стимуляции представлены на рис. 8.5d. Теоретические расчеты указывают на появление альтернанса, но не дают точного значения APD для диапазона частот стимуляции, в котором альтернанс наблюдался экспериментально. Теория предсказывает бистабильность для динамических состояний 1 : 1 и 2 : 1 и динамических состояний 2 : 2 и 2 : 1. Бистабильность в проведении через АВ-узел наблюдалась Майнсом, но нам неизвестны другие случаи этого явления в АВ проведении, хотя оно наблюдалось при периодической стимуляции спонтанно пульсирующих агрегатов клеток сердца куриного эмбриона.

До сих пор мы рассматривали одномерное распространение возбуждения, которое позволяет использовать разностное уравнение для анализа динамических свойств. Однако, физиологически важные и математически более сложные ситуации также были изучены. Мы кратко прокомментируем две из них — распространение потенциалов действия в нерве и других возбудимых системах и электрическую активность тонкой кишки.

Существует большое количество работ по распространению электрической активности в нерве, использующих модель Ходжкина — Хаксли или ее модификации. Так как нервные клетки передают возбуждение с помощью незатухающих потенциалов действия, модели нервных клеток, сформулированные в виде дифференциальных уравнений в частных производных, должны обладать способ-

ностью к устойчивому проведению. Однако строгое доказательство существования и устойчивости распространяющихся волн в конкретных случаях представляет трудную задачу. Для одномерного случая были получены аналитически некоторые доказательства существования и устойчивости решений, имеющих форму распространяющихся волн, но реалистические модели проводящей системы сердца изучались только численными методами.

В качестве последнего примера рассмотрим электрическую активность тонкой кишки. Мы уже упоминали медленную волновую

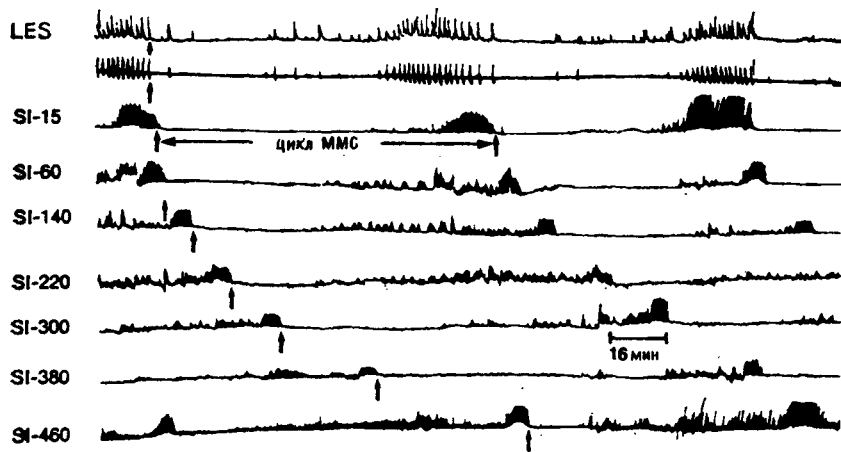


Рис. 8.6. Циклическая двигательная активность в нижнем сфинктере пищевода (LES) и в желудке и мигрирующие моторные комплексы (ММС) в тонкой кишке собаки, записанные с помощью тензодатчиков. Цифры в начале записей активности тонкой кишки указывают расстояние (в см) от привратника. Из работы Sarna (1985).

активность в продольных мышечных клетках тонкой кишки (рис. 5.1). Существует градиент частот медленной волновой активности кишки: у людей частота волн в области двенадцатиперстной кишки составляет 12 мин^{-1} и уменьшается аборально до 8 мин^{-1} в конечном отрезке подвздошной кишки. Связь между низкочастотными колебаниями приводит к возникновению частотных плато по мере продвижения вдоль кишки с нарастанием сдвига фазы в пределах одного плато. Низкочастотные колебания не связаны с сокращениями, если только не происходит наложения спайков на пик медленных волн (гл. 5.1). У голодающих людей обнаруживаются поразительные мигрирующие миоэлектрические комплексы (ММК), связанные с кишечными сокращениями, которые медленно проходят по длине кишки, примерно за 90 мин (рис. 8.6). Когда ММК проходит через определенный участок кишки, возникают регулярные всплески активности с частотой, задаваемой низкочастотным коле-

банием. Эта активность занимает примерно 20 мин из 90-минутного ММК-цикла. В остальное время ММК-цикла либо не происходит никаких сокращений, либо сокращения имеют нерегулярный характер. Прием еды устраняет ММК-активность, и возникают два различных типа кишечных сокращений. Перистальтические волны проходят аборально вдоль тонкой кишки на короткие расстояния (1—4 см) со скоростью, задаваемой кажущейся скоростью медленных волн. Сегментация представляет собой локализованные сокращения, которые не координируются с сокращениями, происходящими выше или ниже. Координация этих различных ритмических активностей является сложной проблемой, которая еще не получила полного объяснения.

8.2. Распространение волн в кольце ткани

Кольца ткани, вырезанные из мантии медузы, изучались в начале этого века Мейером. Некоторое время спустя распространение волн в кольцах сердечной ткани исследовали Майнс и Гэрри. В ответ на стимуляцию ткани одиночным стимулом генерировались волны сокращения, которые распространялись в обоих направлениях от точки стимуляции и аннигилировали при столкновении. Однако, если частота стимуляции возрастала, часто возникала ситуация, в которой волны продолжали распространяться в одном направлении даже после того, как стимуляция прерывалась. Если обозначить скорость распространения v , длину пути l и рефрактерный период θ , то устойчивая циркуляция волны возможна только при $l/v > \theta$. Наблюдение таких циркулирующих или *круговых волн* в сердечной ткани послужило экспериментальным подтверждением гипотезы о том, что некоторые сердечные аритмии могут быть обусловлены механизмами циркуляции, или риентри, которые допускают многократное прохождение возбуждения через сердечную мышцу.

Механизмы, приводящие к установлению циркулирующего возбуждения, совсем не очевидны. Одно из возможных объяснений состоит в том, что возникает *однонаправленный блок* в сердечной ткани, который ограничивает проведение активности в одном направлении, но не влияет на проведение в другом.

Блок проведения, обусловленный увеличением рефрактерного периода, также может приводить к установлению кругового возбуждения. Рассмотрим случай, показанный на рис. 8.7. Допустим, что рефрактерный период имеет одно и то же значение θ во всех точках кольца ткани, за исключением небольшого участка, в котором он равен θ' . Возбуждение, возникающее в данной точке ткани в результате ее стимуляции, распространяется со скоростью v , а расстояние от точки стимуляции до области с увеличенной рефрактерностью равно l_1 при движении по часовой стрелке и l_2

против часовой стрелки, причем $l_2 > l_1$. Допустим, что два стимула прикладываются с интервалом t_s , причем $\theta < t_s < \theta'$. Первый импульс проходит через ткань в обоих направлениях и аннигилирует. Второй импульс также распространяется в обоих направлениях, но, так как $t_s < \theta'$, возбуждение, распространяющееся по часовой стрелке, блокируется, когда оно достигает рефрактерной

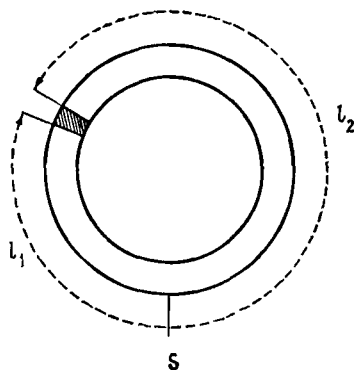


Рис. 8.7. Схематическая диаграмма распространения волны в кольце ткани. Рефрактерный период равен θ в незаштрихованной области и θ' в заштрихованной области, причем $\theta' > \theta$. Если ткань стимулируется дважды в точке S с интервалом между стимулами t_s , причем $0 < t_s < \theta'$ и $t_s > l_1/v + \theta - l_2/2$, то генерируется волна возбуждения, циркулирующая в направлении против часовой стрелки.

области. Однако при условии, что $t_s > l_1/v + \theta' - l_2/v$, второй импульс достигает области с повышенной рефрактерностью после того, как она становится возбудимой, и в результате возникает циркулирующая волна возбуждения.

Винер и Розенблют (Wiener, Rosenblueth) показали теоретически в 1946 г., что в ткани с одним и тем же рефрактерным периодом во всех точках циркулирующая волна возбуждения может генерироваться двумя стимулами, приложенными к ткани в различное время и в различных участках, так что второй стимул приходится на конец рефрактерного периода одной из распространяющихся волн. Как следствие этого, второй стимул вызывает волну, распространяющуюся только в одном направлении. Теперь в кольце ткани существуют одновременно три волны, причем две из них распространяются в одном направлении, а третья в противоположном направлении. Пара волн, движущихся в противоположных направлениях, аннигилируют, а третья остается в виде циркулирующей волны возбуждения. Легко заметить, что циркуляция волн возможна на полосках ткани с барьером, при условии, что периметр барьера достаточно велик, так что $l/v > \theta$.

Признание того, что волны, циркулирующие вокруг отверстия или барьера, могут устойчиво поддерживаться, является важным для понимания физиологии сердца. Почти 70 лет назад Льюис (Lewis) показал путем картирования потенциалов действия на поверхности сердца собаки, что устойчиво циркулирующие волны могут существовать вокруг отверстий крупных вен на правом предсердии. Льюис предположил, что такая циркулирующая волна связана с трепетанием предсердий. Другой пример кругового движения наблюдается у больных с дополнительными путями между предсердиями и желудочками. У таких больных иногда возникают тахикардии, при которых возможно появление кругового движения в результате нормального антероградного проведения через АВ-узел и ретроградного проведения через аномальный дополнительный путь. Обычно лечение таких тахикардий состоит в хирургическом иссечении дополнительного пути, что приводит к разрушению петли риентри. У других больных тахикардии, по-видимому, возникают из-за кругового движения вокруг аневризмы или зоны инфаркта.

8.3. Волны и спирали в двумерной среде

Рассмотрим гипотетический эксперимент, в котором циркулирующая волна возбуждения возникает в кольце ткани; по мере распространения волны отверстие сужается, пока, в конце концов, не исчезнет совсем. Что случится с волной? С первого взгляда может показаться, что сохранение циркулирующей волны было бы невозможно, т.к. не существует механизма, с помощью которого волна могла бы продолжать циркулировать вокруг отверстия нулевой окружности. Однако, как это ни удивительно, волны могут продолжать циркулировать.

Существуют фундаментальные проблемы, связанные с наблюдением двумерных и трехмерных волн. В то время как распространение одномерной волны можно проследить с помощью относительно небольшого числа измерительных устройств, располагаемых по длине возбудимой системы, в средах большей размерности необходимо либо наблюдать распространение волн визуально, либо иметь большое число измерительных устройств, чтобы проделать адекватные замеры по всему пространству. Как мы уже обсуждали, изучение распространения волн в возбудимых средах было облегчено проведением экспериментов с реакцией Белоусова — Жаботинского, в которой наблюдаются концентрические волны и спирали (рис. 1.12).

Эта сложная химическая феноменология может оказаться совершенно непригодной для объяснения пространственной динамики в физиологии. Однако мы полагаем, что понимание механизма распространения таких химических волн будет играть ключе-

вую роль в понимании сложных сердечных аритмий, и ритмов и аритмий в других пространственно протяженных возбудимых тканях. В остальной части этого раздела мы подытоживаем некоторые из главных работ по распространению двумерных волн в физиологии.

В 1924 г. Гэрри (Garry), изучавший круговое движение на сердце черепахи, впервые описал циркуляцию возбуждения в сердечной ткани, в которой не было явного анатомического барьера. Он наблюдал, что «локальная фарадизация [электрическая стимуляция], ограниченная одним участком на предсердии, инициировала круговое нерегулярное движение вокруг этого участка. Диаметр этого внутримышечного контура не был точно определен (около 1 см или более). Вся остальная часть предсердия отвечала на каждый цикл координированным сокращением, повторявшимся регулярно 159 раз в минуту». Это и другие подобные наблюдения послужили основой для первого теоретического исследования риентри и фибрилляции, проведенного в 1946 г. Винером и Розенблэтом, предложившими модель, в которой пространство и время были непрерывны, а состояние сердечной мышцы описывалось одной переменной. Вслед за мгновенным возбуждением ткань становилась рефрактерной на некоторое время, а затем ее возбудимость восстанавливалась. Несмотря на то, что они показали возможность кругового движения вокруг достаточно большого барьера, их модель, по-видимому, не могла дать циркуляцию при отсутствии барьера, но они не могли доказать это. Винер и Розенблэт, очевидно, были обеспокоены наблюдениями Гэрри, которые не совпадали с теоретической моделью, и поэтому они высказали предположение, что в работе Гэрри «в стимулируемой области непреднамеренно создавалось какое-то искусственное временное препятствие».

Последующие работы однозначно установили существование устойчивого кругового движения в двумерной среде даже в отсутствие барьера. Доказательством этому служат различные экспериментальные и теоретические работы, которые более полно рассматриваются в разделе «Примечания и литература». Вкратце можно сказать, что это доказательство основано на следующих фактах.

1. Устойчивые спиральные волны наблюдаются в неживых возбудимых системах — например, в двумерной сетке из железной проволоки, погруженной в азотную кислоту, которая в 1963 г. была предложена Nagumo и сотр. в качестве физической модели нервного возбуждения, и в реакции Белоусова — Жаботинского.

2. Устойчивые спиральные волны наблюдаются в живых возбудимых системах. Первое сообщение об этом было сделано в работе Gerisch, который наблюдал спиральные волны в агрегирующих слизевиках. У слизевиков происходит агрегация вокруг пейсмекера, который периодически высвобождает некоторое

количество циклического аденозинмонофосфата. Кроме того, в 1977 г. Allesie и сотр. продемонстрировали циркуляцию возбуждения в предсердии кролика в отсутствие каких бы то ни было барьеров, используя множественные электроды для записи кругового движения. Их *гипотеза о ведущем цикле* предполагала, что циклическое движение в отсутствие барьера может объяснить аритмии, возникающие по механизму ринетри.

3. Спиральные волны получены в численных моделях клеточных автоматов. В этих системах время и пространство дискретны. Состояние клетки в данный момент есть функция состояний соседних клеток в предшествующие моменты времени. В 1961 г. Farley и Clark впервые наблюдали спирали в моделях нервных сетей. Мое и сотр., пытаясь понять механизм фибрилляции, сформулировали модель клеточных автоматов для миокарда — гетерогенную по рефрактерным периодам, — которая давала сложное циркулирующее возбуждение в ответ на стимуляцию. J.H.Smith и R.J.Cohen недавно вновь исследовали эту модель; они изучали изменение ее поведения в ответ на постепенное увеличение частоты стимуляции и наблюдали сложные периодичности, а также сложное циркулирующее возбуждение.

4. Спиральные волны наблюдаются в численных экспериментах и при теоретическом анализе непрерывных нелинейных систем. В заключение отметим, что в двумерных возбудимых средах могут быть обнаружены простые концентрические волны, а также более сложные спиральные волны. Доказательством этому служат эксперименты на химических и биохимических системах, а также численные исследования и теоретический анализ математических моделей этих систем. Подробное обсуждение физиологического значения этих работ для понимания фибрилляции переносится в раздел 8.5.

8.4. Организующие центры в трехмерной среде

Реальные биологические системы являются трехмерными, а не одно- или двумерными. Трехмерная структура биологической ткани должна играть важную роль в тех случаях, в которых все три пространственных размера примерно сравнимы — например, в желудочках сердца и, возможно, в структурах коры головного мозга. Наблюдение возбуждения в трехмерной среде — это трудная задача, и основные результаты получены в основном теоретически. Решающие успехи в понимании геометрии распространения возбуждения в трехмерной среде достигнуты Winfree и Strogatz.

Один из способов получения трехмерной волны состоит в том, чтобы сдвинуть спиральные волны в направлении, перпендикулярном исходной плоскости. Возникающие в результате этого *вихревые волны* показаны на рис. 8.8. В этом случае ось вихря достигает

границы трехмерной среды. Существует также возможность того, что ось вихря может образовать петлю при смыкании ее концов, как показано на рис. 8.9а. На рис. 8.9б показана реакция Белоусова — Жаботинского в трехмерной среде. Сходство этого рисунка с

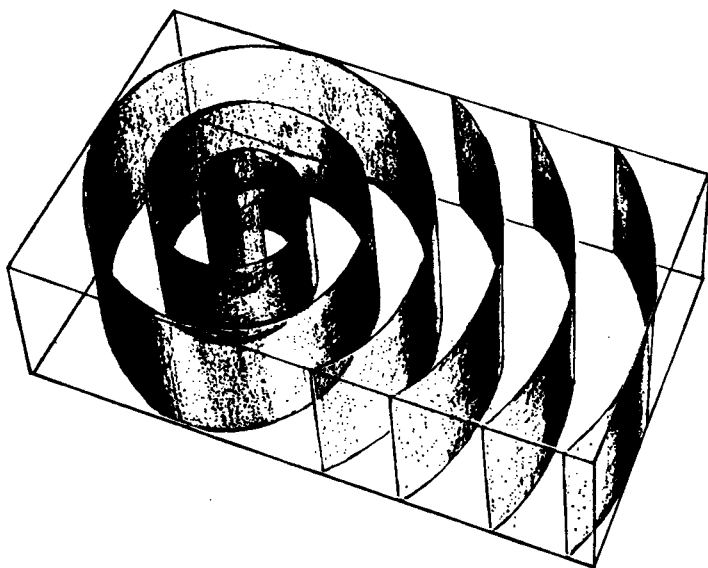


Рис. 8.8. Трехмерный вихрь, тонкий срез которого имеет вид спиральной волны (см. рис. 1.12). Из работы Winfree (1973a).

рис. 8.9а поразительно. Вихревое кольцо на рис. 8.9а представляет собой всего лишь начало серии теоретически возможных колец возрастающей сложности, которые связаны между собой.

8.5. Фибрилляция и другие нарушения

Внезапная смерть от сердечной болезни, при которой развивается аритмия с фатальным исходом без каких-либо предварительных симптомов, убивает в США ежегодно свыше 400 000 человек. В некоторых случаях аритмия представляет собой *брадикардию* (низкая скорость сердечных сокращений), но в большинстве случаев это *тахикардия* (высокая скорость сердечных сокращений), которая часто начинается в желудочках. Хотя сначала тахикардии нередко имеют довольно регулярный характер, они обычно переходят в низкоамплитудные, нерегулярные волны, отражающие на ЭКГ наличие «фибрилляции» в сердце. Со времени классических исследований, выполненных Mines в 1914 г. и Wiggers и Wegria в 1940 г., известно, что фибрилляцию можно также индуцировать

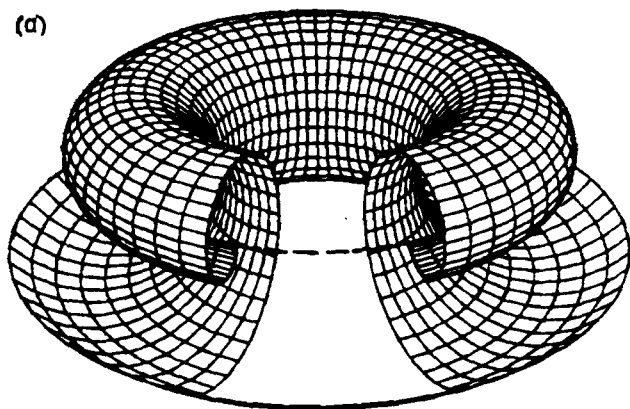
в нормальном сердце электрической стимуляцией миокарда. Таким образом, ясно, что фибрилляция отражает аномальную организацию сердечной активности. Желание понять эту аномальную организацию и разработать средства для предотвращения фибрилляции лежит в основе многих исследований пространственной организации активности возбудимых сред.

Первое описание фибрилляции было дано Garrey в 1924 г. Так как его работа стимулировала дальнейшие исследования, мы приводим пространную цитату:

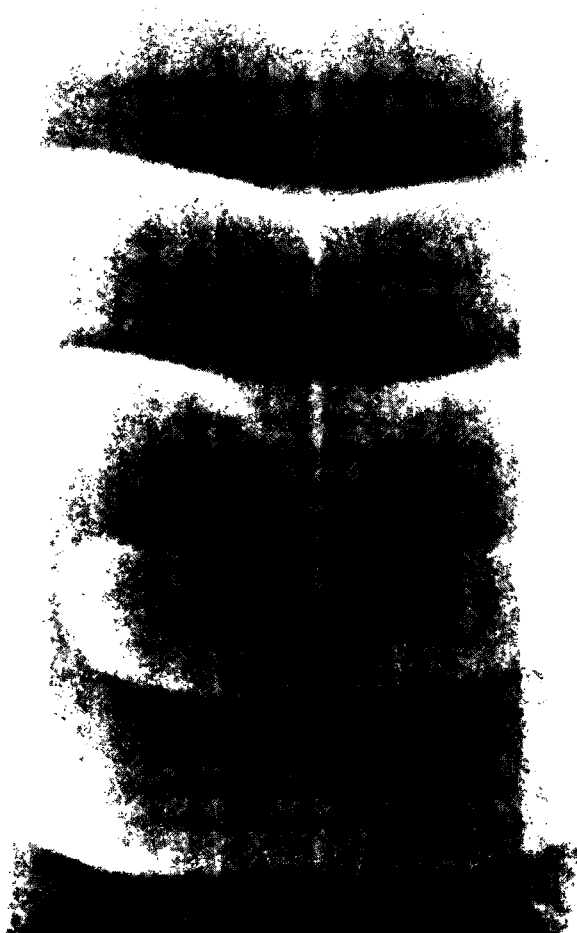
Общий процесс фибрилляционного сокращения сердечной мышцы может быть описан как некоординированный, неупорядоченный и чрезвычайно причудливый сократительный процесс, при котором нормальные систола и диастола больше не наблюдаются, и возникает впечатление, что отдельные волокна или группы волокон сокращаются независимо (отсюда название фибрилляция). В то время как некоторые участки фибриллирующей ткани находятся в состоянии покоя, примыкающие к ним участки или участки, сильно удаленные друг от друга, могут синхронно сокращаться. На поверхности фибриллирующей камеры имеются области тонких подергиваний, трепетаний или дрожательных движений, сочетающихся с более грубым ундулирующим характером мышечных сокращений, которые медленно распространяются по всей мышечной массе то в одном направлении, то в другом, причем при их продвижении непрерывно возникают зоны блока в результате их взаимодействия с другими волнами. В одном и том же сердце иногда могут наблюдаться любые градации, от условий, при которых преобладают грубые ундулирующие движения, которые Kropesker (1986) назвал перекачиванием — движением, сравнимым с бурной перистальтикой — до условий, в которых фибриллирующая ткань имеет вид дрожащей массы, либо обнаруживает грубые быстрые трепетания с наложенными на них тонкими подергиваниями волокон (Robinson (1913)). Какой бы бурной и хаотичной ни казалась фибрилляция, анализ показывает, что о ней можно говорить как о сократительном вихре (*maelstrom*), поскольку сокращения, по-видимому, не являются независимыми друг от друга, а сократительный импульс распространяется по кольцеобразному пути, многократно возвращаясь в данную область и вновь возбуждая ее после завершения каждого цикла (Garrey, Mines). Эта идея о «ловушке для волн», высказанная Garrey и Mines, в настоящее время принята экспериментаторами (см. ниже).

Касаясь теоретического описания механизма, который приводит к фибрилляции, Garrey опять высказывается удивительно прозрачно:

(a)



(b)



Импульсы могут распространяться во всевозможных направлениях, причем их продвижение ограничивается только существованием или возникновением зон локализованного блока в массе ткани. Такие зоны отводят импульс в другие, более окольные пути, и заблокированная область может участвовать в сокращении только после того, как импульс, который прошел через другие участки желудочка, приблизится к ней с другой стороны; эта область, в свою очередь, становится центром, из которого продолжается продвижение сокращения, опять с изменением направления, вызванным другими зонами блока. Существование таких зон, и особенно зон временного характера и плавающего местоположения, было отмечено в экспериментах, подробно описанных выше. Такие условия делают возможным распространение волны сокращения в серии кольцеобразных замкнутых путей с плавающим положением и многократным усложнением м. Именно в этих круговых сокращениях, определяемых наличием блоков, мы видим сущность явлений фибрилляции.

Эти наблюдения подтверждаются многими исследованиями фибрилляции, проведенными в последнее время, и предвосхищают их. Они согласуются с предположением Мое и сотр. о том, что фибрилляция обусловлена блужданием множества небольших волн в миокарде, и с тем особым значением, которое придается русской школой (как видно из работы Кринского) «ревербераторам» и размножению ревербераторов в образовании множественных путей риентри. Подчеркивание важности кругового движения как основы для фибрилляции в недавней работе Winfree также находится в согласии с ранними высказываниями Garry.

Развитие микроэлектродной техники и компьютеров позволило провести изящные физиологические исследования тахикардии и фибрилляции в интактном миокарде. Allesie и сотр. наблюдали круговое движение в предсердиях кролика, а совсем недавно они обнаружили сложное распространение волн, которое, по-видимому, аналогично распространению небольших множественных волн, предсказанных на основании численных исследований Мое. Яркий пример был получен в работе Downa и сотр. при регистрации активности эпикарда желудочков во время хирургической операции на людях. Вращающиеся спиральные волны, подобные тем, которые наблюдал Allesie в предсердиях кролика, наблю-

Рис. 8.9. Трехмерные волны, образованные соединением краев вихря на рис. 8.8. (a) Изображение, полученное на компьютере (из работы Winfree and Strogatz (1984b)). (b) Реакция Белоусова — Жаботинского, в которой обнаруживается та же самая геометрия (из работы Welsh, Gomata and Burgess (1983)).

дались во время приступа вентрикулярной тахикардии (рис. 8.10). El-Sherif и сотр. изучали типы активации в течение 1—5 дней после перевязки коронарной артерии у собак. Был обнаружен тип активации, при котором «два волновых фронта распространяются, вращаясь в противоположных направлениях вокруг двух зон (дуг)

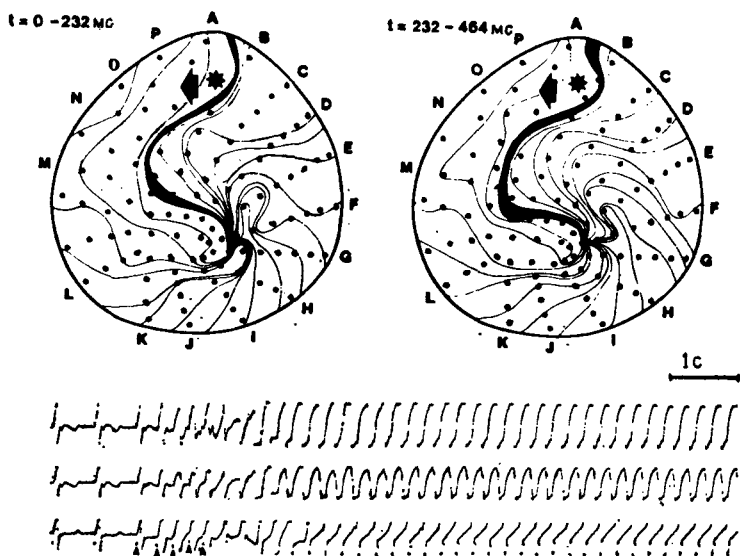


Рис. 8.10. Эпикардальное картирование активации желудочков, записанное у людей во время программируемой стимуляции. На нижнем рисунке показаны три локальных эпикардиальных электрограммы при переходе от программируемой стимуляции (стрелки) к стойкой вентрикулярной тахикардии. На верхнем рисунке показаны эпикардиальные карты с последовательными волновыми фронтами возбуждения, движущимися с интервалом 12 мс, для двух последовательных циклов тахикардии. Активация циркулировала вокруг верхушки сердца, как при трепетании желудочков. Из работы Downar et al. (1984).

функционального блока проведения». Представляется увлекательной гипотеза о том, что эти две циркулирующие волны могут быть аналогичны противоположно направленным вращениям, часто возникающим в реакции Белоусова — Жаботинского (рис. 1.12b).

С практической точки зрения одним из ключевых аспектов исследования фибрилляции является определение того, как этот процесс развивается в сердечной ткани. Один из способов такого определения состоит в повторной периодической стимуляции одного участка на миокарде. Численное моделирование, проведенное Moe et. al и J.M. Smith and R.J. Cohen, показывает, что такая периодическая стимуляция при достаточно большой частоте вызы-

вает поведение, напоминающее фибрилляцию, которая возникает после прекращения стимуляции в среде с переменным рефрактерным периодом. Интригующий результат моделирования состоит в том, что при частотах стимуляции несколько ниже тех, при которых возникает фибрилляция, наблюдаются сложные периодичности (такие, как альтернансы или ритмы с кратными периодами). Эти ритмы обусловлены переменной проводимостью вокруг и через области с большим рефрактерным периодом и не связаны с каскадами удвоения периода, наблюдавшимися в немонотонных одномерных отображениях.

Другой результат моделирования указывает на то, что альтернансы иногда наблюдаются до начала фибрилляции. Эти данные представляют интерес, так как из экспериментов на собаках известно, что альтернанс в морфологии Т-зубца связан с понижением порога вентрикулярной дефибрилляции. Хотя возникает искушение предположить, что такой альтернанс может быть частью каскада удвоения периода, приводящего к хаосу (т.е. фибрилляции), четкий механизм генерации такого каскада не был предложен. Как обсуждалось в разд. 8.1, альтернирующий ответ сердечной ткани на стимуляцию при высоких частотах может быть обусловлен бифуркацией удвоения периода (которая не является частью каскада). Таким образом, появление альтернанса до начала фибрилляции в ответ на быструю стимуляцию требует тщательного и строгого анализа. В настоящее время проведение аналогий между фибрилляцией и хаосом, наблюдаемым в одномерных отображениях, не оправдано.

Второй способ индуцирования фибрилляции заключается в нанесении одиночного электрического удара в критической фазе (названной Wiggers и Wergia *уязвимой фазой*) сердечного цикла во время рефрактерного периода желудочков. Такой выбор времени клинически важен, так как фибрилляция, возникающая в клинике в связи с частой эктопией, нередко связывается с уменьшением эктопических биений во время реполяризации желудочков — *наложением R на T*. Кроме того, индукция фибрилляции предсердий часто связывается с преждевременным их сокращением, которое ослабевает во время фазы реполяризации. Как показал Winfree, одиночный стимул, наносимый во время рефрактерного периода, может привести к возникновению активности типа спиральной волны. Если время действия стимула выбрано так, что он генерирует волну, которая пересекает зону рефрактерности, остающуюся после распространяющейся волны, то концы возбужденной волны могут закручиваться, давая начало двум спиральным волнам, вращающимся в противоположных направлениях. Таким образом, одиночный удар, наносимый на спонтанно осциллирующую гомогенную ткань, может привести к постепенному сдвигу фазы, завершающемуся возникновением спиральных волн.

Однако доказательства, предложенные Winfree на основе рассмотрения фазовых сдвигов, не могут быть прямо применены к фибрилляции, так как в случае фибрилляции сердца средой служит возбудимая, но не спонтанно осциллирующая ткань. Тем не менее, вывод о том, что круговое движение может возникать в гомогенной ткани, важен и отличается от других гипотез, основанных на неоднородности рефрактерных периодов.

Ввиду сложной природы фибрилляции возник интерес к развитию количественных мер для ее характеристики. Однако поскольку фибрилляция не является стационарным процессом и поскольку в различных системах она может иметь различные характеристики, количественные исследования связаны с неизбежными трудностями. Вычисление спектров мощности во время желудочковой фибрилляции и автокорреляции во время предсердной фибрилляции обнаруживают четкие периодичности, которые могут отражать присутствие регулярного периодического кругового движения или локализованных пейсмекеров. Важно осознавать, что автокорреляционные функции, спектры мощности или вычисления размерности, основанные на электрокардиограммах, отводимых с поверхности, являются грубыми характеристиками фибрилляции.

До сих пор мы рассматривали фибрилляцию и циркулирующие волны в сердечной ткани, однако ясно, что круговое движение и фибрилляция могут возникать в любой возбудимой ткани. Примерами тканей, в которых изучалось круговое движение, являются кора головного мозга крысы и сетчатка глаза цыпленка. Эти исследования основывались на более ранних наблюдениях волн распространяющейся кортикальной депрессии, возникающих в результате воздействия на первичную ткань хлористого калия. Медленное распространение волн (2—4 мм/мин) в этом случае подобно распространению волн при джексоновской эпилепсии и сцинтиллирующей скотоме во время приступа мигрени.

На рис. 8.11 представлены отведения от двух точек коры головного мозга крысы во время прохождения волн циркулирующей депрессии. Появление альтернирующих уровней активности вызывает особый интерес. Это может быть связано с альтернансом, описанным в разд. 8.1, что служит основанием для дальнейших исследований.

Другим органом, в котором можно ожидать возникновения кругового движения, является желудок, но нам не известно ни одно хорошо документированное описание кругового движения в этом органе. Однако недавно You и сотр. описали больного с отклонениями подвижности желудочно-кишечного тракта (*тахигастрия*), характеризующимися сильной тошнотой, рвотой, вздутием живота, болью и потерей веса. Отведение желудочной активности от электродов, расположенных в серозной оболочке, показало наличие ненормально быстрых ритмов. Было высказано предположение, что

эти ритмы вызываются «развитием аномального эктопического или блуждающего пейсмекера в антральном отделе». Симптоматика значительно улучшилась после удаления части желудка. Однако гистологическое исследование антрального отдела и сегмента тонкой

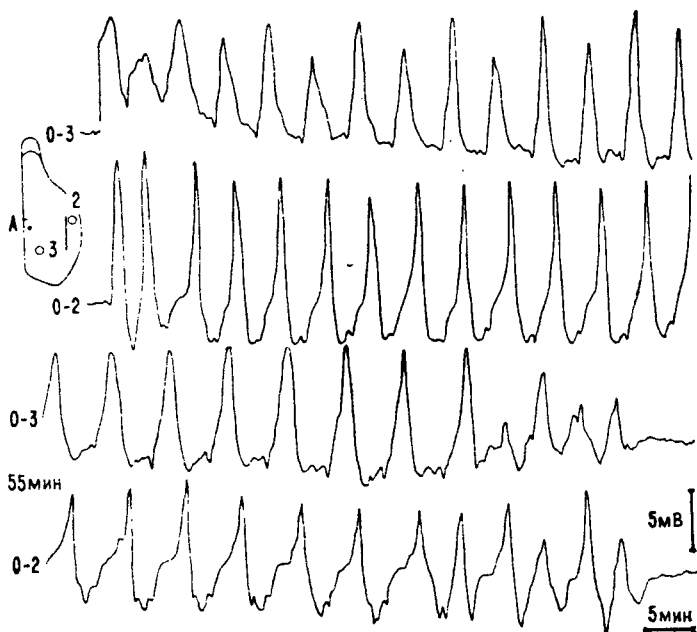


Рис. 8.11. Циркулирующая волна распространяющейся депрессии, вызванная однократной инъекцией KCl в кору головного мозга крысы. Циркуляция продолжалась около трех часов. (Средняя часть записи длительностью 55 мин вырезана.) В интервале времени, соответствующем последним пяти комплексам, циркуляция распространяющейся депрессии останавливалась с помощью KCl. Маленьким кружком обозначено место инъекции KCl, большие кружки указывают положение регистрирующих электродов, прямая линия представляет надрез в коре. Обычно требовались две инъекции KCl для инициации циркулирующей волны. Из работы Shibata and Bures (1972).

кишки не обнаружили сколько-нибудь заметных повреждений. Возможно, но полностью спекулятивным, механизм такого заболевания могла бы быть фибрилляция или круговое движение, но требуются гораздо более подробные микроэлектродные исследования для подтверждения этой гипотезы.

8.6. Заключение

Пространственная организация колебаний может отличаться от простого распространения волн возбуждения, излучаемых точечным источником. В одномерной среде, если частота стимуляции

слишком велика, будут наблюдаться либо выпадение биений (ритмы Венкебаха или другие явления, связанные с блокадой сердца), либо альтернирующий ответ (альтернанс). В двумерном случае возможны распространяющиеся спирали, имеющие либо одну, либо несколько ветвей. В трехмерной среде теоретически возможны еще более сложные геометрические формы, называемые организующими центрами, но их чрезвычайно трудно наблюдать экспериментально. Возможно, что сложная динамика двух- и трехмерных сред, в которых существуют множественные пути риентри (спирали или организующие центры), лежит в основе фибрилляции.

Примечания и литература, глава 8

8.1. Распространение волн в одномерной среде

Сердечные ритмы, при которых возникает частичный блок проведения по соседству с предсердно-желудочным узлом, приводящий к групповому биению, теперь называются ритмами Венкебаха в честь их открывателя (Wenckebach (1904)). Первые попытки проанализировать механизмы ритмов Венкебаха были предприняты Mines (1913), Mobitz (1924), а также Lewis and Master (1925), которые установили, что во многих случаях интервал $P-R$ является убывающей функцией его предшествующего значения. Mobitz (1924) и позднее некоторые другие (Decherd and Ruskin (1946); Levy et al. (1974a, b); Glass, Guevara and Shrier (1987); Shrier et al. (1987)) показали, что кривая восстановления в случае атриовентрикулярной блокады может использоваться для расчета эффектов периодической стимуляции в зависимости от частоты периодических стимулов. Подобную теоретическую модель атриовентрикулярной блокады предложил Keener (1981), который установил роль бифуркаций в разностных уравнениях, моделирующих аритмию (Keener (1980, 1981)). Более подробное обсуждение ритмов Венкебаха см. у Bellett (1971), Zipes (1979) and Marriott и Conover (1983). Ритмы, подобные ритмам Венкебаха, наблюдаются также в других тканях, таких как мочеточник (Weiss, Wagner and Hofmann (1968)).

Ритмы типа альтернансов, при которых происходит чередование формы потенциалов действия, также наблюдались в различных тканях, таких как мочеточник (Prosser, C.E. Smith and Melton (1955)), круговая мышца антрального отдела желудка у собак (Publicover and Sanders (1986)), клетки сердца куриного эмбриона (Guevara et al. (1984)). Эти экспериментальные наблюдения могут быть связаны с явлением электрического альтернанса, наблюдавшимся в электрокардиологии (Bellett (1971)). Теоретический анализ альтернанса с использованием итерационной процедуры был впервые предпринят Nolasco and Dahlen (1968), и наши собственные исс-

ледования ведутся в этом же направлении (Guevara et al. 1984). Кривая восстановления электрического состояния рассматривается в работе Boyett and Jewel (1978).

В этой главе мы не обсуждаем подробно распространение волн от точечного источника в одномерных возбудимых средах, происходящее с тем же периодом, что и период пейсмекера. Такие случаи были подробно проанализированы, особенно в статьях Rinzel и сотр. (Rinzel (1980, 1981); Rinzel and Miller (1980); Rinzel and Maginu (1984)). Другие важные теоретические результаты по распространению волн в одномерной среде можно найти у Carpenter (1979) и Feroe (1983). В этих ссылках можно найти подробности и полное цитирование более ранних работ. Хотя численное моделирование проведения в реалистичных моделях проводящей системы сердца было выполнено (Joyner et al. (1983)), аналитические результаты пока отсутствуют.

В других теоретических исследованиях, специально посвященных работе кишечника, частотный градиент связанных нелинейных осцилляторов моделировался несколькими группами осцилляторов, и оказалось возможным продемонстрировать наличие частотного плато в математических моделях (Diamant, Rose and Davison (1970); Sarna, Daniel and Kingma (1971); B.H. Brown et al. (1975); Patton and Linkens (1978); Sarna (1985)). Недавно исследования упрощенной математической модели активности тонкой кишки успешно завершились получением аналитических результатов, касающихся плато (Kopell and Ermentrout (1983)). Распространение волн, лежащее в основе локомоции у рыб (Kopell (1986)) и миног (Rand, A.H. Cohen and Holmes (1988)), также моделировалось связанными осцилляторами.

8.2. Распространение волн в кольце ткани

Исследования на кольцах ткани из мантии медузы были впервые проведены в начале этого века (Mayer (1908)). Вскоре после этого было исследовано распространение волн в сердечной ткани (Mines (1913, 1914); Garrey (1914, 1924)).

Мысль о том, что блок проведения, обусловленный увеличением рефрактерного периода, может также приводить к установлению кругового движения, принадлежит Lewis (1920); см. также Krinskii (1968); Marriott and Conover (1983).

Wiener and Rosenbluth (1946) рассмотрели модель ткани, гомогенной по рефрактерному периоду, особенно в контексте ткани, имеющей отверстие или непроводящую область. Lewis (1920, 1925) показал с помощью картирования сердечных потенциалов действия на поверхности сердца собаки, что устойчивая циркуляция волн может происходить вокруг отверстий больших вен на правом предсердии и предположил, что такие волны могут быть

связаны с трепетанием предсердий. Другой пример кругового движения получен на людях с синдромом Вольфа—Паркинсона—Уайта, у которых имеется дополнительный путь проведения возбуждения между предсердиями и желудочками (Marriot and Conover (1983); Gallagher (1985)). Долгосрочное излечение тахикардии у таких людей может быть достигнуто хирургическим иссечением дополнительного пути, при котором разрушается петля риентри (Wallace et al. (1974)). Наконец, некоторые тахикардии, по-видимому, возникают благодаря круговому движению вокруг аневризмы или зоны инфаркта (Josephson et al. (1985)).

8.3. Волны и спирали в двумерной среде

У Winfree (1980, 1987b) можно найти гораздо более полный обзор основных работ по двумерному распространению волн в физиологии.

Наблюдения Garrey (1914, 1924), Mines (1913, 1914) и Lewis (1920, 1925) послужили основой для первого теоретического изучения риентри и фибрилляции (Wiener and Rosenbluth (1946)). Selfridge (1948), работая с той же самой моделью, смог показать, что она неспособна дать устойчивое круговое движение в отсутствие препятствия.

Устойчивые спиральные волны в неживых возбудимых системах были, по-видимому, впервые замечены Nagumo, Suzuki and Sato (1963). Обсуждение результатов этой работы (которую трудно найти) и полное обсуждение спиральных волн в реакции Белоусова—Жаботинского содержится у Winfree (1980, 1987b). Дополнительные данные по спиральным волнам в этой реакции приводятся у Agladze and Krinsky (1982) и Muller, Plesser and Hess (1985). Устойчивые спиральные волны наблюдаются в агрегирующих клетках слизевиков, как описано у Gerisch (1965) и позднее у Durston (1973). Изучение кругового движения в предсердиях кролика проводилось Allesie, Bonke and Schopman (1977).

Спиральные волны наблюдались во многих работах, связанных с изучением динамики клеточных автоматов (Farley and Clark (1961); Reshodko and Bures (1975); J.M. Greenberg, Hassard and Hastings (1978); Madore and Friedman (1983)). Исследования клеточных автоматов в качестве моделей распространения потенциалов действия в сердце можно найти у Moe, Rheinboldt and Abiedskov (1964), а также у J.M. Smith and R.J. Cohen (1984).

Спиральные волны получены в численных исследованиях и при теоретическом анализе непрерывных нелинейных систем. Численные результаты были получены Гулько и Петровым (1972) в модели возбудимых биологических систем, и в работах Winfree (1974) и Miura and Plant (1981) на упрощенной модели кинетики возбудимых систем. Спиральные волны наблюдались также в ма-

тематических моделях колебательных химических реакций (Erneux and Herschkowitz-Kaufman (1975); D.S. Cohen, Neu and Rosales (1978)). Был получен ряд аналитических данных, касающихся существования и устойчивости спиральных волн в двумерных средах (Kopell and Howard (1981); Hagan (1982); Михайлов и Кринский (1983)); Keener (1986)).

8.4. Организующие центры в трехмерной среде

Первое описание вихревой волны (Winfree (1973a)) принесло 10 лет спустя прекрасные плоды в детально разработанной теории пространственной организации трехмерных возбудимых сред (Winfree and Strogatz (1983a, b, c; 1984a, b), которая изложена в доступном виде у Winfree (1987b). Пока представляется преждевременным оценивать практическую важность этих теоретических результатов. Однако существование простой трехмерной геометрии, соответствующей теоретическим ожиданиям, было показано на реакции Белоусова—Жаботинского (Welsh, Gomatam and Burgess (1983)).

8.5. Фибрилляция и другие нарушения

Mines (1914) и Garrey (1914, 1924) обнаружили глубокое понимание происхождения тахикардии и фибрилляции. Самые первые экспериментальные исследования фибрилляции, индуцированной электрической стимуляцией миокарда, были выполнены Mines (1914) и Wiggers and Wegria (1940). Роль преждевременных сокращений предсердий в индуцировании предсердной фибрилляции обсуждается у Bennett and Pentecost (1970), а роль преждевременных сокращений желудочков в индуцировании желудочковой фибрилляции и внезапной смерти (явление наложения R на T) рассматривается у Nikolic et al. (1982) и Hohnloser et al. (1984). Современная точка зрения на причины внезапной смерти изложена у Lown (1979). Предположение, высказанное (Winfree (1983) о том, что Mines случайно убил себя в 1914 г., выполняя на собственном сердце эксперименты по фазовым сдвигам, получило широкое хождение. Однако было обнаружено документальное свидетельство, явно не согласующееся с этим предположением, оно хранится в настоящее время в библиотеке Ослера в университете Мак-Гилла (см. также Winfree (1987b)).

Гипотеза о том, что фибрилляция обусловлена блужданием множества небольших волн, возникающих из-за непостоянства рефрактерного периода в миокарде, принадлежит Мое и сотр. (Moe and Abildskov (1959), Moe et al. (1964)). Недавно она была пересмотрена J.M. Smith and R.J. Cohen (1984), а также Allesie et al. (1985). Ritzenberg et al. (1984) показали, что в этих моделях ответы на стимул. напоминающие фибрилляцию, обусловлены изме-

нением проведения вокруг и через области с большим рефрактерным периодом. Альтернанс в форме Т-зубца, связанный с понижением порога желудочковой фибрилляции у собак, был показан Adam et al. (1984). Подобные же идеи, но подчеркивающие важность «ревербераторов», получили широкое распространение среди советских исследователей (Кринский (1968)).

Прямое картирование электрической активности во время аритмии является многообещающим средством для понимания того, что происходит во время тахикардии и фибрилляции (Allesie et al. (1977); Allesie et al. (1985); Downar et al. (1984); El-Sherif (1985)). Ideker and Shibata (1986) недавно использовали метод картирования для проверки гипотезы о происхождении тахикардии и фибрилляции, которая была предложена Winfree (1983b, 1985, 1987b), и получили согласие с теоретическими предсказаниями. В частности, они наблюдали возникновение противоположно вращающихся волн в ответ на одиночный удар, нанесенный в критической фазе сердечного цикла. Действие стимула на возбудимую, но неколеблущуюся среду представляет трудности для теоретического объяснения (Winfree (1987b)).

Нестационарность фибрилляции обсуждалась в работах Wiggers (1940) и Goldberger et al. (1986). Вычисления спектров мощности желудочковой фибрилляции проводили Herbschleb et al. (1979) и Goldberger et al. (1986); автокорреляционная функция предсердной фибрилляции была определена Battersby (1965).

Вопрос о том, является ли фибрилляция «хаотичной», вызывает разногласия (Battersby (1965); J.M. Smith and R.J. Cohen (1984); Goldberger et al. (1986)). Поскольку не существует общепринятых рабочих определений фибрилляции и хаоса, этот вопрос может дебатироваться бесконечно.

Круговое движение в коре головного мозга крысы описано Shibata and Bures (1972), а в сетчатке глаза курицы Martins—Ferreira et al. (1974). Первые наблюдения волн распространяющейся кортикальной депрессии после воздействия хлоридом калия описаны Leao (1944). Сообщение о тахигастрии см. у You et al. (1981).

Динамические болезни

Мы предложили для болезней, характеризующихся аномальной временной организацией, название *динамических болезней*. В этой главе мы кратко рассмотрим концепцию динамической болезни. В разд. 9.1 обсуждается идентификация таких болезней. Существует обширная литература, в которой сформулированы математические модели динамических болезней, и подобный теоретический подход обсуждается в разд. 9.2. Другой подход, обсуждаемый в разд. 9.3, заключается в построении биологических моделей динамических болезней и их теоретическом анализе. Общая конечная цель таких подходов состоит в использовании принципов и концепций, разработанных на основе биологических и математических моделей, для диагностики болезней и рационального применения терапевтических средств. Эта тема обсуждается в разд. 9.4.

9.1. Идентификация динамических болезней

У здорового индивидуума обнаруживается сложная мозаика ритмов в различных системах организма. Эти ритмы редко обладают строгой периодичностью. В самом деле, количественные исследования таких ритмических процессов, как сердцебиение и дыхание, свидетельствуют о гораздо более сильных флуктуациях, чем можно было бы ожидать исходя из привычных представлений; Goldberger и его сотрудники даже высказали предположение о том, что нормальная динамика у здоровых индивидуумов имеет «хаотическую» природу, а болезнь связана с периодическим поведением. Однако четкие механизмы, которые в норме могут приводить к хаосу (в техническом смысле, используемом в этой книге), еще не сформулированы. Независимо от того, рассматривается ли нормальная динамика как хаос или как какой-нибудь другой тип динамического поведения, ясно, что многие патологии могут быть легко идентифицированы по аномальным ритмам.

Признаком динамической болезни является заметное изменение в динамике какой-нибудь переменной. Возможны три типа качественных изменений в динамике, и все они были обнаружены.

- 1) Переменные, которые в норме не изменяются или подвергаются

относительно слабым «случайным» флуктуациям, могут давать более или менее регулярные колебания большой амплитуды. Таким образом, в физиологической системе регуляции, в которой в норме не наблюдаются ритмические процессы, могут появиться регулярные колебания. 2) В уже имеющемся периодическом процессе могут возникать новые периодичности. 3) Ритмические процессы могут исчезать и заменяться относительно постоянной динамикой или аperiodической динамикой.

В течение 30 лет, начиная с конца сороковых годов, Reimann изучал периодические болезни, при которых период был более 24 часов. В 1974 г. он писал:

«С 1947 г. я собрал сообщения о более чем двух тысячах примеров различных нарушений медицинского характера, повторяющихся с периодами, равными одной неделе, двум неделям, одному месяцу, или с нерегулярными интервалами у людей, здоровых в других отношениях. Эти повторяющиеся нарушения гораздо более глубоки и приводят к более тяжелым последствиям, чем те, что совпадают с циркадианными ритмами. Они имеют наследственную природу, и если не считать исключений, только один из нескольких видов болезней распространяется на семью [Reimann 1963].

Как правило, в том числе в современных учебниках по медицине, предложенная нозологическая связь резко различных случаев встречается скептически, и проблема представляется запутанной. Возможно, я недостаточно ясно изложил свою точку зрения, либо мои очерки не были внимательно прочитаны, либо сама идея была отвергнута. Каждое такое заболевание клинически отлично от другого, но для всех них общими свойствами являются наследственность, строгая или нерегулярная периодичность коротких вспышек болезни на протяжении десятилетий, перекрывающиеся признаки, подавление вспышек во время беременности, возможное вытеснение одного заболевания другим, возможный амилоидоз, сходные дефекты комплемента сыворотки и резистентность к терапии».

Reimann изучал множество различных периодических заболеваний, включая заболевания, связанные с периодическим повышением температуры, периодическим распуханием суставов, периодическими флуктуациями количества циркулирующих кровяных клеток и периодическими отеками. Независимо от того, имеют или не имеют рассмотренные Reimann болезни общие этиологические признаки, его мысль о необходимости определенной организации приема лекарств во времени, основанной на динамических свойствах заболевания, не была популярной. С подобной же нотой безнадёжности Grammer писал в 1960 г.: «Циклические процессы являются признанным фактором в патологии, как и в физиологии, и

многочисленные ритмы возникают у отдельных индивидуумов, принадлежащих к самым разным биологическим видам. В отличие от других областей биологии, осознание этого, по-видимому, не проникло в клиническую медицину, возможно, потому, что еще очень мало известно о механизмах, лежащих в основе циклических болезней».

Наши наблюдения подчеркивают важность тщательного экспериментального документирования зависящего от времени поведения физиологических систем регулирования у здоровых и больных людей, особенно в ответ на изменения регулирующих параметров. Такие наблюдения не только важны для понимания природы систем регулирования, но также накладывают ограничения на свойства, которыми должны обладать предлагаемые модели.

К сожалению, данные по длительному слежению за физиологическими явлениями публикуются редко, особенно в современной клинической литературе. В наших исследованиях динамических болезней в течение прошлого десятилетия мы столкнулись с огромной трудностью, если не невозможностью, идентификации жизненно важных данных, характеризующих длительную динамику многочисленных физиологических переменных у одного индивидуума. Так, длительные записи изменений количества кровяных клеток, уровней гормонов, кровяного давления, ритмов двигательной активности и т.д. нелегко найти.

Хотя накопление таких длинных временных последовательностей данных сопряжено с трудностями в условиях современных научных исследований, возможны и другие причины их отсутствия. Вполне возможно, что интересные динамические изменения часто наблюдаются, но не публикуются, поскольку их значение недостаточно оценено, либо динамические изменения неправильно приписываются постороннему шуму и/или экспериментальной ошибке. Объединение данных из различных экспериментов с различными пациентами часто маскирует присутствие интересной динамики в экспериментальных и клинических записях изменений переменных во времени. Фундаментальным свойством хаотических систем является то, что их динамическое поведение обладает чрезвычайной чувствительностью к небольшим изменениям значений регулирующих параметров и/или начальных условий. Принимая во внимание широкую вариабельность биологических данных, неудивительно, что даже в лучшем случае динамическое поведение в двух экспериментах или у двух пациентов не является в точности одинаковым. Объединяя временные последовательности, можно легко утопить интересную динамику в монотонном и скучном море шума.

Богатство динамического поведения, изменяющегося от периодичности до нерегулярных, шумоподобных колебаний, может легко наблюдаться в физиологических системах регулирования как в

эксперименте, так и в клинике. Хотя многие из этих ситуаций знакомы физиологам, универсальные и фундаментальные аспекты их богатой динамической структуры, по-видимому, оценены еще не в полной мере. Важность их становится более очевидной при осознании того факта, что относительно простые нелинейные математические модели имеют такие же свойства, откуда можно предположить, что сложность динамики живых систем должна быть скорее нормой, чем исключением. Важные и удивительные проявления динамического поведения физиологических систем в норме и патологии действительно существуют, и продолжение изучения их в будущем, вероятно, окажется чрезвычайно плодотворным для понимания фундаментальных аспектов физиологического регулирования.

9.2. Формулирование математических моделей динамических болезней

Мысль о том, что можно сформулировать математические модели, воспроизводящие качественные характеристики болезней человека, несомненно, не нова. До появления термина «динамическая болезнь» существовали многочисленные работы, в которых были предложены математические модели физиологических систем. Изменение динамического поведения математической модели объяснялось возникновением бифуркаций (не всегда охарактеризованных как таковые). Например, исследования проведения в сердце предприняли Mobitz and van der Pol и van der Mark в 20-х годах и Wiener and Rosenbluth в 40-х годах. В 60-х годах были выполнены обширные исследования колебательных нестабильностей в системах с отрицательной обратной связью.

Повсюду в этой книге мы приводим примеры из исследований, характеризующих бифуркации в математических моделях физиологических систем. В настоящее время тот, кто знаком с основами нелинейной динамики, должен быть способен предложить математические модели физиологических систем, обладающие такими свойствами, как автоколебания или «хаос». Однако не так просто убедиться, что возникновение нормальных или патологических колебаний связано с гипотетическим физиологическим механизмом.

Построение математических моделей физиологических систем является мощным средством формализации идей и понимания физиологической динамики. Однако такое моделирование в отсутствие конкретных приложений к клиническим или экспериментальным системам останется на уровне просто интересных гипотез. Необходимо непрерывное взаимодействие между теорией и экспериментом, которое так характерно для физики. Хотя некоторые считают, что биология отличается от физики и никогда не сможет стать предметом столь же строгого теоретического анализа, мы

позволим себе с этим не согласиться. Мы убеждены, что богатство динамических явлений в физиологии и медицине может быть понято на основе использования методов, развиваемых для изучения динамики нелинейных систем.

9.3. Построение биологических моделей динамических болезней

Большое преимущество построения биологической модели динамической болезни состоит в том, что она позволяет осуществлять систематические манипуляции, которые просто невозможно проводить с людьми. Примерами таких биологических моделей служат введение канюли в сонную артерию для увеличения времени задержки между оксигенацией крови в легких и поступлением крови к стволу мозга (как в модели дыхания Чейна — Стокса), циклические колебания содержания белых клеток крови у серых колли (как модель периодических флуктуаций содержания белых клеток при циклической нейтропении) и периодическая стимуляция волокон Пуркинье *in vitro* (как модель возникновения сердечной аритмии).

Потенциальная опасность биологических моделей динамических болезней заключается в том, что они могут давать картину изменения динамики, сходную с наблюдаемой в клинике, но порождаемую другими причинами. Так как число возможных бифуркаций от устойчивых или колебательных состояний часто ограничено, можно получить качественно подобную динамику многими различными способами. Несмотря на это, объединение систематических экспериментальных и теоретических исследований с помощью биологических моделей динамических болезней играет важную роль. Даже если показано, что конкретная модель является неподходящей для данной болезни, тщательная разработка теории для определения бифуркаций как функций параметров системы должна представлять интерес. К сожалению, современная структура большинства высших учебных заведений в сочетании с неадекватной подготовкой как теоретиков, так и экспериментаторов, а также современный способ финансирования науки затрудняют планирование, проведение и завершение необходимых междисциплинарных исследований.

9.4. Диагностика и терапия

Целью многих из тех, кто заинтересован в применении нелинейной динамики в физиологии, является развитие практических методов диагностики патологических состояний и выбора рациональных терапевтических стратегий для их лечения. Биологические

аспекты наших собственных исследований сосредоточены в основном на проблемах краткосрочной и долгосрочной регуляции клеточного цикла и клеточной пролиферации в применении к гематологическим нарушениям, динамике простых нейронных систем с обратной связью и действии одиночных и периодических возмущений на физиологические колебания. В ходе этой работы выяснился ряд возможных применений нелинейной динамики в клинической медицине. В качестве иллюстраций к вышесказанному мы кратко опишем некоторые возможные подходы, основанные на нашей работе и на работах других авторов.

Во многих клинических ситуациях периодическая стимуляция используется в качестве терапевтического воздействия на пациента. Примерами служат введение лекарств и использование электронных сердечных пейсмейкеров и механических вентиляторов. В этих случаях может оказаться трудным установление строго контролируемой, устойчивой связи между навязанным ритмом и ритмами организма.

Например, у некоторых больных диабетом могут возникнуть трудности в установлении соответствующего графика введения инсулина. У этих больных периодическое введение инсулина в соединении с регулярным приемом пищи и режимом физической нагрузки оказывается неэффективным для поддержания уровня глюкозы в крови в нормальных пределах. Вместо этого могут иметь место нерегулярные флуктуации (например, при слежении за уровнем глюкозы в крови после его повышения). Для таких пациентов необходимо разрабатывать схемы введения инсулина, основанные на данных о текущем уровне сахара в крови и понимании динамики системы его регулирования.

Для повышения эффективности терапевтического действия механических вентиляторов и сердечных пейсмейкеров были разработаны датчики, которые позволяют установить обратную связь между пациентом и механическим регулятором дыхания или сердцебиения. Такая связь позволяет облегчить управление этими приборами и избежать опасной конкуренции между навязанным ритмом и внутренними ритмами. Однако понимание деталей поведения этих устройств в их клиническом применении представляется чрезвычайно трудной теоретической проблемой из-за двухстороннего взаимодействия между этими ритмами.

Новое предложение об использовании периодической стимуляции в клинике было сделано одним из наших коллег, John Milton из Монреальского нейрологического института. Он высказал предположение о возможности подавления тремора с помощью периодической стимуляции. Этот эффект был бы аналогичен подавлению колебаний в сердечных клетках периодическими деполяризующими стимулами, как показал Guevara в 1984 г. Подобным образом, упорядоченное во времени медикаментозное лечение способ-

ствовало бы подавлению припадков у эпилептиков с регулярной циклическостью заболевания.

Другой клинически важный случай взаимодействия между эндогенными и экзогенными ритмами связан с суточной периодичностью. Установление того факта, что циркадианные ритмы часто изменяются у людей с эмоциональными расстройствами, привело к попыткам лечить таких людей, восстанавливая нормальные фазовые соотношения между собственным циклом сна и бодрствования и нормальным 24-часовым циклом. Фазовый сдвиг циркадианных часов может осуществляться световым режимом, небольшими изменениями в режиме сна, навязываемыми в течение нескольких дней, и с помощью лекарств. Важно осознавать, что изменения в циркадианном ритме могут быть одним из проявлений, а не причиной эмоционального расстройства, так что устранение циркадианных нарушений не обязательно будет иметь лечебный эффект. Наконец, в связи с установлением факта, что бензодиазепины могут влиять на циркадианные ритмы у хомяков, возникла мысль о возможности того, что влияние поясных сдвигов во времени при перелетах на реактивных самолетах может быть уменьшено соответствующим введением лекарственных веществ, приводящим к фазовому сдвигу циркадианного ритма. Однако установление необходимых доз и графиков приема лекарств пока невозможно.

Исследования клеточного цикла и системы регуляции содержания клеток в крови привели к ряду предложений, касающихся людей с заболеваниями крови. Клинические данные и изучение динамики систем с обратной связью в регуляции гемопоэза (см. разд. 4.6) привели к признанию того, что у пациентов с заболеваниями крови можно ожидать появления колебаний и, вероятно, хаотической динамики. В исследовании периодического гемопоэза (ПГ, известного также в ранних публикациях как циклическая нейтропения) Maskey (1978) установил связь динамических изменений, обнаруживаемых в популяциях кровяных клеток у больных с ПГ, с бифуркацией в динамическом поведении популяции полипотентных стволовых клеток (ППСК), точно предсказав период колебаний, а также ряд других характеристик заболевания. Была высказана гипотеза о том, что бифуркация возникает в результате аномальной гибели клеток во время пролиферативной фазы в популяции ППСК. Гипотеза о том, что гибель клеток во время пролиферации ППСК может приводить к колебаниям, была впоследствии подтверждена исследованиями с использованием ^{89}Sr , вызывающего гибель клеток у мышей W/W^y. Полагают, что подгруппа больных с апластической анемией страдает от той же самой патологии (аномальная гибель клеток), и на основе гипотезы о происхождении ПГ можно предположить, что у некоторых из этих больных должны возникать колебания в численности ство-

ловых клеток и более зрелых гематopoэтических клеток во время их восстановления. Это явление наблюдал Morley в неопубликованной работе.

Установление того, что у пациентов с заболеваниями крови может часто возникать цикличность, имеет важные практические применения. В отсутствие какой бы то ни было терапии в субпопуляции больных с ХМЛ обнаруживаются заметные колебания уровней белых кровяных клеток между нормальными и повышенными значениями (см. рис. 1.8 и разд. 4.6). Неопубликованное исследование записей, полученных у пациентов из Онкологического центра при Госпитале Королевы Виктории в Монреале, позволяет предположить, что больные с ХМЛ, подвергавшиеся химиотерапии, были также «цикликами» и что число их белых кровяных клеток могло спонтанно уменьшаться до нормы в отсутствие химиотерапии. Возможность того, что у пациентов с ХМЛ цикличность может быть либо регулярной, либо хаотичной, запутывает лечение. Действительно, сейчас статистика выживания для популяций пациентов с ХМЛ остается такой же, какой она была в период с 1910 по 1948 г., несмотря на изобретение сложной химио- и радиотерапии. Возможное объяснение этого (см. разд. 4.6) состоит в том, что некоторые пациенты умирают из-за того, что подвергаются терапии, гораздо скорее, чем если бы их оставили в покое, в то время как у других жизнь продлевается! Эта гипотеза исходит из того, что система регулирования уровня белых кровяных клеток работает в хаотической области, что позволяет предположить, что терапия будет эффективной только в том случае, когда действительно удастся овладеть всеми деталями этой регулирующей системы.

Необходимость в использовании подходов нелинейной динамики в терапии возникает не только в тех случаях, в которых имеют место периодические или хаотические колебания. Например, в случае пациентов, страдающих гипоплазией костного мозга различного происхождения (радиотерапия, химиотерапия), можно было бы полагать, что чем больше снижается потребность в продуцировании дифференцированных клеток популяцией ППСК, тем более выгодным это оказывается для восстановления ППСК и их костномозговых потомков.

Развитием такого оригинального подхода послужило рассмотрение динамического поведения модели непрерывной пролиферации зрелых клеток, описывающей систему регулирования эритропоэза, в терминах теории нелинейного оптимального управления. Особый интерес представляет ответ системы гемопоэза на сильное уменьшение числа пролиферирующих ППСК, наблюдаемое во многих случаях гипоплазии костного мозга, включая апластическую анемию. На основе такого анализа удалось показать, что существует оптимальный уровень потребности в зрелых эритроцитах на периферии, который допускает максимально возможное восстанов-

ление популяции ППСК. Удивительно, что оптимальный уровень потребности в ППСК для эффективного восстановления не равен нулю. Этот результат был использован для разработки простой терапии таких патологий, основанной на уменьшении потребности в дифференцированных клетках-предшественниках эритроцитов. Это может быть достигнуто либо помещением больного в обогащенную кислородом среду, либо мощной трансфузией эритроцитов. Эти методы были успешно проверены в Кракове в Медицинской Академии Польши, но широкие клинические испытания не проводились.

9.5. Заключение

Многие заболевания человека характеризуются необычной и сложной динамикой. Анализ механизмов, лежащих в основе таких заболеваний, оказывается неизбежно связанным с теоретическим анализом наблюдаемой динамики. Методы изучения этих проблем заключаются в формулировании теоретических и биологических моделей болезни. Далеко идущей целью исследователей является помощь в разработке новых диагностических и терапевтических стратегий в лечении людей. Мы надеемся, что наша книга окажется полезной для стимуляции исследований в этом направлении.

Примечания и литература, глава 9

9.1. Идентификация динамических болезней

Изменчивость скорости сердечных сокращений в норме описана у Kitney and Rompelman (1980), Akselrod et al. (1981), Kobayashi and Musha (1982), а нормальная изменчивость дыхания описывается у Goodman (1964). Гипотеза о том, что нормальные флуктуации скорости сердечных сокращений связаны с «хаосом», принадлежит Goldberger и сопр. (Goldberger et al. (1985, 1986); West and Goldberger (1987); Goldberger and Rigney (1988)). Механизм, который может порождать чрезвычайно сложную и, возможно, хаотическую динамику в системах физиологического регулирования в норме, состоит во взаимодействии между множественными петлями обратной связи, регулирующими единственную переменную (Glass, Beuter and Larocque (1988)). В недавней работе, ставшей известной во время написания этой книги только в форме препринта, Goldberger and Rigney (1988) подытоживают свою точку зрения следующим образом: «Остановка сердца представляет собой бифуркацию от фрактальной, хаотической динамики нормальных сердцебиений к патологическим ритмам умирающего сердца». Важно признать, однако, что многочисленные клинические наблюдения, сделанные еще 40 лет назад, позволяют считать явно нерегулярные ритмы, которые были названы Katz (1946) «хаотичес-

кими», предшественниками внезапной смерти от остановки сердца (Nikolic, Bishop and Singh (1982); Hohnloser et al. (1984)). Многие другие патологические ритмы в сердце человека, такие как фибрилляция, мультифокальные предсердные тахикардии и нередко возникающая эктопия, часто оказываются сильно нерегулярными (Bellett (1971); Marriott and Conover (1983); Goldberger and Gildberger (1986)).

Первые обсуждения периодичности болезней содержатся у Reimann (1963, 1974), Crammer (1959, 1960) и С.Р. Richter (1965). Мы впервые использовали термин «динамическая болезнь» в 1977 (Mackey and Glass (1977)) и часто возвращались к этой теме (Glass and Mackey (1979a); Mackey and an der Heiden (1982); Guevara et al. (1983); Mackey and Milton (1987); an der Heiden and Mackey (1988)).

9.2. Формулирование математических моделей динамических болезней

Формулирование математических моделей для описания болезней многократно предпринималось в прошлом. Первые исследования математических моделей сердечных аритмий впервые выполнили Mobitz (1924), van der Pol and van der Mark (1928) и Wiener and Rosenblueth (1946). Модели регуляции образования клеток в крови были предложены King-Smith and Morley (1970) и Lasota (1977). Исследования неустойчивостей в системах отрицательных обратных связей предприняли Grodins (1963), Milhorn (1966), Stark (1968). Повсюду в этой книге мы приводили теоретические модели для разнообразных патологических условий, включая дыхание Чейна — Стокса (разд. 4.5), хроническую миелогенную лейкемию (разд. 4.6) и атриовентрикулярную блокаду сердца (разд. 8.1). В общем мы ожидаем, что понимание изменений в динамическом поведении, связанном с болезнью, с неизбежностью влечет за собой построение соответствующих математических моделей.

9.3. Построение математических моделей динамических болезней

Биологическую модель дыхания Чейна — Стокса см. в работе Guyton, Crowell and Moore (1956). Обсуждение цикличности содержания белых кровяных клеток у серых колли см. у J.E. Lund, Padgett and Oh (1967) и Dale, Alling and Wolf (1972). Jalife and Moe (1976, 1979) разработали биологические модели парасистолии при сердечной аритмии.

9.4. Диагностика и терапия

Экспериментальная демонстрация подавления периодической активности сердечных клеток периодической стимуляцией содержится у Guevara (1984) и Guevara, Shrier and Glass (1988). О фазовом сдвиге циркадианных часов световым воздействием у человека сообщается у Czeisler et al. (1986). Turek and Losee-Olsen (1986) вызывали фазовые сдвиги циркадианных часов у хомяков, используя бензодиазепины. Возможность лечения эмоциональных расстройств манипулированием с циркадианными часами обсуждается в нескольких статьях, содержащихся в сборнике работ под ред. Wehr и Goodwin (1983). Световая терапия в различных случаях активно проводится Lewy и сотр. (Lewy, Sack and Singer (1985)). Целесообразность фазовых сдвигов циркадианных часов при сдвигах поясного времени обсуждается у Winfree (1986).

Модель периодического гемопоэза была предложена Mackey (1978), а наблюдение цикличности в содержании кровяных клеток, возникающей в результате гибели клеток, индуцированной радиоактивным стронцием, описано у Gurney, Simmons and Gaston (1981). Статистику выживания пациентов с хронической миелогенной лейкемией можно найти у Shimkin, Mettier and Bierman (1950) и Wintrobe (1976). Модель выживания при этой болезни см. у Lasota and Mackey (1980).

Модель непрерывной пролиферации зрелых клеток в клеточном цикле была сформулирована Mackey and Dormer (1981, 1982), а применение этой модели к апластической анемии было рассмотрено Lasota, Mackey and Wazewska-Czyzewska (1981). Терапевтический метод, разработанный на основе этого исследования, был использован Wazewska-Czyzewska (1984).

Послесловие

Каким-то образом возник миф (который, как мы полагаем, принимается огромным большинством биологов-экспериментаторов) о том, что математический и теоретический анализ неуместен в биологии. Нет сомнения в том, что биологи и врачи получают лишь минимальное математическое образование. Однако, если бы сложные динамические явления, наблюдаемые в организме человека, возникали в некоторых неодушевленных физических системах — например, в лазерах, жидком гелии или полупроводниках — они были бы подвергнуты самому тщательному экспериментальному и теоретическому изучению.

Перед нами стояли две цели при написании этой книги. Первая из них состояла в том, чтобы ученые-физики осознали огромную сложность и красоту динамических явлений в физиологии и медицине. Вторая цель состояла в том, чтобы убедить физиологов и врачей в том, что методы нелинейной математики применимы, а в некоторых случаях необходимы в анализе динамических явлений в физиологии.

Математическое приложение

В этой книге мы сконцентрировали внимание на теоретических концепциях и биологических проблемах, а не на деталях вычислительных методов. Однако общая теория основана на большом числе математических методов, объединенных под рубрикой «Теория динамических систем». Этот раздел математики обычно считается сложным для понимания и, как правило, не включается в программу обучения студентов. В результате учебники по этому предмету могут оказаться неподходящими для многих читателей настоящей книги.

Понимание и использование принципов, которые мы обсудили, будет значительно облегчено, если читатель попытается развить некоторые технические способности, которые позволят ему формулировать и анализировать разностные и дифференциальные уравнения в качестве моделей конкретных биологических систем. Математические концепции, необходимые для такого анализа, не требуют глубоких математических знаний, и мы в течение ряда лет действительно успешно учили его основам студентов-биологов и физиологов. В этом приложении кратко описываются основные вычислительные методы и формулируются некоторые задачи. Отдельно обсуждаются дифференциальные и разностные уравнения.

А.1. Дифференциальные уравнения

Математические модели в физических и биологических науках часто представляют собой обыкновенные дифференциальные уравнения вида

$$\frac{dx_i}{dt} = f_i(x), \quad x_i(t=0) = x_i(0), \quad i = 1, 2, \dots, N, \quad (\text{A.1})$$

где $x_i(t)$ есть i -я переменная, а функция $f_i(x)$ описывает эволюцию во времени $x_i(t)$. В простейшем случае функции в правой части уравнения (A.1) являются *линейными*, т. е. все переменные в правой части входят в степени не выше первой. В этом случае уравнение (A.1) может быть записано в виде

$$\frac{dx}{dt} = Ax, \quad x(t=0) = x_0, \quad (\text{A.2})$$

где A есть матрица размера $N \times N$, x представляет собой N -мерный вектор, а x_0 — вектор начальных условий. Решения линейных обыкновенных дифференциальных уравнений полностью изучены и могут быть легко получены. Для этого решается *характеристическое уравнение* вида

$$\det(A - pI) = 0, \quad (\text{A.3})$$

где I — единичная матрица и «det» означает детерминант. *Характеристическое уравнение* представляет собой полином степени N от p , и в общем случае оно имеет N различных корней, называемых *собственными значениями*, с ненулевыми вещественными частями. В этом случае решения уравнения (A.2) обычно можно записать в виде

$$x_i(t) = \sum_{i=1}^N c_i e^{p_i t}, \quad (\text{A.4})$$

где p_i — корень характеристического уравнения (A.3) и c_i — константа, которая может быть комплексным числом и обычно задается начальными условиями.

Случай экспоненциального убывания, рассмотренный в гл. 2, служит примером решения уравнения (A.2), в котором имеется только одна переменная. В случае двух переменных уравнение (A.2.) записывается в виде

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= ax_1 + bx_2, \\ \frac{dx_2}{dt} &= cx_1 + dx_2, \end{aligned} \quad (\text{A.5})$$

где a , b , c и d — константы. После дифференцирования и подстановки уравнение (A.5) можно записать в виде

$$\frac{d^2 x_1}{dt^2} - (a + d) \frac{dx_1}{dt} + (ad - bc) x_1 = 0. \quad (\text{A.6})$$

Уравнение (A.6) представляет собой линейное обыкновенное дифференциальное уравнение второго порядка, так как наивысший порядок производной равен 2, и все переменные и их производные входят в уравнение как линейные члены. В линейных дифференциальных уравнениях второго (или более высокого) порядка характеристические числа могут быть получены подстановкой $x(t) = Ce^{pt}$ и решением полученного характеристического уравнения.

Пример 1. Распад радиоактивных веществ происходит согласно уравнению

$$\frac{dx}{dt} = -\alpha x,$$

где α — константа. Время полураспада радиоактивного трития равно 4.5×10^3 суток. Требуется вывести формулу для количества радиоактивного трития как функции времени, если исходное количество вещества при $t = 0$ равно N .

Решение. Радиоактивный тритий распадается по экспоненциальному закону, так что $x(t) = Ne^{-\alpha t}$. Величину α можно вычислить, определяя период полураспада как время $t_{1/2}$, необходимое

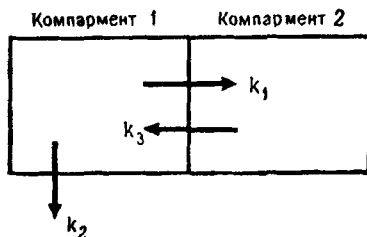


Рис. А.1. Компартментальная модель транспорта веществ между плазмой (компартмент 1) и тканью тела (компартмент 2). k_i — константы скоростей транспорта.

для того, чтобы количество вещества уменьшилось вдвое: $x(t_{1/2}) = 0,5 N$. Таким образом, $\alpha = \ln 2/t_{1/2}$, или, в этом случае, $\alpha = 1,5 \times 10^4$ сутки⁻¹.

Пример 2. Распределение вещества при внутривенном введении можно описать моделью, состоящей из двух компартментов. Компартмент 1 представляет плазму крови, а компартмент 2 представляет ткань (рис. А.1). Эта система моделируется дифференциальными уравнениями

$$\frac{dx_1}{dt} = -(k_1 + k_2)x_1 + k_3x_2,$$

$$\frac{dx_2}{dt} = k_1x_1 + k_3x_2,$$

где x_1 и x_2 — концентрации вещества в компартментах 1 и 2 соответственно, а k_1, k_2 и k_3 — положительные постоянные, определяющие поток вещества между компартментами. Решить это уравнение для x как функции времени, исходя из начального условия $x_1(0) = C$, $x_2(0) = 0$ для случая $k_1 = 0,5$, $k_2 = k_3 = 1$.

Решение. Характеристическое уравнение имеет вид

$$\begin{vmatrix} -(k_1 + k_2) - p & k_3 \\ k_1 & -k_3 - p \end{vmatrix} = 0,$$

и его решение дает

$$p_{1,2} = \frac{-(k_1 + k_2 + k_3) \pm [(k_1 + k_2 + k_3)^2 - 4k_2k_3]^{1/2}}{2}.$$

Подставляя заданные значения k_1 , k_2 и k_3 , находим $p_1 = -1/2$, $p_2 = -2$, так что

$$x_1(t) = Ae^{-t/2} + Be^{-2t}.$$

Из начальных условий находим, что

$$A + B = C,$$

$$\frac{dx_1}{dt} = -3C/2 = -A/2 - 2B,$$

откуда $A = C/3$ и $B = 2C/3$, так что решением задачи является

$$x_1(t) = \frac{C}{3} e^{-t/2} + \frac{2C}{3} e^{-2t}.$$

Пример 3. Демпфированный маятник в области малых амплитуд описывается дифференциальным уравнением

$$\frac{d^2\vartheta}{dt^2} + k \frac{d\vartheta}{dt} + \omega^2\vartheta = 0,$$

где ϑ — угловое смещение от вертикали, k — положительная константа, пропорциональная трению, и ω — угловая частота. Угловая частота, в свою очередь, равна (l/g) , где l — длина маятника и g — ускорение свободного падения. Предположим, что $4\omega^2 > k^2$. При $t = 0$ $\vartheta = 5^\circ$ и $\frac{d\vartheta}{dt} = 0$. Как ϑ зависит от времени?

Решение. Характеристическое уравнение

$$p^2 + kp + \omega^2 = 0$$

имеет два корня

$$p_{1,2} = \frac{-k \pm (k^2 - 4\omega^2)^{1/2}}{2}.$$

В этом случае корни являются комплексно-сопряженными с отрицательной вещественной частью. Используя тождество $e^{ia} = \cos a + i \sin a$, где $i = \sqrt{-1}$, можно определить константы из граничных условий таким же образом, как и в примере 2. Решение имеет вид экспоненциально затухающих колебаний

$$\vartheta(t) = 5 \exp \left[\frac{-kt}{2} \right] \left[\cos \frac{\alpha t}{2} + \frac{5k}{\alpha} \sin \frac{\alpha t}{2} \right],$$

где $\alpha = (4\omega^2 - k^2)^{1/2}$.

Анализ линейных обыкновенных дифференциальных уравнений

создает основу для анализа устойчивости *нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений* в окрестности *стационарных состояний* (известных также как *точки равновесия*, или *фиксированные точки*), определяемых как точки, в которых производные всех переменных равны нулю. В стационарном состоянии x^* уравнения (А.1) примут вид

$$\frac{dx_i^*}{dt} = f_i(x^*) = 0, \quad i=1, 2, \dots, N. \quad (\text{А.7})$$

В окрестности стационарного состояния движение описывается уравнением

$$\frac{dx}{dt} = A(x - x^*), \quad (\text{А.8})$$

где элементы матрицы A определяются как

$$a_{ij} = \left. \frac{\partial f_i}{\partial x_j} \right|_{x^*}. \quad (\text{А.9})$$

Собственные значения матрицы A и в этом случае могут быть вычислены с помощью уравнения (А.3). Эти собственные значения полезны для качественного описания динамики в окрестности стационарного состояния. Если вещественные части всех собственных значений меньше нуля, то стационарное состояние *асимптотически устойчиво*, и представляющая точка асимптотически приближается к нему при $t \rightarrow \infty$ при любых начальных условиях в окрестности этого состояния. Если вещественные части одного или большего числа собственных значений положительны, то стационарное состояние неустойчиво. Если наибольшая вещественная часть этих значений равна нулю, то стационарное состояние называется *безразлично* (нейтрально) *устойчивым*.

Рассмотрим динамику в окрестности стационарных состояний на плоскости. Если начало координат перенести в стационарное состояние, то линеаризованная система в окрестности критической точки описывается уравнениями (А.5) и вычисление собственных значений дает

$$p_{1,2} = \frac{a+d+[(a-d)^2+4bc]^{1/2}}{2}. \quad (\text{А.10})$$

Геометрия потоков в окрестности критической точки зависит от собственных значений. Различные типичные случаи получили следующие названия:

Случай 1. *Фокус*, p_1 и p_2 — комплексно-сопряженные корни с ненулевыми вещественными частями:

$$a+d \neq 0, \quad (a-d)^2 < -4bc.$$

Случай 2. *Узел*, p_1 и p_2 — вещественные корни одного знака:

$$|a+d| > [(a-d)^2+4bc]^{1/2}, \quad (a-d)^2 > -4bc.$$

Случай 3. Седло, p_1 и p_2 — вещественные корни с противоположными знаками:

$$|a + d| < [(a - d)^2 + 4bc]^{1/2}, \quad (a - d)^2 > -4bc.$$

Узлы и фокусы могут быть либо устойчивыми, либо неустойчивыми. Седловые точки всегда неустойчивы.

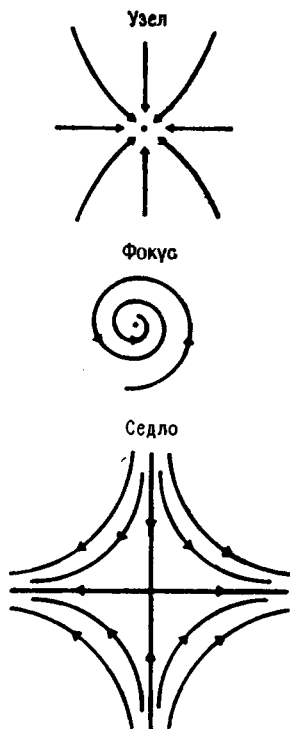
Как отмечалось в гл. 2, эволюция системы во времени обычно изображается построением траекторий в фазовом пространстве для различных начальных условий. На рис. А.2 мы приводим фазовые портреты фокусов, узлов и седловых точек.

Бифуркации связаны с изменениями в числе и/или устойчивости стационарных состояний или других предельных множеств. Например, бифуркация Хопфа связана с двумя комплексными собственными значениями, пересекающими мнимую ось. Определение того, соответствует ли это закритической или докритической бифуркации (гл. 5), может (в принципе) быть выполнено алгебраически, хотя вычисления могут быть ужасно сложными. Другой вид простых бифуркаций связан с расщеплением единственного устойчивого стационарного состояния на три стационарных состояния — седловую точку и два устойчивых стационарных состояния.

Число и типы стационарных состояний ограничиваются геометрией фазового пространства. Важный топологический результат, полученный Пуанкаре, накладывает ограничения на стационарные состояния в двумерных векторных полях. В практических ситуациях динамика ограничивается конечной связной областью фазового пространства, и траектории на границе области направлены внутрь области. Если обозначить через $\mathcal{N}$, $\mathcal{F}$ и $\mathcal{S}$ число узлов, фокусов и седловых точек соответственно, то в этом двумерном случае, согласно теореме Пуанкаре об индексе,

$$\mathcal{N} + \mathcal{F} + \mathcal{S} = 1. \quad (\text{А.11})$$

Рис. А.2. Три основных типа стационарных состояний в решениях обыкновенных дифференциальных уравнений второго порядка. Показаны устойчивые узлы и фокусы. В случае неустойчивых узлов и фокусов траектории направлены наружу от стационарного состояния.



Возможно распространение этого результата на фазовые пространства более высокой размерности и фазовые пространства с другой топологией.

Пример 4. Система, в которой существует взаимное ингибирование (см. гл. 4), может быть описана дифференциальными уравнениями

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \frac{\vartheta^n}{\vartheta^n + y^n} - x, \\ \frac{dy}{dt} &= \frac{\vartheta^n}{\vartheta^n + x^n} - y.\end{aligned}$$

Если $\vartheta = 1/2$, существует стационарное состояние $x^* = y^* = 1/2$. Требуется рассмотреть бифуркации и нарисовать потоки траекторий в фазовой плоскости для разных n .

Решение. Характеристическое уравнение для стационарного состояния легко получается из уравнения (А.8)

$$\begin{vmatrix} -1-p & -\frac{n}{2} \\ -\frac{n}{2} & -1-p \end{vmatrix} = 0.$$

Собственные значения этого уравнения суть $p_{1/2} = -1 \pm n/2$. Стационарное состояние представляет собой устойчивый узел для

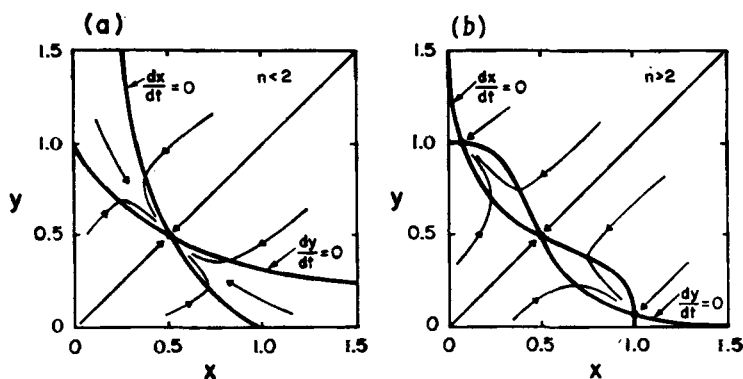


Рис. А.3. Схематическое изображение фазовой плоскости для случая взаимного ингибирования. (а) При $n < 2$ существует единственное устойчивое стационарное состояние. (б) При $n > 2$ имеется три стационарных состояния, седло и два устойчивых узла. В зависимости от начальных условий при $t \rightarrow \infty$ достигается тот или иной узел.

$n < 2$ и седловую точку для $n > 2$. Траектории в двумерном фазовом пространстве могут быть схематически изображены, как показано на рис. А.3. При $n = 2$ происходит бифуркация, при которой единственное стационарное состояние расщепляется на седловую точку и два устойчивых стационарных состояния.

Пример 5. Осциллятор Ван-дер-Поля описывается уравнениями

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \frac{1}{\varepsilon} \left(y - \frac{x^3}{3} + x \right), \\ \frac{dy}{dt} &= -\varepsilon x, \quad \varepsilon > 0.\end{aligned}$$

Требуется описать бифуркации как функцию ε и изобразить фазовую плоскость для случая $0 < \varepsilon \ll 1$.

Решение. При $x = y = 0$ существует единственное стационарное состояние. Из характеристического уравнения вида

$$\begin{vmatrix} \frac{1}{\varepsilon} - p & \frac{1}{\varepsilon} \\ -\varepsilon & -p \end{vmatrix} = 0$$

легко могут быть вычислены собственные значения

$$p_{1,2} = \frac{1}{2\varepsilon} \pm \frac{1}{2} \left[\frac{1}{\varepsilon^2} - 4 \right]^{1/2}.$$

Следовательно, при $\varepsilon > 1/2$ существует неустойчивый фокус, а при $0 < \varepsilon < 1/2$ — неустойчивый узел. При $0 < \varepsilon \ll 1$ существует предельный цикл, как показано на рис. А.4.

Примеры и расчеты были связаны главным образом с анализом устойчивости и бифуркаций стационарных состояний. К сожалению,

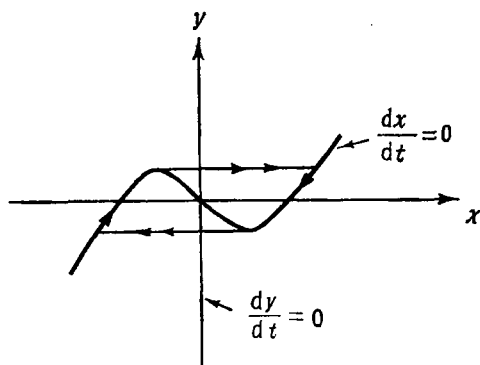


Рис. А.4. Схематическое изображение фазовой плоскости для уравнения Ван-дер-Поля при $\varepsilon \gg 0$. Устанавливается устойчивый предельный цикл. Переход с одной ветви кубической параболы на другую происходит скачком.

нию, за исключением одномерных обыкновенных дифференциальных уравнений, знания о числе и устойчивости стационарных состояний недостаточны для полного описания глобальной топологической организации движения. Действительно, часто очень трудно найти доказательства сравнительно простых топологических

свойств, таких как единственность и устойчивость автоколебаний в двумерном и трехмерном случаях, и в основном полагаются на численные методы изучения нелинейной динамики.

В отличие от обычных дифференциальных уравнений, в которых правые части являются функцией текущих значений переменных, в дифференциальных уравнениях с запаздывающим аргументом правая часть может зависеть от значений переменных в некоторый момент времени в прошлом. В физиологических системах с обратной связью временные задержки возникают из-за того, что требуется некоторое время для передачи информации от рецепторов к эффекторным органам (см. разд. 4.5 и 4.6). Анализ динамики в уравнениях с временной задержкой ставит много теоретических проблем, представляющих большой интерес. Здесь мы уделяем основное внимание относительно простой задаче анализа локальной устойчивости.

Рассмотрим дифференциальное уравнение с запаздывающим аргументом

$$\frac{dx}{dt} = f(x, x_\tau), \quad (\text{A.12})$$

где $x_\tau = x(t - \tau)$. Отметим, что для этого уравнения, в отличие от обычных дифференциальных уравнений, начальные условия должны быть указаны в виде начальных функций

$$x(t') = f(t') \quad \text{для} \quad t' \in [-\tau, 0],$$

и что дифференциальные уравнения с запаздывающим аргументом, несмотря на их кажущуюся простоту, в действительности являются системами бесконечной размерности.

Как обычно, стационарные состояния x^* уравнения (A.12) определяются с помощью неявной функции $f(x^*, x^*) = 0$. Таким образом, используя разложение уравнения (A.12) в ряд Тейлора в окрестности стационарного состояния x^* и рассматривая только члены первого порядка, получаем

$$\frac{dz}{dt} = Az + Bz_\tau, \quad (\text{A.13})$$

где

$$z = x - x^*, \quad A = \left. \frac{\partial f}{\partial x} \right|_{x^*}, \quad B = \left. \frac{\partial f}{\partial x_\tau} \right|_{x^*}. \quad (\text{A.14})$$

Исследование локальной устойчивости уравнения (A.12) в окрестности стационарного состояния x^* эквивалентно проверке решений уравнения (A.13) на локальную устойчивость в точке $z = 0$. Таким образом, заменяя z на $e^{\lambda t}$, из уравнения (A.13) получаем

$$\lambda = A + Be^{-\lambda\tau}. \quad (\text{A.15})$$

В общем случае собственное число λ является комплексным, $\lambda = \mu \pm i\omega$ и для того, чтобы точка $z = 0$ была локально устойчива, мы должны иметь $\mu < 0$.

В 1950 г. Hayes проделал полный анализ условий, при которых $\mu = \operatorname{Re}(\lambda) < 0$; эти условия могут быть записаны следующим образом:

$$|A| > |B|$$

или

$$|A| < |B| \text{ и } \tau < \frac{\arccos\left(-\frac{A}{B}\right)}{(B^2 - A^2)^{1/2}}, \quad (\text{A.16})$$

где берется главное значение $[0 \leq \arccos(-A/B) \leq \pi]$. Это условие определяет ситуацию, при которой стационарное состояние x^* уравнения (A.12) будет локально устойчивым. Хотя такой анализ довольно сложен, частичное понимание предложенных критериев может быть достигнуто на основании следующих соображений.

Вернемся к уравнению (A.15) и рассмотрим случай чисто мнимого значения λ , т. е. $\lambda = i\omega$, или $\mu = 0$. Это и есть условие нейтральной устойчивости. Подстановка $\lambda = i\omega$ в уравнение (A.15) дает

$$i\omega = A + Be^{-i\omega\tau}, \quad (\text{A.17})$$

что эквивалентно

$$i\omega = (A + B \cos \omega\tau) - iB \sin \omega\tau. \quad (\text{A.18})$$

Расписывая уравнение (A.18) для вещественной и мнимой частей по отдельности, получаем два уравнения,

$$-A = B \cos \omega\tau \quad (\text{A.19a})$$

и

$$\omega = -B \sin \omega\tau, \quad (\text{A.19b})$$

которые необходимо решить относительно ω и τ . Возведение обоих уравнений в квадрат и сложение дает

$$\omega = (B^2 - A^2)^{1/2}. \quad (\text{A.20})$$

Далее, из уравнения (A.19a) следует, что $\omega\tau = \arccos(-A/B)$; следовательно, выражение

$$\tau = \frac{\arccos\left(-\frac{A}{B}\right)}{(B^2 - A^2)^{1/2}} \quad (\text{A.21})$$

дает точное значение запаздывания τ , при котором $\mu = 0$, если заданы значения A и B . Сравнение уравнений (A.20) и (A.21) с критериями Hayes в уравнении (A.16) демонстрирует связь между ними. Часто, но не всегда, в результате изменения параметра в ура-

внении (А.12), приводящего к потере устойчивости стационарного состояния x^* [нарушаются условия в уравнении (А.16)], имеет место бифуркация Хопфа, при которой пара комплексно-сопряженных собственных значений переходит из левой в правую полуплоскость комплексной плоскости. Какие из неравенств (А.16) окажутся справедливы, можно определить только при более полном анализе.

Уравнения (А.20) и (А.21) позволяют оценить период колебаний при потере устойчивости. При точных значениях параметров (A , B , τ), определяемых уравнением (А.21), уравнение (А.13) имеет решение $z(t) = e^{i\omega t}$, в котором угловая частота ω задается уравнением (А.20). Так как угловая частота ω и период T связаны соотношением $\omega = 2\pi/T$, уравнение (А.21) может быть записано в ином виде,

$$T = \frac{2\pi\tau}{\arccos\left(-\frac{A}{B}\right)}. \quad (\text{А.22})$$

Отсюда легко заметить, что если A и B имеют один и тот же знак, то

$$2\tau \leq T \leq 4\tau \quad (\text{А.23a})$$

в то время как при разных знаках

$$2\tau \leq T. \quad (\text{А.23b})$$

Следовательно, в уравнении с запаздывающим аргументом (А.12) можно наложить ограничения на период колебаний в точке неустойчивости.

Пример 7. Дифференциальное уравнение с запаздывающим аргументом

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\theta^n}{\theta^n + x_\tau^n} - x, \quad x > 0,$$

описывает систему с отрицательной обратной связью, в которой вещество x_τ распадается экспоненциально, а его образование описывается монотонно убывающей функцией (характеризующей обратную связь), которая зависит от величины x в момент времени τ в прошлом. Требуется определить критерий устойчивости для $\theta = 1/2$. Каковы критерии устойчивости и каков период колебаний в неустойчивом состоянии при $n \gg 1$?

Решение. При данном значении параметра существует стационарное состояние $x^* = 1/2$. Продолжая решение в окрестности этой точки разложением в степенной ряд и полагая $z = x - 1/2$, мы имеем с точностью до членов первого порядка

$$\frac{dz}{dt} = -\frac{n}{2} z_\tau - z.$$

Применяя критерии Найеса [уравнение (A.16)], находим, что стационарное состояние устойчиво, если

$$2 > n$$

или

$$n > 2 \text{ и } \tau < \frac{\arccos\left(-\frac{2}{n}\right)}{\left(\frac{n^2}{4} - 1\right)^{1/2}}.$$

При больших значениях n решение будет устойчивым при условии $n\tau < \pi$. В точке неустойчивости период равен 4τ . Это указывает на то, что стационарные состояния в системах с временными задержками в петле отрицательной обратной связи дестабилизируются при увеличении усиления обратной связи (здесь n) или временной задержки τ . Заметим, что мы не получили аналитического доказательства того, что это есть закритическая бифуркация Хопфа, но дальнейшие аналитические исследования показывают, что это как раз такой случай.

А.2. Разностные уравнения

Один из способов анализа дифференциальных уравнений большей размерности состоит в рассмотрении свойств отображений, которые представляют отображение сечения потока в себя. Такие отображения удобно записывать в виде разностных уравнений

$$x_i(t+1) = f_i(x(t)), \quad i = 1, 2, \dots, N \quad (\text{A.24})$$

где $x_i(t)$ есть величина i -й компоненты в момент времени t , а f_i — нелинейная функция. Анализ устойчивости стационарных состояний в разностных уравнениях проводится так же, как и в случае дифференциальных уравнений. Предположим, что существует стационарное состояние x^* , которое определяется соотношением

$$x(t+1) = x(t) = x^*. \quad (\text{A.25})$$

Тогда линеаризация уравнения (A.24) в окрестности стационарного состояния дает

$$x(t+1) = A(x(t) - x^*), \quad (\text{A.26})$$

где A есть матрица $N \times N$, элементы которой задаются в виде

$$a_{ij} = \left. \frac{\partial f_i}{\partial x_j} \right|_{x^*}. \quad (\text{A.27})$$

Собственные значения A в этом случае также находятся решением характеристического уравнения

$$\det(A - pI) = 0. \quad (\text{A.28})$$

Стационарное состояние x^* устойчиво, если все собственные значения лежат внутри единичной окружности. (Комплексное число $a + ib$ лежит внутри единичной окружности, если $a^2 + b^2 < 1$.) Бифуркация Хопфа возникает в том случае, когда два комплексно-сопряженных собственных значения одновременно пересекают единичную окружность.

В одномерном и двумерном случаях разностные уравнения обладают гораздо большим богатством динамического поведения, чем обыкновенные дифференциальные уравнения. Это объясняется тем, что решения дифференциальных уравнений должны быть непрерывными по времени, и это препятствует возникновению циклов или хаоса в одномерных дифференциальных уравнениях и хаоса в двумерных дифференциальных уравнениях. Однако как циклы, так и хаос могут быть получены решением одномерных разностных уравнений. Как мы уже отмечали, одномерные разностные уравнения находят частое применение в качестве математических моделей в биологии и других естественных науках. Более того, сравнительно простые одномерные разностные уравнения дают чрезвычайно большое разнообразие бифуркаций при изменении параметров, и в некоторых случаях оказывается возможным детальный математический анализ таких бифуркаций. Оставшуюся часть приложения мы посвятим исключительно обсуждению динамики одномерных разностных уравнений. Для удобства мы будем в дальнейшем последовательные шаги итераций помечать нижними индексами.

В качестве простого примера рассмотрим линейное разностное уравнение

$$x_{t+1} = ax_t. \quad (\text{A.29})$$

Итерируя это уравнение, находим

$$\begin{aligned} x_{t+2} &= ax_{t+1} = a(ax_t) = a^2x_t, \\ &\dots \\ x_{t+n} &= ax_{t+n-1} = a^n x_t. \end{aligned} \quad (\text{A.30})$$

Следовательно, если $|a| < 1$, то итерации x_t будут стремиться к 0 при $t \rightarrow \infty$. Однако, если $|a| > 1$, значения x_t будут неограниченно расти при $t \rightarrow \infty$.

В случае одномерных разностных уравнений часто оказывается удобным итерировать уравнение графически. Такая графическая итерация может использоваться для определения поведения решений во времени даже при тех обстоятельствах, при которых алгебраическое вычисление невозможно. На рис. А.5 показана итерация уравнения (А.29) для случая, в котором $0 < a < 1$, а также для случая $a > 1$. Геометрический характер уменьшения и роста очевиден.

Другой способ рассмотрения уравнения (А.29) основан на допущении о том, что это уравнение возникает в результате линеаризации в окрестности стационарного состояния $x_{t+1} = x_t = 0$. Это стационарное состояние устойчиво при $|a| < 1$ и неустойчиво при $|a| > 1$ в соответствии с критериями устойчивости, обсуждавшимися ранее для общего случая размерности N .

В одномерном разностном уравнении общего вида

$$x_{t+1} = f(x_t) \quad (\text{А.31})$$

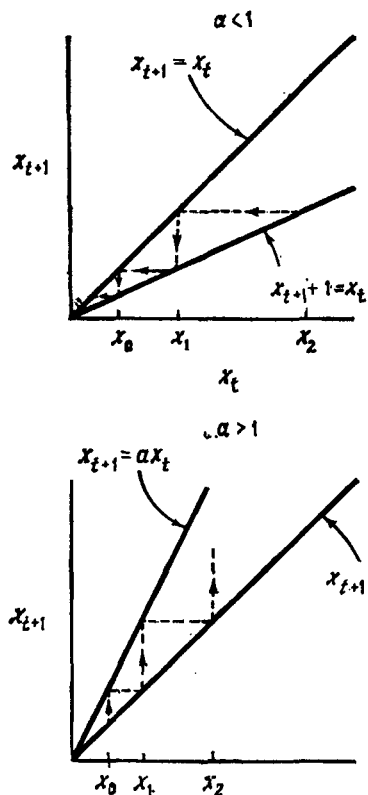
стационарное состояние, $x_{t+1} = x_t = x^*$, будет устойчивым, если $|\partial f / \partial x|_{x^*}| < 1$, и неустойчивым, если $|\partial f / \partial x|_{x^*}| > 1$. Причина этого ясна и связана с линейным продолжением функции в стационарном состоянии или, иначе, с величиной собственного значения линеаризованного уравнения в стационарном состоянии.

Исходя из начального условия x_0 , можно итерировать уравнения (А.31), получая последовательность $x_0, x_1 = f(x_0), \dots, x_m = f^m(x_0)$. Периодическая орбита периода n возникает, если $x_{i+n}^* = x_i^*, x_{i+j}^* \neq x_i^*$ при $1 \leq j < n$. Пусть

$$p = \frac{d}{dx} \Big|_{x=x_i^*} f^n(x) = \prod_{i=1}^n \left(\frac{\partial f}{\partial x} \right) \Big|_{x=x_i^*}. \quad (\text{А.32})$$

Рис. А.5. Графическая итерация разностного уравнения $x_{t+1} = ax_t$.

при $|p| < 1$ орбита устойчива, а при $|p| > 1$ она неустойчива. При $|p| = 1$ происходит бифуркация. В результате возможны бифуркации двух видов, в зависимости от знака p . Предположим, что f зависит от параметра μ и что при $\mu = \mu_0$ $|p| = 1$. При $p = 1$ для значений μ , близких к μ_0 , либо не существует периодической орбиты (скажем, для $\mu > \mu_0$), либо имеются две орбиты периода n : одна устойчивая, а другая неустойчивая (скажем, для $\mu < \mu_0$). В таком случае говорят, что существует касательная бифуркация при $\mu = \mu_0$. Это означает, что при прохождении μ



Устойчивость периодической орбиты определяется значением $|p|$;

через критическое значение, кроме новой устойчивой периодической орбиты, появляется неустойчивая периодическая орбита.

При $p = -1$ существует либо устойчивая орбита периода n , либо устойчивая орбита периода $2n$ и неустойчивая орбита периода n , в зависимости от знака $\mu - \mu_0$ при малых μ . Точка $\mu = \mu_0$, где $p = -1$, есть точка *бифуркации удвоения периода*. Это означает, что при прохождении μ через критическое значение период устойчивых (и, следовательно, наблюдаемых) колебаний удваивается.

Пример 8. Для уравнения

$$x_{i+1} = ax_i(1 - x_i) \quad 0 \leq a < 4, \quad 0 \leq x_i < 1, \quad (\text{A.33})$$

требуется определить все стационарные состояния, область значений a , при которых каждое стационарное состояние устойчиво, и тип бифуркации, возникающей при потере устойчивости стационарного состояния.

Решение. Задавая $x_{i+1} = x_i$ и решая получающееся квадратное уравнение, находим, что стационарное состояние существует при $x^* = 0$ для всех значений a и при $x^* = \frac{a-1}{a}$ для $a \geq 1$. Производная отображения в стационарном состоянии $x^* = 0$ равна a , откуда следует, что $x^* = 0$ есть устойчивое стационарное состояние при $0 \leq a < 1$ и неустойчивое стационарное состояние при $a > 1$. При $a = 1$ происходит бифуркация, но, несмотря на то, что производная в стационарном состоянии равна 1, эта бифуркация не является касательной, так как она не изменяет числа стационарных состояний: как при $a < 1$, так и при $a > 1$ имеются два стационарных состояния (одно устойчивое, а другое неустойчивое, если рассматривать стационарное состояние при $x^* < 0$). В стационарном состоянии $x^* = (a-1)/a$ производная равна $2 - a$. Таким образом, это стационарное состояние устойчиво при $1 \leq a < 3$ и неустойчиво при $a > 3$. При $a = 3$ производная равна -1 и возникает бифуркация удвоения периода с устойчивым циклом периода 2 по мере увеличения a до значения $a = 3$.

Пример 9. Для уравнения

$$x_{i+1} = x_i + b \sin 2\pi x_i \pmod{1}, \quad b > 0,$$

требуется определить все стационарные состояния, область значений b , при которых каждое стационарное значение устойчиво, и тип бифуркации, возникающей при потере устойчивости стационарного состояния.

Решение. Легко заметить, что стационарные состояния существуют при $x^* = 0$ и $x^* = 1/2$. Производная отображения в стационарном состоянии $x^* = 0$ равна $1 + 2\pi b$, что означает, что

это стационарное состояние всегда неустойчиво при $b > 0$. Производная в стационарном состоянии $x^* = 1/2$ равна $1 - 2\lambda b$. Это стационарное состояние теряет устойчивость в результате бифуркации удвоения периода при $b = 1/\lambda$.

Одно из замечательных свойств разностных уравнений состоит в том, что они иногда дают сложные последовательности бифуркаций, которые зависят от общих геометрических свойств функций в правых частях уравнений. Таким образом были идентифицированы различные классы уравнений, обладающих хорошо определенными геометрическими свойствами и проанализированы их бифуркации. Рассмотрим теперь последовательности бифуркаций, которые обнаруживаются в двух классах уравнений: (1) одnogорбые отображения отрезка и (2) круговые отображения, которые являются отображениями точек окружности в себя.

В главе 2 мы уже обсудили некоторые из свойств одnogорбых функций, таких как квадратичное отображение (A.33). При увеличении параметра a возникают каскады удвоения периода. Значение a при первой и второй бифуркациях удвоения периода может быть вычислено аналитически. Последовательность орбит, возникающих при удвоении периода 1,2,4,8, . . . сходится к величине $a = 3.57$. . . , а для величин больших этой могут быть обнаружены новые периодические орбиты, не принадлежащие к этой последовательности.

Однако последовательность периодических орбит, возникающая по мере дальнейшего увеличения a , хорошо изучена и была названа *U-последовательностью* (от universal) в работе Metropolis, Stein and Stein (1973). Вплоть до орбит периода 6, *U-последовательность* есть 1,2,4,6,5,3,6,5,6,4,6,5,6. При увеличении периода орбиты число интервалов a , в которых эта орбита может быть найдена, также увеличивается, так что возникает бесконечное множество отрезков невообразимо (для биолога) малого размера, в которых могут обнаруживаться устойчивые периодические орбиты. Кроме того, существуют такие значения a , при которых может быть показана «хаотическая» динамика в смысле принятого технического определения хаоса. С практической точки зрения, очень малая величина интервалов, внутри которых появляются устойчивые периодические циклы, создает трудности при наблюдении высокочастотных колебаний в экспериментах, кроме тех случаев, когда существует возможность борьбы с шумом. В физических экспериментах наблюдались последовательности удвоения периода и *U-последовательности* в различных системах, таких как неустойчивые гидродинамические потоки и химические колебания. В биологии такое поведение наблюдалось в различных математических моделях (например, см. гл. 4), но экспериментальные наблюдения удвоений периода и хаоса более редки (см. гл. 7).

Кроме отображений отрезка с одним экстремумом, имеется также хорошо разработанный метод теоретического описания глобальной организации бифуркаций в разностных уравнениях, которые отображают точки окружности в себя. Такие функции естественно возникают в биологических системах — например, во время периодической стимуляции биологического осциллятора (см. гл. 7). Круговое отображение имеет вид

$$\varphi_{t+1} = f(\varphi_t) \pmod{1}, \quad (\text{A.34})$$

где φ_t есть точка на единичной окружности S^1 , а f — функция, которая может быть нелинейной. Если круговое отображение непрерывно, оно может быть охарактеризовано числом, называемым топологической степенью и равным числу прохождений φ_{t+1} по единичной окружности за то время, за которое φ_t обходит ее один раз. Важность понятия топологической степени состоит в том, что при периодическом возмущении автоколебаний с сильно притягивающим предельным циклом динамика часто описывается круговыми отображениями топологической степени 1 или 0 (разд. 7.4). Динамика, описываемая уравнением (A.34), может быть частично охарактеризована числом оборотов. Обозначив

$$\Delta\varphi_t = f(\varphi_t) - \varphi_t, \quad (\text{A.35})$$

определим число оборотов как

$$\rho = \lim_{n \rightarrow \infty} \sup \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N \Delta\varphi_t. \quad (\text{A.36})$$

Если разностное уравнение имеет периодическое решение, число оборотов является рациональным числом.

Понимание некоторых свойств числа оборотов может быть достигнуто рассмотрением дифференциальных уравнений, определенных на торе (рис. А.6). При условии отсутствия неподвижных точек в потоке можно анализировать динамическое поведение, рассматривая сечение потока. Отображение, переводящее секущую поверхность в себя посредством траекторий динамической системы, называется *отображением Пуанкаре* для этой системы. Поскольку топологически секущая является окружностью, отображение Пуанкаре представляет собой отображение окружности. Более того, так как траектории не могут пересекаться, отображение Пуанкаре является взаимно однозначным и обратимым. Число оборотов представляет собой усредненное вращение по координате

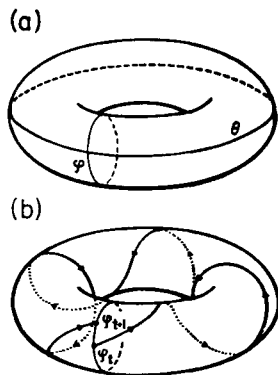


Рис. А.6. (а) Тор. Положение любой точки на плоскости может быть указано двумя координатами, φ и θ . (б) Траектория на поверхности тора. Показано сечение потока. Отображение Пуанкаре дает φ_{t+1} как функцию φ_t . Число оборотов определяет число вращений по координате φ для каждого вращения по координате θ .

те φ для одного вращения по координате θ (см. рис. А.6). Число оборотов для любых начальных условий на секущей должно быть одинаковым. Периодическое возмущение нелинейных колебаний стимулами малой амплитуды часто описывается обратимыми круговыми отображениями. В этом случае обнаруживается структура,

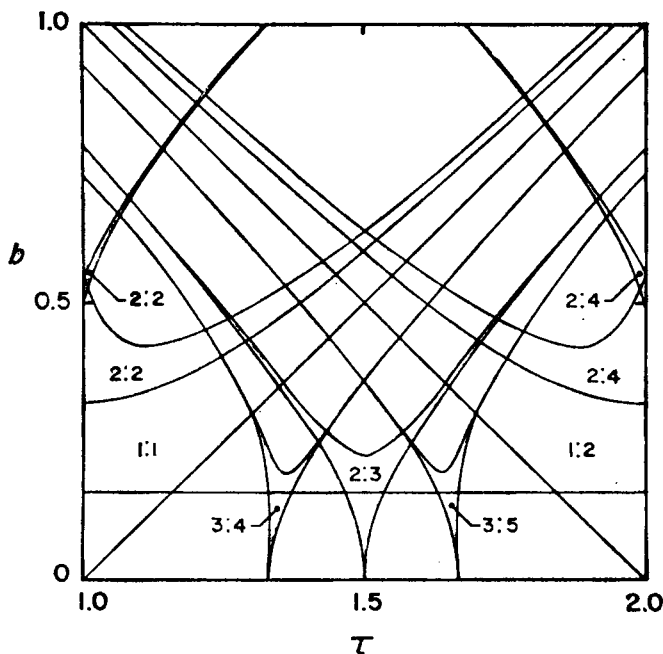


Рис. А.7. Области локально устойчивого захвата фазы для синусоидального отображения в уравнении (А.37). Линия, проведенная на уровне $b = 1/2$, отделяет область, в которой отображение взаимно-однозначно и обратимо ($b < 1/2$) от области, в которой оно необратимо ($b > 1/2$). Ширина некоторых областей захвата настолько уменьшается при увеличении b , что границы сливаются в одну линию. Там, где две зоны перекрываются, наблюдается бистабильность. Неотмеченные области являются областями захвата фазы, квазипериодической и хаотической динамики. Из работы Glass et al. (1983).

показанная на рис. 7.5 и называемая языками Арнольда. Однако при увеличении амплитуды стимуляции эта простая структура языков Арнольда разрушается, и имеют место чрезвычайно сложные бифуркации, которые еще не получили достаточно полного объяснения.

Для иллюстрации того, что здесь происходит, рассмотрим модельное уравнение

$$\varphi_{t+1} = \varphi_t + \tau + b \sin(2\pi\varphi_t), \quad (\text{А.37})$$

где b и τ — константы. Отображение (А.37) непрерывно для всех значений b . Однако при $b = 1/2$ отображение становится немонотонным. Таким образом, для $b > 1/2$ отображение больше не является взаимно-однозначным обратимым отображением окружности, хотя продолжает сохранять топологическую степень, равную 1.

График зависимости зон захвата фазы от b и τ показан на рис. А.7. Для $b < 1/2$ структура языков Арнольда, показанная на рис. 7.5, сохраняется. В области значений $b > 1/2$, в которой отображение является необратимым, структура оказывается совсем иной. Каждый язык Арнольда, существующий в области значений $b < 1/2$, вытягивается в область $b > 1/2$, расщепляясь на две ветви.

Следовательно, продолжения языков Арнольда могут пересекаться, и возникает ситуация, в которой обнаруживаются две различные периодические орбиты с различными числами оборотов при одних и тех же значениях параметра. Другое важное свойство состоит в том, что существуют сложные последовательности бифуркаций в Y -образных областях, образованных продолжениями всех языков Арнольда. Каждый из языков Арнольда имеет сложное геометрическое устройство бифуркаций удвоения периода, обнаруживающих самоподобие, которое схематически представлено на рис. А.8. За точками сходимости последовательностей удвоения периода начинается хаотическое движение. В 1982 г. Glass и Perez высказали предположение, что топологическая структура, представленная на рис. А.8, присутствует в каждом из языков Арнольда. В некотором смысле эта структура является разверткой (unfolding) бифуркаций в отображениях с одним параметром и одним экстремумом до отображений с двумя параметрами и двумя экстремумами. Этот пример представляет интерес, так как в нем проявляется аналогия с периодически возмущаемыми клетками сердца куриного эмбриона (гл. 7).

Подробный анализ бифуркаций круговых отображений с топологической степенью, отличной от 1, не проводился. Однако главным мотивом для исследования этой проблемы до сих пор служила возможность применения ее к биологическим системам, в которых отображения с топологической степенью 0 возникают естественным образом благодаря существованию явления фазовых сдвигов у биологических осцилляторов, которые были обнаружены экспериментально (гл. 6). Такие же последовательности удвоения периода, как те, что показаны на рис. А.8, наблюдаются также в отображениях со степенью 0.

Большая часть результатов, касающихся глобальной организации бифуркаций, была получена с использованием численных методов в соединении с хорошо разработанными топологическими методами. Проблемы, поддающиеся простому аналитическому ре-

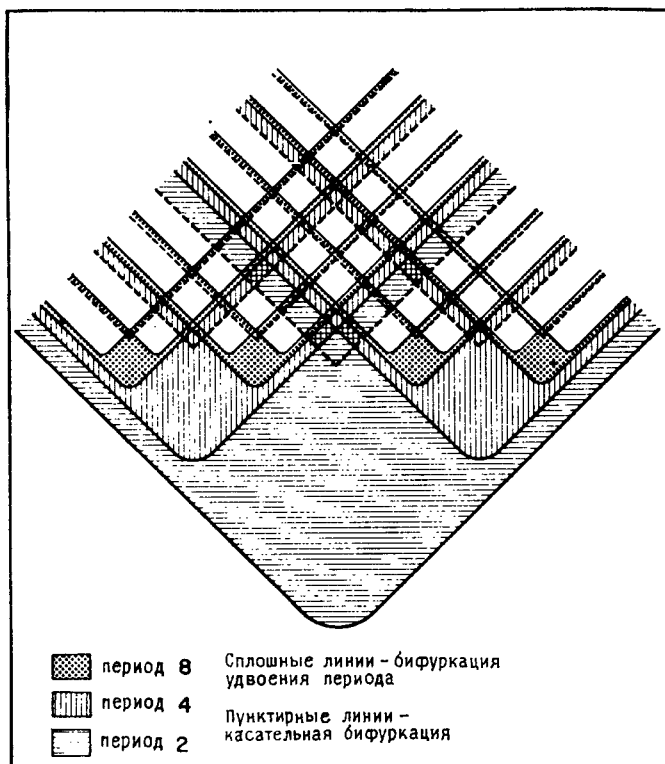


Рис. А.8. Схематическое изображение зон бифуркаций удвоения периода в отображениях с двумя квадратичными экстремумами. Такая схема была обнаружена в кубических отображениях отрезка и в круговых отображениях. Из работы Belair and Glass (1985).

шению, встречаются нечасто. Следующие две задачи иллюстрируют некоторые особенности теории.

Пример 10. Рассмотрим круговое отображение топологической степени 0,

$$\varphi_{t+1} = b \sin 2\pi\varphi_t \pmod{1}.$$

Для какого значения b существует цикл периода, проходящий через два экстремума?

Решение. Этот случай показан на рис. А.9. Экстремумы находятся в точках $\varphi_t = 1/4$ и $\varphi_t = 3/4$. Полагая $\varphi_0 = 1/4$, имеем $3/4 = b \sin \pi/2$, откуда сразу же получаем $b = 3/4$.

Пример 11. Рассмотрим круговое отображение

$$\varphi_{t+1} = \varphi_t - b \sin 2\pi\varphi_t + \tau.$$

Требуется вычислить границы области, в которой существует устойчивая периодическая орбита периода 1 с числом оборотов 1, и охарактеризовать бифуркации на этих границах.

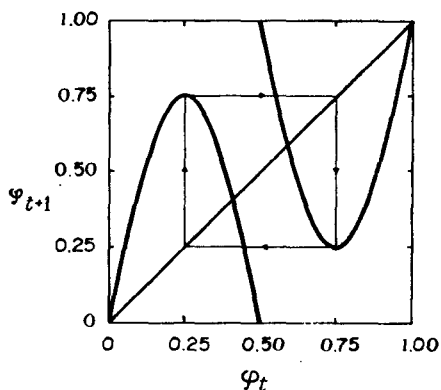


Рис. А.9. Круговое отображение топологической степени 0 с устойчивой орбитой периода 2, проходящей через два экстремума (см. пример 10).

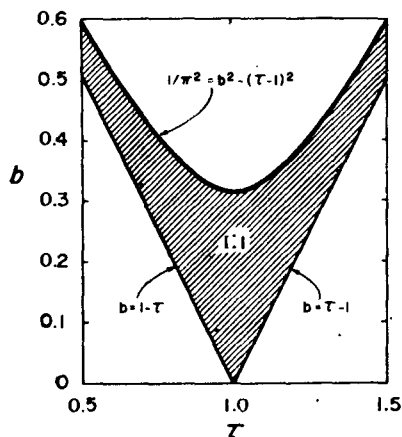


Рис. А.10. Зона устойчивого захвата фазы 1 : 1 для кругового отображения в примере 11.

Решение. Пусть имеется неподвижная точка φ^* . Тогда для орбиты периода 1 с числом оборотов, равным 1, мы должны иметь

$$1 + \varphi^* = \varphi^* - b \sin(2\pi\varphi^*) + \tau.$$

При условии $\left| \frac{\tau-1}{b} \right| \leq 1$ это уравнение будет иметь решение вида $2\pi\varphi^* = \arcsin\left(\frac{\tau-1}{b}\right)$. Положение касательной бифуркации

можно определить, потребовав, чтобы $\left. \frac{\partial\varphi_{t+1}}{\partial\varphi_t} \right|_{\varphi^*}$. Отсюда мы вычисляем $2\pi b \cos 2\pi\varphi^* = 0$, и когда b увеличивается при фиксированном τ , имеет место касательная бифуркация вдоль линий $b = 1 - \tau$ и $b = \tau - 1$. По мере дальнейшего увеличения b решение с периодом 1 теряет устойчивость в результате бифуркации удвоения периода. Это происходит, когда $\left. \frac{\partial\varphi_{t+1}}{\partial\varphi_t} \right|_{\varphi^*} = -1$. В этом случае вычисляем, что $-1 = 1 - 2\pi b \cos 2\pi\varphi^*$. Подстановкой значения φ^* находим, что бифуркация удвоения периода имеет место вдоль гиперболы $\frac{1}{\pi^2} = b^2 - (\tau - 1)^2$. Область, в которой существ-

вует устойчивое решение периода 1 с числом оборотов, равным 1, показана на рис. А.10.

А.3. Задачи

Многие из этих задач извлечены из опубликованных статей по колебаниям и хаосу в биологических системах. С целью поощрить читателей предпринять собственные вычисления, мы не приводим здесь источников уравнений (хотя большинство из них можно найти, стоит лишь немного покопаться). Задачи имеют разный уровень трудности, и некоторые из них довольно сложны. Многие из них (но не все) были успешно решены нашими студентами-физиологами. Студенты, имеющие доступ к компьютерам, могут воспользоваться преимуществами численного моделирования динамики.

1. В дифференциальном уравнении

$$\frac{dx}{dt} = \sin x - \alpha x, \quad x \geq 0, \quad \alpha \geq 0,$$

рассмотрите бифуркации как функцию α . Исходя из любых начальных условий, опишите динамику при $t \rightarrow \infty$.

2. Дифференциальное уравнение

$$\frac{d\varphi}{dt} = \Omega - A \sin \varphi,$$

где φ берется по модулю 2π , а Ω и A — положительные константы, рассматривалось в качестве модели двух связанных, спонтанно колеблющихся нейронов. Здесь φ представляет собой разность фаз между активностями двух нейронов. Рассмотрите качественную динамику и бифуркации в зависимости от Ω и A .

3. «Брюсселятор», предложенный в качестве модели биохимических осцилляторов, описывается дифференциальными уравнениями

$$\frac{dx}{dt} = a - bx + x^2y - x, \quad \frac{dy}{dt} = bx - x^2y,$$

где x и y — положительные переменные, а a и b — положительные константы. Определите стационарное состояние и опишите устойчивость в зависимости от a и b . Какой тип бифуркации возникает при потере устойчивости стационарного состояния?

4. Уравнения

$$\frac{dx}{dt} = 1 - xy^\gamma, \quad \frac{dy}{dt} = 4xy^\gamma - 4y,$$

где x и y — положительные переменные, γ — положительная константа, предложены в качестве модели гликолитических колеба-

ний. Найти стационарное состояние, определить его устойчивость и классифицировать его (узел, фокус, седловая точка) в зависимости от γ .

5. (А) Исходя из собственных значений в стационарном состоянии, классифицируйте различные стационарные состояния в трехмерном случае и нарисуйте траектории в окрестности каждого из них.

(В) Предположим, что дифференциальное уравнение определяется внутри трехмерного шара и что траектории на границе шара направлены внутрь него. Существует единственное стационарное состояние. Какое из стационарных состояний, найденных в (А), может быть этим единственным состоянием?

6. Следующая система уравнений была предложена в качестве модели угнетения по механизму обратной связи:

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= \frac{\vartheta^m}{\vartheta^m + x_N^m} - x_1, \\ &\dots \\ \frac{dx_i}{dt} &= x_{i-1} - x_i, \quad i = 2, 3, \dots, N.\end{aligned}$$

Найти стационарное состояние и определить критерии для бифуркации Хопфа как функции N и m , когда $\vartheta = 1/2$.

7. Дифференциальное уравнение

$$\frac{dx_i}{dt} = \frac{\vartheta^{2m}}{(\vartheta^m + x_{i+1}^m)(\vartheta^m + x_{i+2}^m)} - x_i, \quad i = 1, 2, 3, 4,$$

где x_i — положительные переменные ($x_5 = x_1, x_6 = x_2$) было предложено в качестве модели последовательного деингибирования. Найти стационарное состояние и определить величину m , при которой происходит бифуркация Хопфа, когда $\vartheta = 1/4$.

8. Вычислить амплитуду и период колебаний в уравнении с запаздывающим аргументом (пример 7) при $n \rightarrow \infty$.

9. Рассмотреть кусочно-линейное разностное уравнение

$$\begin{aligned}x_{t+1} &= x_t + 0,4, & 0 \leq x_t \leq 0,6, \\ x_{t+1} &= x_t - 0,2, & 0,6 \leq x_t \leq 0,7, \\ x_{t+1} &= x_t - 0,6, & 0,7 \leq x_t \leq 1,0.\end{aligned}$$

Определить динамику этого уравнения алгебраически и графически, исходя из различных начальных условий. Существуют ли здесь устойчивые циклы?

10. Опишите динамику разностного уравнения $x_{t+1} = \frac{1-x_t}{3x_t+1}$, $0 \leq x_t \leq 1$. Существуют ли устойчивые циклы?

11. Разностное уравнение $x_{t+1} = 3,6x_t - x_t^2$ итерируется численно, начиная с некоторого значения x_0 , $0 < x_0 < 3,6$, и дает динамику, которая, по-видимому, является хаотической. Каковы максимальное и минимальное значения x_t , которые могут наблюдаться после многих итераций? (Подсказка: это не значения 3,6 и 0.)

12. Для разностного уравнения $x_{t+1} = \lambda x_t (1 - x_t)$, $0 \leq \lambda \leq 4$, $0 \leq x_0 \leq 1$, найти значения μ , при которых наблюдается устойчивый цикл периода 2.

13. Для кубического отображения $x_{t+1} = ax_t^3 + (1 - a)x_t$, $-1 \leq x_t \leq 1$, $0 \leq a \leq 4$, описать бифуркации и стационарные состояния и циклы для $0 \leq a \leq 1 + 5^{1/2}$.

14. Рассмотрите простую модель автоколебаний, описываемую уравнением (2.4). Это уравнение возмущается горизонтальным смещением на величину b , и происходит быстрая релаксация к предельному циклу ($a \rightarrow \infty$).

(А) Определить аналитически новую фазу как функцию предыдущей фазы (т.е. КФП) и нарисовать графики для $b = 0.8$ и 1.2 .

(В) Используя теорию, изложенную в разд. 7.4, вычислить границу зоны захвата 1:1 в зависимости от b . Какие типы бифуркаций имеют место на границе?

Примечания и литература, математическое приложение

В последние годы возник большой интерес к нелинейной математике и появился ряд учебников, относящихся к этой области. К учебникам с ориентацией на физику, которые включают многочисленные примеры применения теории в физических науках, но не содержат строгой математики, относятся книги Berge, Pomeau and Vidal (1984), Schuster (1984), Thompson and Stewart (1986). Математически ориентированными учебниками, основанными на более строгом подходе, являются Арнольд (1978), Guckenheimer and Holmes (1983) и Devaney (1986). Исследование хаотической динамики с точки зрения эргодической теории проведено в работе Lasota and Mackey (1985). Математическое рассмотрение включенных здесь тем можно найти в последних книгах по математической биологии (Segel (1984); Murray (1988)).

А.1. Дифференциальные уравнения

Прекрасный учебник по качественной теории дифференциальных уравнений написан двумя выдающимися математиками (Hirsch and Smale (1974)). В нем содержатся элементарное рассмотрение теоремы о бифуркации Хопфа и доказательство единственности и

устойчивости предельных циклов, описываемых уравнением Ван-дер-Поля. Дополнительные работы по бифуркации Хопфа содержатся в книге Marsden and McCracken (1979). Теорема Пуанкаре об индексе обычно рассматривается на высоком уровне математической подготовки. Обсуждение ее применения к векторным полям различной размерности и топологии содержится в книге Guillemin and Pollack (1974) (ищите теорему Хопфа — Пуанкаре, но не подумайте, что это тот же самый Хопф, имя которого носит бифуркация, потому что это не так). Применения теоремы Хопфа — Пуанкаре об индексе в биологии и химии содержатся в работе Glass (1975).

Фазовый портрет, построенный для случая взаимного ингибирования (рис. А.3), отражает топологию принципа конкурентного вытеснения в экологии (May (1973)) и служит моделью взаимного ингибирования в биохимических и нейронных сетях (Glass and Kauffman (1973); Shymko and Glass (1974); Glass and Young 1979). Динамическое поведение сетей, в которых существует взаимная активация (см. вышеприведенные ссылки, а также недавние исследования Hopfield (1984)), характеризуется той же самой топологией. Первые важные примеры описания хаоса нелинейными обыкновенными дифференциальными уравнениями можно найти в работах Lorenz (1963) and Rössler (1979).

Уравнения с запаздывающим аргументом в качестве моделей регуляции с обратной связью в физиологии широко использовались (Mackey and Glass (1977); an der Heiden (1979, 1985); Mackey (1978); Glass and Mackey (1979a); Mackey (1979 a,b); Mackey and an der Heiden (1984); an der Heiden and Mackey (1982, 1988)).

А.2. Разностные уравнения

Рассмотрение бифуркаций в квадратичном отображении (уравнение А.33) можно найти у разных авторов, но особенно рекомендуются Devaney (1986) и Thompson and Stewart (1986). Хороший обзор свойств обратимых круговых отображений содержится в книге Devaney (1986). В последние годы возник интерес к переходу от обратимости к необратимости (Feigenbaum, Kadanoff and Shenker (1982)); Ostlund et al. (1983); M.H. Jensen, Bak and Bohr (1984)). С биологической точки зрения представляет интерес изучение динамики при значениях параметров, при которых отображение необратимо (см. разд. 7.4). Изучение бифуркаций такого отображения в области, где возникает необратимость, было предпринято в связи с биологическими проблемами (R. Perez and Glass (1982); Glass and Perez (1982)) и выполнялось впоследствии многими другими авторами (Schell, Fraser and Kapral (1983); Boyland (1986); Fraser and Kapral (1984); Bélair and Glass (1985); Mackay and Tresser (1986)).

Литература

Для каждой ссылки в скобках указаны соответствующие разделы книги.

- Abraham N. B., Gollub J. P., Swinney H. L. (1984). Testing nonlinear dynamics. *Physica* 11D: 252—64. [3.3]
- Abrams P., Feneley R., and Torrens M. (1983). *Urodynamics*. Berlin: Springer-Verlag. [1.2]
- Adam D. R., Smith J. M., Akselrod S., Nyberg S., Powell A. O., and Cohen R. J. (1984). Fluctuations in T-wave morphology and susceptibility to ventricular fibrillation. *J. Electrocardiol.* 17: 209—18 [8.5]
- Adrian E. D. (1933). Afferent impulses in the vagus and their effects on respiration. *J. Physiol.* London 79: 322—58 [6.1]
- Agladze K. I., and Krinsky V. I. (1982). Multi-armed vortices in an active chemical medium. *Nature* 296: 424—26 [8.3]
- Aihara K., Numajiri T., Matsumoto G., and Kotani M. (1986). Structures of attractors in periodically forced neural oscillators. *Phys. Lett. A* 116: 313—17. [3.4, 7.4]
- Akselrod S., Gordon D., Ubel A., Shannon D. C., Barger A. C., and Cohen R. J. (1981). Power spectrum analysis of heart-rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 213: 220—22. [3.3, 9.1]
- Allen T. T. (1983). On the arithmetic of phase locking: Coupled oscillators as a lattice on R^2 . *Physica* 6D: 305—21 [7.3]
- Allessie M. A., Bonke F. I. M., and Schopman F. J. G. (1977). Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The «leading circle» concept: A new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomic obstacle. *Circ. Res.* 41: 9—18. [8.3, 8.5]
- Allessie M. A., Lammers W. J. E. P., Bonke F. I. M., Hollen J. (1985). Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*, ed. D. P. Zipes and J. Jalife. Orlando: Grune and Stratton. [8.5]
- Arnold V. I. (1965). Small denominators. I. Mappings of the circumference onto itself. *Am. Math. Soc. Translations*, Ser. 2, vol. 46, pp. 213—84. Providence: American Mathematics Society. [7.2]
- Арнольд В. И. (1978). Дополнительные главы теории обыкновенных дифференциальных уравнений. — М.: Наука. [2.4, 5.2, 5.3, 7.2, A.1, A.2]
- Arvanitaki A. (1939). Recherches sur la réponse oscillatoire locale de l'axone géant isolé de «Sepia». *Arch. Int. Physiol.* 49: 209—56. [5.1]
- Atwater I., Dawson C. M., Scott A., Eddlestone G., Rojas E. (1980). The nature of oscillatory behavior in electrical activity for pancreatic β -cell. In *Biochemistry and Biophysics of the Pancreatic- β -Cell*, pp. 100—107. Stuttgart: Georg Thieme Verlag [1.1]
- Ayers A. L. and Selverston A. I. (1979). Monosynaptic entrainment of an endogenous pacemaker network: A cellular mechanism for von Holst's magnet effect. *J. Comp. Physiol.* 129: 5—17 [7.1]
- Babloyantz A. and Destexhe A. (1986). Low-dimensional chaos in an instance of epilepsy. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 83: 3513—17 [3.4]
- Bacconier P., Benchetrit G., Demongeot J., Pham Dinh T. (1983). Simulation of the entrainment of the respiratory rhythm by two conceptually different

- models. In *Rhythms in Biology and Other Fields of Application, Lecture Notes in Biomathematics*, vol. 49, ed. M. Cosnard, J. Demongeot, and A. Le Breton, pp. 2—16. Berlin: Springer-Verlag. [6.2, 7.3]
- Battersby E. J. (1965). Pacemaker periodicity in atrial fibrillation. *Circ. Res.* 17: 296—302. [8.5]
- Bélair J. (1986). Periodic pulsatile stimulation of a nonlinear oscillator. *J. Math. Biol.* 24: 217—32 [7.3]
- Bélair J. and Glass L. (1985). Universality and self-similarity in the bifurcations of circle maps. *Physica 16D*: 143—54 [A.2]
- Bellet S. (1971). *Clinical Disorders of the Heartbeat*. Philadelphia: Lea & Febiger. [7.5, 8.1, 9.1]
- Benchetrit G., Baconnier P., Demongeot J., eds. (1987). *Concepts and Formalizations in the Control of Breathing*. Manchester University Press. [1.1]
- Bennett M. A. and Pentecost B. L. (1970). The pattern of onset and spontaneous cessation of atrial fibrillation in man. *Circulation* 41: 981—88 [8.5]
- Bergé P., Pomeau Y., Vidal C. (1984). *Order within Chaos: Towards a Deterministic Approach to Turbulence*. Paris: Johny Wiley and Hermann. [A.1, A.2]
- Bernard C. (1878). *Leçons sur les Phénomènes de la Vie Commun aux Animaux et aux Vegetaux*. Paris: Balliere. [1.1]
- Berridge M. J. and Rapp. P. E. (1979). A comparative survey of the function, mechanism and control of cellular oscillators. *J. Exp. Biol.* 81: 217—79. [4.1]
- Best E. N. (1979). Null space in the Hodgkin-Huxley equations: A critical test. *Biophys. J.* 27: 87—104. [5.3, 6.5]
- Bickers W. (1941). Uterine contractions in dysmenorrhea. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 42: 1023—30. [5.2]
- Bortoff A. (1961). Electrical activity of intestine recorded with pressure electrode. *Am. J. Physiol.* 201: 209—12 [5.1]
- Boyett M. R. and Jewell B. R. (1978). A study of the factors responsible for the rate-dependent shortening of the action potential in mammalian ventricular muscle. *J. Physiol.* 285: 359—80. [8.1]
- Boyland P. (1986). Bifurcations of circle maps: Arnold tongues, bistability and rotation intervals. *Commun. Math. Phys.* 106: 353—381.
- Bradley G. W., Euler C. von, Martilla I., Roos B. (1975). A model of the central and reflex inhibition of inspiration in the cat. *Biol. Cybern.* 19: 105—16. [6.2]
- Bramble D. M. (1983). Respiratory patterns and control during unrestrained human running. In *Modelling and Control of Breathing*, ed. B. J. Whipp and D. M. Wiberg, pp. 213—20. New York: Elsevier. [7.5]
- Bramble D. M., and Carrier, D. R. (1983). Running and breathing in mammals. *Science* 219: 251—56. [7.5]
- Breuer J. (1868). Die Selbststeuerung der Atmung durch der Nervus Vagus. *Sitzber. Akad. Wiss. Wien* 58: 909—37 (English trans. by E. Ullman, 1970). In *Breathing: Hering-Breuer Centenary Symposium*, ed. R. Porter, pp. 365—94. London: Churchill. [6.1]
- Brink F., Bronk D. W., Larrabee M. G. (1946). Chemical excitation of nerve. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 47: 457—85. [5.1]
- Brown B. H., Duthie H. L., Horn A. R., Smallwood R. H. (1975). A linked oscillator model of electrical activity of human small intestine. *Am. J. Physiol.* 229: 384—88. [8.1]
- Brown T. G. (1914). On the nature of the fundamental activity of the nervous centres; together with an analysis of the conditioning of rhythmic activity in progression, and a theory of the evolution of function in the nervous system. *J. Physiol. (Lond.)* 48: 18—46. [4.2, 4.3]
- Builder G. and Roberts N. F. (1939). The synchronisation of a simple relaxation oscillation. *Australasia Wireless Association Tech. Rev.* 4: 165—80. [7.3]
- Burch P. R. J. (1976). *The Biology of Cancer: A New Approach*. Baltimore: University Park Press. [3.2]
- Burns B. D. and Salmoiraghi G. C. (1960). Repetitive firing of respiratory neurons, during their burst activity. *J. Neurophysiol.* 23: 27—46. [4.3]

- Butler P. J. and Woakes A. J. (1980). Heart-rate, respiratory frequency and wing beat frequency of free flying barnacle geese, *branta-leucopsis*. *J. Exp. Biol.* 85: 213—26. [7.5]
- Cannon W. B. (1926). Physiological regulation of normal states: Some tentative postulates concerning biological, homeostatics. In *A. Charles Richet: Ses Amis, Ses Collegues, Ses Eleves*, ed. A. Pettit, pp. 91—93. Paris: Les Edition Medicales. [1.1]
- (1929). Organization for physiological homeostasis. *Physiol. Rev.* 9: 399—431. [1.1]
- Carpenter G. A. (1979). Bursting phenomena in excitable membranes. *SIAM J. Appl. Math.* 36: 334—72. [8.1]
- Cartwright M. L. and Littlewood J. E. (1945). On non-linear differential equations of the second order. I. The equation $\ddot{y} - k(1 - y^2)\dot{y} + y = b\lambda k \times \cos(\lambda t + \alpha)$, k large. *J. London Math. Soc.* 20: 180—89. [7.2]
- Castellanos A., Luceri R. M., Moleiro F., Kayden D. S., Trohman R. G., Zaman L., Myerburg, R. J. (1984). Annihilation, entrainment and modulation of ventricular parasystolic rhythms. *Am. J. Cardiol.* 54: 317—22. [5.4, 6.4, 7.5]
- Chalazontis N. and Boisson M., eds. (1978). *Abnormal Neuronal Discharges*. New York: Raven Press. [4.1]
- Chay T. R. (1984). Abnormal discharges and chaos in neuronal model system. *Biol. Cybern.* 50: 301—11. [4.1]
- (1985). Phase resetting and bifurcation in the ventricular myocardium. *Biophys. J.* 47: 641—51. [6.5]
- Chay T. R. and Rinzel J. (1985). Bursting, beating and chaos in an excitable membrane model. *Biophys. J.* 45: 357—66. [2.1, 4.1]
- Cherniack N. S., Euler C. von, Homma I., Kao F. F. (1979). Graded changes on the ventral surface of the medulla. *J. Physiol. (Lond.)* 287: 191—211. [5.2]
- Christensen J. and Wingate D. L. (1983). *A Guide to Gastrointestinal Motility*. Bristol: Wright. [1.1]
- Clark F. J. and Euler C. von. (1972). On the regulation of depth and rate of breathing. *J. Physiol. (Lond.)* 222: 267—95. [6.1]
- Clay J. R., Guevara M. R., Shrier A. (1984). Phase resetting of the rhythmic activity of embryonic heart cell aggregates: Experiment and theory. *Biophys. J.* 45: 699—714. [2.3, 6.5]
- Cohen A. H. and Wallen P. (1980). The neuronal correlate of locomotion in fish. *Exp. Brain Res.* 41: 11—8. [5.2]
- Cohen A. H., Rossignol S., Grillner S., eds. (1988). *Neural Control of Rhythmic Movements in Vertebrates*. New York: John Wiley. [1.1, 4.2]
- Cohen D. S., Neu L. C., Rosales R. R. (1978). Rotating spiral wave solutions of reaction-diffusion equations. *SIAM J. Appl. Math.* 35: 536—47. [8.3]
- Cohen M. I. (1974). The genesis of respiratory rhythmicity. In *Central-Rhythmic and Regulation*, ed. W. Umbach and H. P. Koepchen, pp. 15—35, Stuttgart: Hippokrates. [4.4]
- (1979). Neurogenesis of respiratory rhythm in the mammal. *Physiol. Rev.* 59: 1105—73. [4.2]
- Cohen M. I., and Feldman J. L. (1977). Models of respiratory phase switching. *Federation Proc.* 36: 2367—74. [6.2]
- Constantinou C. E. (1974). Renal pelvic pacemaker control of ureteral peristaltic rate. *Amer. J. Physiol.* 226: 1423—19. [1.1]
- Cooley J., Dodge F., Cohen H. (1965). Digital computer solutions for excitable membrane models. *J. Cell Comp. Physiol.* 66: 99—108. [5.3]
- Crammer L. (1959). Periodic psychoses. *Br. Med. J.* 1: 545—49. [9.1]
- (1960). All cycles are not menstrual. *Lancet* 2: 874—75. [9.1]
- Cronin-Scanlon J. (1974). A mathematical model for catatonic schizophrenia. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 231: 112—22. [4.5]

- Crutchfield J., Farmer D., Packard N., Shaw R., Jones G., Donnelly R. J. (1980). Power spectral analysis of a noisy system. *Phys. Lett.* 76A: 1—4. [3.3]
- Curzi-Dascalova L., Radvanyi M. F., Moriette G., Morel-Kahn F., Korm G. (1979). Respiratory variability according to sleep states during mechanical ventilation: A polygraphic study in a baby with bilateral diaphragmatic paralysis. *Neuropaediatric* 10: 361—69. [7.5]
- Cvitanovic P., ed. (1984). *Universality in Chaos*. Bristol: Adam Hilger. [3.3]
- Czeisler C. A., Allan J. S., Strogatz S. H., Ronda J. M., Sanchez R., Rios C. D., Freitag W. O., Richardson G. S., Kronauer R. E. (1986). Bright light resets the human circadian pacemaker independent of the timing of the sleep-wake cycle. *Science* 233: 667—71. [7.5, 9.4]
- Daan S. and Beersma D. (1984). Circadian gating of human sleep and wakefulness. In *Mathematical Modelling of Circadian Systems*, ed. M. Moore-Ede and C. A. Czeisler. New York: Raven Press. [7.3, 7.5]
- Daan S., Beersma D. G. M., Borbely A. A. (1984). Timing of human sleep: Recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am. J. Physiol.* 246 (*Regulatory Integrative Comp. Physiol.* 15): R161—78. [7.3, 7.5]
- Dale D. C., Alling D. W., Wolff S. M. (1972). Cyclic hematopoiesis: The mechanism of cyclic neutropenia in grey collie dogs. *J. Clin. Invest.* 51: 2197—2204. [9.3]
- Daly D. C., Soto-Albors C., Walters C., Ying Y.-K., Riddick D. H. (1985). Ultrasonographic assessment of luteinized unruptured follicle syndrome in unexplained infertility. *Fertil. Steril.* 43: 62—65 [5.1]
- Dechard G. M. and Ruskin A. (1946). The mechanism of the Wenckebach type of A-V block. *Br. Heart J.* 8: 6—16. [8.1]
- DeHaan R. L. 1967. Regulation of spontaneous activity and growth of embryonic chick heart cells in tissue culture. *Devel. Biol.* 23: 226—40. [2.3]
- DeHaan R. L., and Fozzard H. A. (1975). Membrane response to current pulses in spheroidal aggregates of embryonic heart cells. *J. Gen. Physiol.* 65: 207—22 [2.3]
- Dellow P. G. and Lund J. P. (1971). Evidence for central timing of rhythmical mastication. *J. Physiol. (Lond.)* 215: 1—13. [5—3]
- Denjoy A. 1932. Sur les courbes définies par les équations différentielle à la surface du tore. *J. Mat.* 11, fasc. IV: 333—75. [7.2]
- Devaney R. L. (1986). *An Introduction to Chaotic Systems*. Mento Park: Benjamin/Cummings. [7.2, A.1, A.2]
- Diamant N. E., Rose P. K., Davison E. J. (1970). Computer simulation of intestinal slow-wave frequency gradient. *Am. J. Physiol.* 219: 1684—90. [8.1]
- DiFrancesco D. (1984). Characterization of the pace-maker current kinetics in calf Purkinje fibres. *J. Physiol. (Lond.)* 348: 341—67. [4.1]
- DiFrancesco D. and Noble D. (1985). A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* 307: 353—98. [4.1]
- Dowell A. R., Buckley E., Cohen R., Whalen R. E., Sieker H. O. 1971. Cheyne-Stokes respiration: A review of clinical manifestations and critique of physiological mechanism. *Arch. Int. Med.* 127: 712—26. [4.5]
- Downar E., Parson I. D., Mickleborough L. L., Cameron D. A., Yao L. C., Waxman M. B. (1984). On-line epicardial mapping of intraoperative ventricular arrhythmias: Initial clinical experience. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 4: 703—14. [8.5]
- Durstun A. J. (1973). Dictyostelium discoideum aggregation fields as excitable media. *J. Theor. Biol.* 42: 483—504. [8.3]
- Dvorak I. and Siska J. (1986). On some problems, encountered in the estimation of the correlation dimension of the EEG. *Phys. Lett.* A118: 63—66. [3.4]
- Eckmann J.-P. (1981). Roads to turbulence in dissipative dynamical systems. *Rev. Mod. Phys.* 53: 643—54. [3.3]

- Eckmann J.-P. and Ruelle D. (1985). Ergodic theory of chaos and strange attractors. *Rev. Mod. Phys.* 57: 617—56. [3.4]
- El-Sherif N. (1985). The figure 8 model of reentrant excitation in the canine post infarction heart. In *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*, ed. D. P. Zipes and J. Jalife, pp. 363—78. Orlando: Grune and Stratton. [8.5]
- Erneux T. and Herschkowitz-Kaufmann M. (1975). Rotating waves as asymptotic solutions of a model chemical reaction. *J. Chem. Phys.* 66: 248—50. [8.2]
- Euler C. von. (1986). Brain-stem mechanisms for generation and control of the breathing pattern. In *Handbook of Physiology: The Respiratory System*, sec. 3, vol. 2, ed. N.S. Cherniack and J. G. Widdicombe, pp. 1—67. Bethesda: American Physiological Society. [4.4]
- Fallert M. and Mühlemann R. (1971). Der Hering-Breuer Reflex bei künstlicher Beatmung des Kaninchens. I. Die Auslösung der reflektorischen Inspirationen durch den Respirator. *Pfluegers Arch.* 330: 162—74. [7.1]
- Farley B. G. and Clark W. A. (1961). Activity in networks of neuronlike elements. In *Information Theory*, 4th London Symposium, ed. C. Cherry. London: Butterworths. [8.3]
- Farmer J. D. (1982). Chaotic attractors of an infinite-dimensional dynamical system. *Physica 4D*: 366—93. [4.6]
- Farmer J. D., Ott E., Yorke J. A. (1983). The dimension of chaotic attractors. *Physica 7D*: 153—80. [3.4]
- Fatt P., and Katz B. (1952). Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings. *J. Physiol. (Lond.)* 117: 109—28. [3.1]
- Feigenbaum M. J. 1978. Quantitative universality for a class of nonlinear transformations. *J. Stat. Phys.* 19: 25—52. [2.5]
- Feigenbaum M., Kadanoff L. P., Shenker S. (1982). Quasiperiodicity in dissipative systems: A renormalization group analysis. *Physica 5D*: 370—86. [A.2]
- Feldman J. L. (1986). Neurophysiology of breathing in mammals. In *Handbook of Physiology — The Nervous System. IV: Intrinsic Regulatory Systems of the Brain*, ed. F. E. Bloom, pp. 463—524. Bethesda: American Physiological Society. [4.4, 6.1]
- Feldman J. L. and Cowan J. D. (1975). Large-scale activity in neural nets. II: A model for the brainstem respiratory oscillator. *Biol. Cybern.* 17: 39—51. [6.2]
- Feller W. (1968). *An Introduction to Probability Theory and Its Applications*, vols. I, II, 3d ed. New York: John Wiley. [3.1]
- Feroe J. A. (1983). Traveling waves with finitely many pulses in a nerve equation. In *Lectures Notes in Biomathematics 51: Oscillations in Mathematical Biology*, ed. J.P.E. Hodgson, pp. 61—101. Berlin: Springer-Verlag. [8.1]
- Fincham W. and Liassides C. (1978). The role of the van der Pol oscillator in the control of breathing in the human. In *Proceedings of the UK Simulation Council Conference on Computer Simulation*. Surrey, U. K.: IPC Science and Technology Press. [6.2]
- Findley L. J. and Capildeo R., eds. (1984). *Movement Disorders: Tremor*. London: Macmillan. [1.1, 3.3]
- Flaherty J. E. and Hoppensteadt F. C. (1978). Frequency entrainment of a forced van der Pol oscillator. *Studies in Appl. Math.* 58: 5—15. [7.2]
- Fohlmeister J. F., Poppele R. E., Purple R. L. (1974). Repetitive firing: Dynamic behavior of sensory neurons reconciled with a quantitative model. *J. Neurophysiol.* 37: 1213—27. [7.3]
- Forssberg H. S., Grillner S., Rossignol S., Wallen P. (1976). Phase control of reflexes during locomotion in vertebrates. In *Neural Control of Locomotion*, ed. R. M. Herman, S. Grillner, P. S. G. Stein, and D. G. Stuart, pp. 647—74. New York: Plenum. [6.4]
- Fraser S. and Kapral R. (1984). Universal vector scaling in one-dimensional maps. *Phys. Rev. A* 30: 1017—25. [A.2]

- Furuse A., Matsuo H., Saigusa M. (1981). Effects of intervening beats on ectopic cycle length in a patient with ventricular parasystole. *Jpn. Heart J.* 22: 201—209. [6.4]
- Gallagher J. J. 1985. Variants of preexcitation: Update 1984. In *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*, ed. D. P. Zipes and J. Jalife, pp. 419—33. Orlando: Grune and Stratton. [8.2]
- Gander P. H., Kronauer R. E., Czeisler C. A., Moore-Ede M. C. (1984). Simulating the action of zeitgebers on a coupled two-oscillator model of the human circadian system. *Am. J. Physiol.* 247 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 16): R418—26. [7.5]
- Garrey W. E. (1914). Nature of fibrillatory contraction in the heart. *Amer. J. Physiol.* 33: 397—414. [8.2, 8.3, 8.5]
- . 1924. Auricular fibrillation. *Physiol. Rev.* 4: 215—50. [8.2, 8.3, 8.5]
- Gatti R. A., Robinson W. A., Deinare A. S., Nesbit M., McCullogh J. J., Ballow M., Good R. A. (1973). Cyclic leukocytosis in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 41: 771—82 [1.2]
- Gavosto F. 1974. Granulopoiesis and cell kinetics in chronic myeloid leukemia. *Cell Tissue Kinetic* 7: 151—63. [4.6]
- Geman S. and Miller M. (1976). Computer simulation of brain stem respiratory activity. *J. Appl. Physiol.* 41: 931—38. [6.2]
- Gerisch G. 1965. Stadienspezifische Aggregationsmuster bei *Dyctiostelium discoideum*. *Wilhelm Roux Archiv Entwicklungsmech. Organismen* 156: 127—44. [8.3]
- Gerstein G. L. and Mandelbrot M. (1964). Random walk models for the spike activity of a single neuron. *Biophys. J.* 4: 41—68. [3.1]
- Glass L. (1975). A topological theorem for nonlinear dynamics in chemical and ecological networks. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 72: 2856—57. [A.1]
- . (1987). Is the respiratory rhythm generated by a limit cycle oscillation? In *Concepts and Formalizations in the Control of Breathing*, ed. G. Benchetrit, P. Baconnier and J. Demongeot, pp. 247—63. Manchester: Manchester University Press. [5.2, 5.3]
- Glass L. and Bélair, J. (1986). Continuation of Arnold tongues in mathematical models of periodically forced biological oscillators. In *Nonlinear Oscillations in Biology and Chemistry*, ed. H. G. Othmer, pp. 232—43. Berlin: Springer-Verlag. [7.3, 7.4]
- Glass L. and Kauffman S. A. (1973). The logical analysis of continuous nonlinear biochemical control networks. *J. Theor. Biol.* 39: 103—29.
- Glass L. and Mackey M. C. (1979a). Pathological conditions resulting from instabilities in physiological control systems. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 316: 214—35. [4.5, 4.6, A.1]
- . 1979b. A simple model for phase locking of biological oscillators. *J. Math. Biol.* 7: 339—52. [7.3]
- Glass L. and Pasternack J. S. (1978a). Stable oscillations in mathematical models of biological oscillations. *J. Math. Biol.* 6: 207—23. [4.4]
- . (1978b). Prediction of limit cycles in mathematical models of biological oscillations. *Bull. Math. Biol.* 40: 27—44. [4.4, 5.2]
- Glass L. and Perez R. (1982). The fine structure of phase locking. *Phys. Rev. Lett.* 48: 1772—75. [A.2]
- Glass L. and Winfree A. T. (1984). Discontinuities in phase-resetting experiments. *Am. J. Physiol.* 246 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 15): R251—58. [5.4, 6.3]
- Glass L. and Young R. E. (1979). Structure and dynamics of neural network oscillators. *Brain Res.* 179: 207—18. [4.4, A.1]
- Glass L., Beuter A., Larocque D. (1988). Time delays, oscillations and chaos in physiological control systems. *Math. Biosci.* In press. [4.5, 9.1]
- Glass L., Guevara M. R., Shrier A. (1987). Universal bifurcations and the classification of cardiac arrhythmias. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 504: 168—178. [7.1, 8.1]
- Glass L., Shrier A., Bélair J. (1986). Chaotic cardiac rhythms. In *Chaos*, ed.

- A. Holden, pp. 237–56. Manchester: Manchester University Press. [1.3]
- Glass L., Graves C., Petrillo G. A., Mackey M. C. (1980). Unstable dynamics of a periodically driven oscillator in the presence of noise. *J. Theor. Biol.* 86: 455–75. [7.3]
- Glass L., Guevara M. R., Shrier A., Perez R. (1983). Bifurcation and chaos in a periodically stimulated cardiac oscillator. *Physica* 70: 89–101. [7.1, 7.4, A.2]
- Glass L., Guevara M. R., Bélair J., Shrier A. (1984). Global bifurcations of a periodically forced biological oscillator. *Phys. Rev.* 29: 1348–57. [1.3, 7.1, 7.4]
- Glass L., Goldberger A. L., Courtemanche M., Shrier A. (1987). Nonlinear dynamics, chaos and cardiac arrhythmias. *Proc. R. Soc. Lond. A* 413: 9–26.
- Gleick J. (1987). *Chaos: Making a New Science*. New York: Viking [1.1]
- Goldberger A. L., and Goldberger E. 1986. *Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach*, ed. 3 St. Louis: C. V. Mosby. [1.1, 9.1]
- Goldberger A. L., and Rigney D. R. 1988. Sudden death is not chaos. In *Dynamic Patterns in Complex Systems*, ed. J. A. S. Kelso, M. F. Schlesinger, and A. J. Mandell. Singapore: World Scientific. [9.1]
- Goldberger A. L., Bhargava V., West B. J., and Mandell A. J. (1985). On a mechanism of cardiac electrical stability: The fractal hypothesis. *Biophys. J.* 48: 525–28. [3.4, 9.1]
- (1986). Some observations on the question: Is ventricular fibrillation «chaos»? *Physica* 190: 282–89. [8.5, 9.1]
- Goodman L. (1964). Oscillatory behavior of ventilation in resting man. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* BME-11: 82–93. [3.3, 9.1]
- Grassberger P., and Procaccia I. 1983. Measuring the strangeness of strange attractors. *Physica* 9D: 189–208. [3.4, 4.6]
- Graves C., Glass L., Laporta D., Meloche R., Grassino A. (1986). Respiratory phase locking during mechanical ventilation in anesthetized human subjects. *Am. J. Physiol.* 250 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 19): R902–909. [7.5]
- Grebogi C., Ott E., Pelikan S., Yorke J. A. (1984). Strange attractors that are not chaotic. *Physica* 13D: 261–68. [3.4]
- Grebogi C., McDonald S. W., Ott E., Yorke J. A. (1985). Exterior dimension of fat fractals. *Phys. Lett.* 110A: 1–4. [3.4]
- Greenberg J. M., Hassard B. D., Hastings S. P. (1978). Pattern formation and periodic structures in systems modeled by reaction diffusion equations. *Bull. Am. Math. Soc.* 84: 1296–327. [8.3]
- Greenberg M. L., Channano A. D., Cronkite E. P., Giacomelli G., Rai K. R., Schiffer L. M., Stryckmons P. A., Vincent P. C. (1972). The generation time of human leukemic myeloblasts. *Lab. Invest.* 26: 245–52. [4.6]
- Grillner S. (1981). Control of locomotion in bipeds, tetrapods and fish. In *Handbook of Physiology, Motor Control*, ed. V. Brooks, pp. 1179–236. [5.2]
- Grillner S. and Wallen P. (1984). How does the lamprey central nervous system make the lamprey swim? *J. Exp. Biol.* 112: 237–57. [5.2]
- Grodins F. S. (1963). *Control Theory and Biological Systems*. New York: Columbia University Press. [4.5, 9.2]
- Grossmann S. and Thomae S. (1977). Invariant distributions and stationary correlation functions of one-dimensional discrete processes. *Z. Naturforsch.* 32a: 1353–63. [2.5]
- Guckenheimer J. (1975). Isochrons and phaseless sets. *J. Math. Biol.* 1: 259–73. [6.3]
- 1982. Noise in chaotic systems. *Nature* 298: 358–61. [3.3]
- Guckenheimer J., and Holmes, P. 1983. *Nonlinear Oscillations, Dynamical Systems and Bifurcations of Vector Fields*. New York: Springer-Verlag. [3.3, 5.2, 5.3, 7.2, A.1, A.2]

- Guevara M. R. (1984). Chaotic Cardiac Dynamics. Ph. D. dissertation, McGill University. [7.1, 7.4, 9.4]
- . (1987). Afterpotentials and pacemaker oscillations in an ionic model of cardiac Purkinje fibre. In *Temporal Disorder in Human Oscillatory Systems*, ed. L. Rensing, U. an der Heiden, and M. C. Mackey, pp. 126—33. Berlin: Springer-Verlag. [5.1]
- Guevara M. R. and Glass L. (1982). Phase locking, period doubling bifurcations and chaos in a mathematical model of a periodically driven oscillator: A theory for the entrainment of biological oscillators and the generation of cardiac dysrhythmias. *J. Math. Biol.* 14: 1—23. [2.3, 7.4, A.3]
- Guevara M. R., Glass L., Shrier A. (1981). Phase locking, period doubling bifurcations, and irregular dynamics in periodically stimulated cardiac cells. *Science* 214: 1350—53. [1.3, 2.3, 7.1, 7.4]
- Guevara M. R., Shrier A., Glass L. (1986). Phase resetting of spontaneously beating embryonic ventricular heart-cell aggregates. *Amer. J. Physiol.* 251 (*Heart Circ. Physiol.* 20): H1298—1305. [5.1, 6.5]
- Guevara M. R., Shrier A., Glass L. (1988). Phase-locked rhythms in periodically stimulated heart cell aggregates. *Amer. J. Physiol.* 254 (*Heart Circ. Physiol.* 23): H1—10 [7.1, 9.4]
- Guevara M. R., Glass L., Mackey M. C., Shrier A. (1983). Chaos in neurobiology. *IEEE Trans. Syst. Man Cybern.* SMC-13: 790—98. [7.4, 9.1]
- Guevara M. R., Ward G., Shrier A., Glass L. (1984). Electrical alternans and period-doubling bifurcations. In *Computers in Cardiology*, pp. 167—70. Long Beach, Calif.: IEEE Computer Society. [8.1]
- Guillemin V. and Pollack A. (1974). *Differential Topology*. Englewood Cliffs, N.J.: Prentice-Hall. [A.1]
- Гулько Ф. Б., Петров А. А. (1972). Механизм образования замкнутых путей проведения в возбудимых средах. *Биофизика* 15: 513—20. [8.3]
- Gurney C. W., Simmons E. L., Gaston E. D. 1981. Cyclic erythropoiesis in W/W^v mice following a single small dose of ⁸⁹Sr. *Exp. Hematol.* 9: 118—22. [9.4]
- Guttman R. and Barnhill R. (1970). Oscillation and repetitive firing in squid axons. *J. Gen. Physiol.* 55: 104—18. [5.1]
- Guttman R., Feldman L. Jakobsson E. (1980). Frequency entrainment of squid axon membrane. *J. Memb. Biol.* 56: 9—18. [7.1]
- Guttman R., Lewis S., Rinzal J. 1980. Control of repetitive firing in squid axon membrane as a model for a neuron oscillator. *J. Physiol. (Lond.)* 305: 377—95. [5.1, 5.3, 5.4]
- Guyton A. C., Crowell J. W., Moore J. W. 1956. Basic oscillating mechanism of Cheyne-Stokes breathing. *Am. J. Physiol.* 187: 395—98. [9.3]
- Hagan P. S. (1982). Spiral waves in reaction-diffusion equations. *SIAM J. Appl. Math.* 42: 762—86. [8.3]
- Hao B.-L., ed. (1984). *Chaos*. Singapore: World Scientific. [3.3]
- Harker G. F. H. (1938). The mechanism of synchronization in the linear time base. *Phil. Mag.* 7 Series 26: 193—213. [7.3]
- Harmon L. D. (1964). Neuromines: Action of a reciprocally inhibitory pair. *Science* 146: 1323—25. [4.3]
- Hayashi C. 1964. *Nonlinear Oscillations in Physical Systems*. New York: McGraw-Hill. Reprinted by Princeton University Press (1985). [7.2]
- Hayes N. D. (1950). Roots of the transcendental equation associated with a certain difference-differential equation. *J. Lond. Math. Soc.* 25: 226—32. [A.1]
- an der Heiden, U. (1979). Delays in physiological systems. *J. Math. Biol.* 8: 345—64. [4.6, A.1]
- . (1985). Stochastic properties of simple differential-delay equations. In *Delay Equations, Approximation and Application*, G. Meinardus and G. Nürnberger. Basel: Birkhauser. [4.6, A.1]

- an der Heiden U. and Mackey M. C. (1982). The dynamics of production and destruction: Analytic insight into complex behaviour. *J. Math. Biol.* 16: 75—101. [4.6, A.1]
- (1988). Dynamics, health, and disease. *SIAM Review*. [4.6, 9.1, A.1]
- an der Heiden U., Mackey M. C., Walther H. O. (1981). Complex oscillations in a simple deterministic neuronal network. In *Lectures in Applied Mathematics*, ed. F. Hoppensteadt, pp. 355—60. Providence: American Mathematical Society. [4.6]
- Herbschleb J. N., Heath R. M., Van der Tweel I., Zimmerman A. N. E., Meijler F. L. (1979). Signal analysis of ventricular fibrillation. In *Computers in Cardiology*, pp. 49—54. Long Beach, Calif: IEEE Computer Society. [8.5]
- Herczynski R. and Karczewski W. (1976). Neural control of breathing: A system analysis. *Acta Physiol. Pol.* 27: 109—30. [6.2]
- Hirsch M. W. and Smale S. (1974). *Differential Equations, Dynamical Systems and Linear Algebra*. New York: Academic. [2.4, A.1]
- Hodgkin A. L. and Huxley A. F. (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol. (Lond.)* 117: 500—44. [2.1, 4.1]
- Hohnloser H., Weiss M., Zeiger A., Wollschlaeger H., Hust M. H., Just H. (1984). Sudden cardiac death recorded during ambulatory electrocardiographic monitoring. *Clin. Cardiol.* 7: 517—23. [8.5, 9.1]
- Holden A. V., ed. (1986). *Chaos*. Manchester: Manchester University Press. [1.1]
- Holden A. V., Winlow W., Haydon P. G. (1982). The induction of periodic and chaotic activity in a molluscan neurone. *Biol. Cybern.* 43: 169—73. [4.1, 5.1]
- Holst E. von. (1973). *The Behavioral Physiology of Animals and Man: The Collected Papers of Erich von Holst*, vol. 1. Coral Gables: University of Miami Press. [7.5]
- Honerkamp J. (1983). The heart as a system of coupled nonlinear oscillators. *J. Math. Biol.* 18: 69—88. [7.4, 7.5]
- Hopfield J. J. (1984). Neurons with graded response have collective computational properties like those of two-state neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81: 3088—92. [4.3, A.1]
- Hoppensteadt F. C. and Keener J. (1982). Phase locking of biological clocks. *J. Math. Biol.* 15: 339—49. [2.3, 7.4]
- Hosomi H. and Hayashida Y. (1984). Systems analysis of blood pressure oscillation. In *Mechanisms of Blood Pressure Waves*, ed. K. Miyakawa, H. P. Koepchen, and C. Polosa, pp. 215—27. Tokyo: Japan Scientific Societies Press. [1.1, 4.5]
- Huxley A. F. (1959). Ion movements during nerve activity. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 81: 221—46. [4.1, 5.1]
- Ideker R. E. and Shibata N. (1986). Experimental evaluation of predictions about ventricular fibrillation based upon phase resetting (Abstract). Vancouver: Int. Union Physiol. Sciences. [8.5]
- Ikeda N., Tsuruta H., Sato T. (1981). Difference equation model of the entrainment of myocardial pacemakers based on the response curve. *Biol. Cybern.* 42: 117—28. [7.4, 7.5]
- Iscove, S. and Vanner S. (1980). Respiratory periodicity following stimulation of vagal afferents. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 58: 823—9. [6.1]
- Jalife J. and Antzelevitch C. (1979). Phase resetting and annihilation of pacemaker activity in cardiac tissue. *Science* 206: 695—7. [1.3, 6.4, 7.1]
- (1980). Pacemaker annihilation: Diagnostic and therapeutic implications. *Am. Heart J.* 100: 128—30. [5.1, 5.4]
- Jalife J. and Michaels D. C. (1985). Phase-dependent interactions of cardiac pacemakers as mechanisms of control and synchronization in the heart. In *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*, ed. D. P. Zipes and J. Jalife, pp. 109—19. Orlando: Grune and Stratton. [6.1, 6.4, 7.1]

- Jalife J. and Moe G. K. (1976). Effect of electrotonic potential on pacemaker activity of canine Purkinje fibers in relation to parasystole. *Circ. Res.* 39: 801—8. [6.1, 6.4, 7.1, 7.5, 9.3]
- (1979). A biologic model for parasystole. *Am. J. Cardiol.* 43: 761—72. [6.1, 6.4, 7.1, 7.5, 9.3]
- Jalife J., Antzelevitch C., Moe G. K. (1982). The case for modulated parasystole. *PACE* 5: 911—26. [6.4]
- Jensen J. H., Christiansen P. L., Scott A. C. (1984). Chaos in the Beeler-Reuter system for the action potential of ventricular myocardial fibres. *Physica* 13D: 269—77. [7.4]
- Jensen J. H., Christiansen P. L., Scott A. C., Skovgaard O. (1983). Chaos in nerve. Proceedings of the Iasted Symposium, Copenhagen, Denmark, ACI, 2, 15/6—15/9. [7.4]
- Jensen M. H., Bak P., Bohr T. (1984). Transition to chaos by interaction of resonances in dissipative systems. I: Circle maps. *Phys. Rev.* 30A: 1960—69. [A.2]
- Josephson M. E., Buxton A. E., Marchlinski F. E., Doherty J. V., Cassidy D.M., Kienzle M. G., Vassalo J. A., Miller J. M., Almendral J., Grogan W. (1985). Sustained ventricular tachycardia in coronary artery disease—Evidence for a reentry mechanism. In *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*, ed. D. P. Zipes and J. Jalife, pp. 409—18. Orlando: Grune and Stratton. [8.2]
- Joyner R. W., Picone J., Veenstra R., Rawling D. (1983). Propagation through electrically coupled cells. Effects of regional changes in membrane properties. *Circ. Res.* 53: 526—34. [8.1]
- Kaczmarek L. K., and Babbloyantz A. 1977. Spatio-temporal patterns in epileptic seizures. *Biol. Cybern.* 26: 199—208. [4.6]
- Kaplan J. L. and Yorke J. A. 1979. Chaotic behavior of multidimensional difference equation. In *Functional Difference Equations and Approximations of Fixed Points*, H. O. Peitgen and H. O. Walther, pp. 228—37. New York: Springer-Verlag. [3.4]
- Katz L. N. 1946. *Electrocardiology*. 2d ed. Philadelphia: Lea and Febiger. [9.1]
- Kauffman S. and Wille J. J. (1975). The mitotic oscillator in *Physarum polycephalum*. *J. Theor. Biol.* 55: 47—93. [5.1]
- Kawato M. (1981). Transient and steady phase response curves of limit cycle oscillators. *J. Math. Biol.* 12: 13—30. [6.3]
- Kawato M. and Suzuki R. (1978). Biological oscillators can be stopped. Topological study of a phase response curve. *Biol. Cybern.* 30: 241—48. [6.3]
- Kazarinoff N. D. and Van den Driessche P. (1979). Control of oscillations in hematopoiesis. *Science* 203: 1348—49. [5.2]
- Keener J. P. (1980). Chaotic behavior in piecewise continuous difference equations. *Trans. Am. Math. Soc.* 261: 589—604. [7.3, 8.1]
- (1981). On cardiac arrhythmias: AV conduction block. *J. Math. Biol.* 12: 215—25. [7.3, 8.1]
- (1986). Spiral waves in excitable media. In *Nonlinear Oscillations in Biology and Chemistry*, ed. H. G. Othmer, pp. 115—27. Berlin: Springer-Verlag. [8.3]
- Keener J. P. and Glass L. (1984). Global bifurcations of a periodically forced oscillator. *J. Math. Biol.* 21: 175—90. [2.3, 7.4]
- Keener J. P., Hoppensteadt F. C., Rinzel J. (1981). Integrate and fire models of nerve membranes response to oscillatory inputs. *SIAM J. Appl. Math.* 41: 503—17. [7.3]
- Keller E. F. (1967). A mathematical description of biological clocks. *Currents in Mod. Biol.* 1: 279—84. [7.4]
- Khoo M. C. K., Kronauer R. E., Strohl K. P., Slutsky A. S. (1982). Factors inducing periodic breathing in humans: A general model. *J. Appl. Physiol.* 53: 644—59. [4.5]

- Killman S. A., Cronkite E. P., Robertson J. S., Fliedner T. M., Bond V. P. (1963). Estimation of phases of the life cycle of leukemic cells from labeling in human beings *in vivo* with tritiated thymidine. *Lab. Invest.* 12: 671—84. [4.7]
- Kiloh L. G., McComas A. J., Osselson J. W., Upton A. R. M. (1981). *Clinical Electroencephalography*. London: Butterworths. [1.1]
- King R., Barchas J. D., Huberman B. A. (1984). Chaotic behavior in dopamine neurodynamics. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 81: 1244—47. [4.4]
- King-Smith E. A. and Morley A. (1970). Computer simulation of granulopoiesis: Normal and impaired granulopoiesis. *Blood* 36: 254—62. [9.2]
- Kitney R. I. and Rompelman O., eds. (1980). *The Study of Heart Rate Variability*. Oxford: Clarendon Press [3.3, 9.1]
- Kling V. and Szekely G. (1968). Simulation of rhythmic nervous activities. I: Function of networks with cyclic inhibitions. *Kybernetik* 5: 89—103. [4.4, 5.2]
- Knight B. W. (1972). Dynamics of encoding in a population of neurons. *J. Gen. Physiol.* 59: 734—66. [7.3]
- Knobil E. (1974). On the control of gonadotropin secretion in Rhesus monkey. *Rec. Prog. Horm. Res.* 30: 1—46. [1.1]
- Knowles W. D., Traub R. D., Wong R. K. S., Miles R. (1985). Properties of neural networks — Experimentation and modeling of the epileptic hippocampal slice. *Trends Neuroscience* 8: 73—79. [4.6]
- Knox C. K. (1973). Characteristics of inflation and deflation reflexes during expiration in the cat. *J. Neurophysiol.* 36: 284—95. [6.1]
- Kobayashi M. and Musha T. (1982). $1/f$ fluctuation of heartbeat period. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* BME-29: 456—57. [3.3, 9.1]
- Kopell N. (1986). Coupled oscillators and locomotion by fish. In *Nonlinear Oscillations in Chemistry and Biology*, ed. H. G. Othmer, pp. 160—74. Berlin: Springer-Verlag. [8.1]
- Kopell N. and Ermentrout G. B. (1983). Coupled oscillators in mammalian small intestine. In *Oscillations in Mathematical Biology*, ed. J. P. E. Hodgson, pp. 24—36. Berlin: Springer-Verlag [8.1]
- Kopell N. and Howard L. N. (1973). Plane wave solutions to reaction-diffusion equations. *Studies in Appl. Math.* 52: 291—328. [2.3]
- (1981). Target patterns and spiral solutions to reaction-diffusion equations with more than one space dimension. *Adv. Appl. Math.* 2: 417—49. [8.3]
- Koslow S. H., Mandell A. J., and Schlesinger M. F. (1987). *Perspectives in Biological Dynamics and Theoretical Medicine*. Ann. N.Y. Acad. Sci., vol. 504. [1.1]
- Kostelich E. J. and Swinney H. L. (1987). Practical considerations in estimating dimension from time series data. In *Chaos and Related Nonlinear Phenomena*, I. Procaccia and M. Shapiro. New York: Plenum. [3.4, 4.6]
- Krinskii V. I. (1968). Fibrillation in excitable media. *Systems Theory Research (Prob. Kyb.)* 20: 46—65. [8.2, 8.5]
- Kripke D. F. (1983). Phase advance theories for affective illness. In *Circadian Rhythms in Psychiatry*, ed. T. A. Wehr and F. K. Goodwin, pp. 41—69. Pacific Grove, Calif.: The Boxwood Press. [7.5]
- Kronecker H. (1886). Ueber Störungen der Coordination des Herzkammerschlagens. *Zeitschr. f. Biol.* 34: 529—603. [8.5]
- Kronenberg F., Cote L. J., Linkie D. M., Dyrenfurth I., Downey J. A. (1984). Menopausal hot flashes: Thermoregulatory, cardiovascular, and circulating catecholamine and LH changes. *Maturitas* 6: 31—43. [5.3]
- Lambertsen C. J. (1974). Abnormal types of respiration. In *Handbook of Medical Physiology*, 13th ed., ed. V. Mountcastle, pp. 1522—37. St. Louis: The C. V. Mosby Co. [4.5]
- Langford W. F. (1977). Numerical solution of bifurcation problems for ordinary differential equations. *Numer. Math.* 28: 171—90. [5.2]

- Lasota A. (1977). Ergodic problems in biology. *Astérisque* 50: 239—50. [4.6, 9.2]
- Lasota A. and Mackey M. C. (1980). The extinction of slowly evolving dynamical systems. *J. Math. Biol.* 10: 333—45. [3.2, 9.4]
- (1985). *Probabilistic Properties of Deterministic Systems*. Cambridge: Cambridge University Press. [3.1, 3.2, 3.3, 7.3, A.1, A.2]
- Lasota A., Mackey M. C., Wazewska-Czyzewska M. (1981). Minimizing therapeutically induced anemia. *J. Math. Biol.* 13: 149—58. [9.4]
- Leao A. A. P. (1944). Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* 7: 359—90. [8.5]
- Le Berre M., Ressayre E., Tallet A., Gibbs H. M., Kaplan D. L., Rose M. H. (1987). Conjecture on the dimensions of chaotic attractors of delayed-feedback dynamical systems. *Phys. Rev. A* 35: 4020—2. [4.6]
- Lebrun P. and Atwater I. (1985). Chaotic and irregular bursting of electrical activity in mouse pancreatic β -cells. *Biophys. J.* 48: 529—31. [4.1]
- Lee R. G. and Stein R. B. (1981). Resetting of tremor by mechanical perturbations: A comparison of essential tremor and parkinsonian tremor. *Ann. Neurol.* 10: 523—31. [6.4]
- Levi M. (1981). Qualitative analysis of the periodically forced relaxation oscillations. *Mem. Am. Math. Soc.*, no. 244. [7.2]
- Levinson N. (1949). A second order differential equation with singular solutions. *Annals of Mathematics* 50: 127—53. [7.2]
- Levy M. N., Iano T., Zieske H. (1972). Effects of repetitive bursts of vagal activity on heart rate. *Circ. Res.* 30: 186—95. [7.1]
- Levy M. N., Martin P. J., Edelstein J., Goldberg L. B. (1974a). The AV nodal Wenckebach phenomenon as a possible feedback mechanism. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 16: 601—13. [8.1]
- Levy M. N., Martin P. J., Zieske H., Adler D. (1974b). Role of positive feedback in the atrioventricular nodal Wenckebach phenomenon. *Circ. Res.* 34: 697—710. [8.1]
- Lewis T. (1920). Observations upon flutter and fibrillation, pt. 4: Impure flutter; theory of circus movement. *Heart* 7: 293—345. [8.2, 8.3]
- (1925). *The Mechanism and Graphic Registration of the Heart*. London: Shaw and Sons. [8.2, 8.3]
- Lewis T. and Master A. M. (1925). Observations upon conduction in the mammalian heart. A-V conduction. *Heart* 12: 209—70. [8.1]
- Lewy A. J., Sack R. L., Singer C. M. (1985). Treating phase typed chronobiologic sleep and mood disorders using appropriately timed bright artificial light. *Psychopharmacol. Bull.* 21: 368—72. [7.5, 9.4]
- Li T.-Y. and Yorke J. A. (1975). Period three implies chaos. *Amer. Math. Monthly* 82: 985—92. [2.5]
- Lippold O. C. J. (1970). Oscillation in the stretch reflex arc and the origin of the rhythmical 8—12 c/s component of physiological tremor. *J. Physiol. (Lond.)* 206: 359—82. [4.5]
- Loidl P. and Sachsenmaier W. (1982). Control of mitotic synchrony in *Physarum polycephalum*: Phase shifting by fusion of heterophasic plasmodia contradicts a limit cycle oscillator model. *Eur. J. Cell Biol.* 28: 175—79 [5.1]
- Longobardo G. S., Charniack N. S., Fishman A. P. (1966). Cheyne-Stokes breathing produced by a model of the human respiratory system. *J. Appl. Physiol.* 21: 1839—46. [4.5]
- Longtin A. and Milton J. G. (1988). Complex oscillations in the human pupil light reflex with mixed and delayed feedback. *Math. Biosci.* [4.4]
- Lorenz E. N. (1963). Deterministic nonperiodic flow. *J. Atmos. Sci.* 20: 282—93. [2.5, A.1]
- Lown B. (1979). Sudden cardiac death. The major challenge confronting contemporary cardiology. *Am. J. Cardiol.* 43: 313—28. [8.5]
- Lund J. E., Padgett G. A., Oh R. L. (1967). Cyclic neutropenia in grey collie dogs. *Blood* 29: 452—61. [9.3]

- Lund J. P. and Dellow P. G. (1973). Rhythmical masticatory activity of hypoglossal motoneurons responding to an oral stimulus. *Exp. Neurol.* 40: 243—46. [5.3]
- Lund J. P., Rossignol S., Murakami T. (1981). Interactions between the jaw opening reflex and mastication. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 59: 683—90. [6.4]
- McAllister R. E., Noble D., Tsien R. W. (1975). Reconstruction of the electrical activity of cardiac Purkinje fibers. *J. Physiol. (Lond.)* 251: 1—59. [2.1, 4.1]
- McClellan A. D. and Grillner S. (1984). Activation of «ictive swimming» by electrical microstimulation of brainstem locomotor regions in an *in vitro* preparation of the lamprey central nervous system. *Brain Res.* 300: 357—61. [5.2]
- Mackay R. S. and Tresser C. (1986). Transition to topological chaos for circle maps. *Physica* 19D: 206—37. [A.2]
- Mackey M. C. (1978). A unified hypothesis for the origin of aplastic anemia and periodic hematopoiesis. *Blood* 51: 941—56. [9.4, A.1]
- (1979a). Dynamic haematological disorders of stem cell origin. In *Biophysical and Biochemical Information Transfer in Recognition*, ed. J. Vassilova-Popova and E. V. Jensen, pp. 373—409. New York: Plenum. [4.6, A.1]
- (1979b). Periodic auto-immune hemolytic anemia: An induced dynamical disease. *Bull. Math. Biol.* 41: 829—34. [4.5, A.1]
- (1985). Deterministic cell cycle models with transition probability like properties. In *Temporal Order*, ed. L. Rensing and N. I. Jaeger, pp. 315—20. Berlin: Springer-Verlag. [3.2]
- Mackey M. C. and Dörmer P. (1981). Enigmatic hemopoiesis. In *Biomathematics and Cell Kinetics*, ed. M. Rotenberg, pp. 87—103. Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press. [9.4]
- (1982). Continuous maturation of proliferating erythroid precursors. *Cell Tissue Kinet.* 15: 381—92. [9.4]
- Mackey M. C. and Glass L. (1977). Oscillatin and Chaos in physiological control systems. *Science* 197: 287—89. [1.2, 4.5, 4.6, 9.1, A.1]
- Mackey M. C. and an der Heiden U. (1982). Dynamical diseases and bifurcations: Understanding functional disorders in physiological systems. *Funkt. Biol. Med.* 1: 156—64. [9.1]
- (1984). The dynamics of recurrent inhibition. *J. Math. Biol.* 19: 211—25. [4.6, A.1]
- Mackey M. C. and Milton J. G. (1987). Dynamical diseases. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 504: 16—32. [9.1]
- Mackey M. C., Santavy M., Seleпова P. (1986). A mitotic oscillator model for the cell cycle with a strange attractor. in *Nonlinear Oscillations in Biology and Chemistry*, ed. H. G. Othmer, pp. 34—45. Berlin: Springer-Verlag. [3.2]
- Madore B. F. and Freedman W. L. (1983). Computer simulations of the Belousov-Zhabotinsky reaction. *Science* 222: 615—16. [8.3]
- Mandelbrot B. B. (1977). *Fractals: Form, Chance and Dimension*. San Francisco: W. H. Freeman. [3.4, 8.1]
- (1982). *The Fractal Geometry of Nature*. San Francisco: W. H. Freeman. [3.4, 8.1]
- Marik J. and Hulka J. (1978). Luteinized unruptured follicle syndrome: A subtle cause of infertility. *Fertil. Steril.* 29: 270—74. [5.1]
- Marriott H. J. L. and Conover M. H. (1983). *Advanced Concepts in Cardiac Arrhythmias*. St. Louis: C. V. Mosby. [8.1, 8.2, 9.1]
- Marsden J. E. and Mc. Cracken M. (1976). *The Hopf Bifurcation and Its Applications*. New York: Springer-Verlag. [5.2, 5.3, A.1]
- Martiel J. L. and Goldbeter A. (1985). Autonomous chaotic behavior of the slime mold *Dictyostelium discoideum* predicted by a model for cyclic AMP signalling. *Nature* 313: 590—92. [4.1]

- Martins-Ferreira H., de Oliveira Castro G., Struchiner C. J., and Rodrigues P. S. (1974). Circling spreading depression in isolated chick retina. *J. Neurophysiol.* 37: 773—84. [8.5]
- Mates J. W. B. and Horowitz J. M. (1976). Instability in a hippocampal neural network. *Comp. Prog. Biomed.* 6: 74—84. [8.5]
- May R. M. (1973). *Stability and Complexity in Model Ecosystems*. Princeton: Princeton University Press. [A.1]
- (1976). Simple mathematical models with very complicated dynamics. *Nature* 261: 459—67. [2.5]
- (1980). Nonlinear phenomena in ecology and epidemiology. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 357: 267—81. [4.6, A.3]
- May R. M. and Oster G. F. (1976). Bifurcations and dynamic complexity in simple ecological models. *Amer. Natur.* 110: 573—99. [2.5]
- (1980). Period doubling and the onset of turbulence: An analytic estimate of the Feigenbaum ratio. *Phys. Lett.* 78A: 1—3. [2.5]
- Mayer A. G. (1908). Rhythmical pulsation in scyphomedusae. *Papers of the Tortugas Lab of the Carnegie Inst. of Wash.* 6: 25—54. [8.2]
- Mayer-Kress G., ed. (1986). *Dimensions and Entropies in Chaotic Systems: Quantification of Complex Dynamics*. Berlin: Springer-Verlag. [3.3, 3.4]
- Merton P. A., Morton H. B., Rashbass C. (1967). Visual feedback in hand tremor. *Nature* 216: 583—84. [4.5]
- Metropolis N., Stein M. L., Stein P. R. (1973). On finite limit sets for transformations on the unit interval. *J. Comb. Theory* 15: 25—44. [2.5]
- Mikhailov A. S. and Krinskii V. I. (1983). Rotating spiral waves in excitable media: The analytic results. *Physica* 9D: 346—71. [8.3]
- Milhorn H. T. (1966). *The Application of Control Theory to Physiological Systems*. Philadelphia: W. B. Saunders. [4.5, 9.2]
- Milhorn D. E., Eldridge F. L., Kiley J. P., Waldrop T. G. (1984). Prolonged inhibition of respiration following acute hypoxia in glomectomized cats. *Respir. Physiol.* 57: 331—40. [5.2]
- Mines G. R. (1913). On dynamic equilibrium in the heart. *J. Physiol. (Lond.)* 46: 349—82. [8.1, 8.2, 8.3]
- (1914). On circulating excitation on heart muscles and their possible relation to tachycardia and fibrillation. *Trans. R. Soc. Can.* 4: 43—53. [8.2, 8.3, 8.5]
- Miura R. M. and Plant R. E. (1981). Rotating waves in models of excitable media. In *Differential Equations and Applications in Ecology, Epidemics and Population Problems*, ed. S.N. Busenberg and K.L. Cooke, pp. 247—57. New York: Academic Press. [8.3]
- Mobitz W. (1924). Über die unvollständige Störung der Erregungsüberleitung zwischen Vorhof und Kammer des menschlichen Herzens. *Zeit. f. d. ges. Exp. Med.* 41: 180—237. [8.1, 9.2]
- Moe G. K. and Abildskov J. A. (1959). Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am. Heart J.* 58: 59—70. [8.5]
- Moe G. K., Rheinboldt W. C., and Abildskov, J. A. (1964). A computer model of atrial fibrillation. *Am. Heart J.* 67: 200—20. [8.3, 8.5]
- Moe G. K., Jalife J., Mueller W. J., Moe B. (1977). A mathematical model of parasystole and its application to clinical arrhythmias. *Circulation* 56: 968—79. [6.4, 7.4, 7.5]
- Molnar G. D., Taylor W. F., Langworthy A. L. (1972). Plasma immunoreactive insulin patterns in insulin-treated diabetics. *Mayo Clin. Proc.* 47: 709—19. [1.1]
- Moore-Ede M. C. and Czeisler C. A. eds. (1984). *Mathematical Models of the Circadian Sleep-Wake Cycle*. New York: Raven Press. [7.5]
- Müller S. L., Plessner T., Hess B. (1985). The structure of the core of the spiral wave in the Belousov-Zhabotinskii reaction. *Science* 230: 661—63. [8.3]
- Murray J. D. (1988). *Mathematical Biology*. Berlin: Springer-Verlag. [A.1, A.2]

- Nagumo J., Suzuki R., Sato S. (1963). *Electrochemical Active Network*. Notes of professional group on nonlinear theory of IECE (Japan). [8.3]
- Nau G. J., Aldariz A. E., Acunzo R. S., Halpern M. S., Davidenko J. M., Elizari M. V., Rosenbaum M. B. (1982). Modulation of parasystolic activity by nonparasystolic beats. *Circulation* 66: 462—69. [6.4]
- Nicolic G., Bishop R. L., Singh J. B. (1982). Sudden death recorded during Holter monitoring. *Circulation* 66: 218—25. [8.5, 9.1]
- Noble D. (1983). Ionic mechanisms of rhythmic firing. *Symp. Soc. Exp. Biol.* 37: 1—28. [2.1, 4.1]
- (1984). The surprising heart. A review of recent progress in cardiac electrophysiology. *J. Physiol. (Lond.)* 353: 1—50 [2.1, 4.1]
- Nolasco J. B. and Dahlen R. W. (1968). A graphic method for the study of alternation in cardiac action potentials. *J. Appl. Physiol.* 25: 191—96. [8.1]
- Ogawa M., Fried J., Sakai Y., Strife A., Clarkson B. D. (1970). Studies of cellular proliferation in human leukemia. VI: The proliferative activity, generation time, and emergence time of neutrophilic granulocytes in chronic granulocytic leukemia. *Cancer* 25: 1031—49. [4.6]
- Olsen L. F. and Degn H. (1985). Chaos in biological systems. *Quart. Rev. Biophys.* 18: 165—225. [1.1]
- Ostlund S., Rand J., Sethna D., Siggia E. (1983). Universal properties of the transition from quasi-periodicity to chaos in dissipative systems. *Physica* 8D: 303—42. [A.2]
- Othmer H. G., ed. (1986). *Nonlinear Oscillations in Biology and Chemistry. Lecture notes in Biomathematics*, vol. 66 Berlin: Springer-Verlag. [1.1]
- Pack A. I. and Millman R. P. (1986). Changes in control of ventilation, awake and asleep in the elderly. *J. Am. Soc. Ger.* 34: 533—44. [4.5]
- Patton R. J. and Linkens D. A. (1978). Hodgkin-Huxley type electronic modelling of gastrointestinal electrical activity. *Med. and Biol. Eng. and Computing* 16: 195—202. [8.1]
- Pavlidis T. (1973). *Biological Oscillators: Their Mathematical Analysis*. New York: Academic Press. [1.2, 6.3, 7.1, 7.4]
- Paydarfar D. and Eldridge F. L. (1987). Phase resetting and dysrhythmic responses of the respiratory oscillator. *Am. J. Physiol.* 252 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 21): R55—62. [5.4, 6.4]
- Paydarfar D., Eldridge F. L., Kiley J. P. (1986). Resetting of the mammalian respiratory rhythm: Existence of a phase singularity. *Am. J. Physiol.* 250 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 19): R721—27. [5.4, 6.3]
- Peitgen H.-O. and Richter P. H. (1986). *The Beauty of Fractals*. Berlin: Springer-Verlag. [3.4]
- Perez J. F. and Glass L. (1982). Bistability, period doubling bifurcations and chaos in a periodically forced oscillator. *Phys. Lett.* 90A: 441—43. [A.2]
- Perez J. F., Malta C. P., Coutinho F.A.B. (1978). Quantitative analysis of oscillations in isolated populations of flies. *J. Theor. Biol.* 71: 505—14. [4.6]
- Perkel D. H. and Mulloney B. (1974). Motor production in reciprocally inhibiting neurons exhibiting post-inhibitory rebound. *Science* 185: 181—83. [4.3]
- Perkel D. H., Schulman J. H., Bullock T. H., Moore G. P., Segundo J. P. (1964). Pacemaker neurons: Effects of regularly spaced synaptic input. *Science* 145: 61—63. [7.1, 7.4]
- Peters H. (1980). Comportement chaotique d'une equation differentielle retardée. *C.R. Acad. Sci. Paris* 290A: 1119—22. [4.6]
- Petersen I. and Stener I. (1970). An electromyographical study of the striated urethral sphincter, the striated anal sphincter, and the levator ani muscle during ejaculation. *Electromyography* 10: 23—44. [5.3]
- Petrillo G. A. and Glass L. (1984). A theory for phase locking respiration in cats to a mechanical ventilator. *Am. J. Physiol.* 246 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 15): R311—20. [4.4, 5.2, 6.2, 7.1, 7.3]

- Petrillo G. A., Glass L., Trippenbach T. (1983). Phase locking of the respiratory rhythm in cats to a mechanical ventilator. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 61: 599—607. [7.1]
- Pham Dinh T., Demongeot J., Baconnier P., Benchetri G. (1983). Simulation of a biological oscillator: The respiratory system. *J. Theor. Biol.* 103: 113—32. [6.2]
- Pinsker H. M. (1977). Aplysia bursting neurons as endogenous oscillators. II: Synchronization and entrainment by pulsed inhibitory synaptic input. *J. Neurophysiol.* 40: 544—52. [7.1, 7.4]
- Pittendrigh C. S. (1965). On the mechanism of entrainment of a circadian rhythm by light cycles. In *Circadian Clocks*, ed. J. Aschoff, pp. 277—97. Amsterdam: North Holland. [7.1, 7.4]
- Plant R. E. (1982). The analysis of models for excitable membranes: An introduction. *Lectures on Mathematics in the Life Sciences* 15: 27—54. [5.2, 5.3]
- Poincaré H. (1881). Memoire sur les courbes définies par une équation différentielle. *J. de Math*, 3d ser., 7: 375—422. [2.3]
- (1882). Mémoire sur les courbes définies par une équation différentielle. *J. de Math*, 3d ser., 8: 251—96. [2.3]
- (1885). Sur les courbes définies par les équations différentielles. *J. Math. Pures et Appliq*, 4th ser., 1: 167—244. [2.3, 7.2]
- (1954). *Oeuvres* I. Paris: Gauthier-Villiar. [2.3, 7.2]
- Polosa C. (1984). Rhythms in the activity of the autonomic nervous system: Their role in the generation of systemic arterial pressure waves. In *Mechanisms of Blood Pressure Waves*, K. Miyakawa, H. P. Koepchen, and C. Polosa, pp. 27—41. Tokyo: Japan Scientific Societies Press. [1.1]
- Prosser C. L., Smith C. E., Melton C. E. (1955). Conduction of action potentials in the ureter of the rat. *Am. J. Physiol.* 181: 651—60. [8.1]
- Publicover N. G. and Sanders K. M. (1986). Effects of frequency on the wave form of propagated slow waves in canine gastric antral muscle. *J. Physiol.* 371: 179—89. [8.1]
- Quesenberry P. and Levitt L. (1979). Hematopoietic stem cells. *New Eng. J. Med.* 301: 755—60, 819—23. [4.6]
- Rand R. H., Cohen A. H., Holmes P. J. (1988). Systems of coupled oscillators as models of CPGs. In *Neural Control of Rhythmic Movements in Vertebrates*, ed. A. H. Cohen, S. Rossignol, and S. Crillner, pp. 333—67. New York: Wiley. [8.1]
- Rapp P. E. and Berridge M. J. (1977). Oscillations in calcium-cyclic AMP control loops form the basis of pacemaker activity and other high frequency biological rhythms. *J. Theor. Biol.* 66: 497—525. [5.1]
- Rapp P. E., Zimmerman I. D., Albano A. M., de Guzman G. C., Greenbaum M. N., Bashore T. R. (1986). Experimental studies of chaotic neural behavior: Cellular activity and electroencephalographic signals. In *Nonlinear Oscillations in Biology and Chemistry*, ed. H. G. Othmer, pp. 175—205. Berlin: Springer-Verlag. [3.3, 3.4]
- Reid J. V. O. (1969). The cardiac pacemaker: Effects of regularly spaced nervous input. *Am. Heart J.* 78: 58—64. [7.1]
- Reimann H. A. (1963). *Periodic Diseases*. Philadelphia: F. A. Davis. [9.1]
- (1974). Clinical importance of biorhythms longer than the circadian. In *Chronobiology*, ed. L. E. Schering, F. Halberg, and J. E. Pauly, pp. 304—305. Tokyo: Igaku Shoin. [9.1]
- Remmers J. E. (1976). Analysis of ventilatory response. *Chest* 70: Suppl. 1. 134—37. [6.2]
- Rensing L., an der Heiden U., Mackey M. C., eds. (1987). *Temporal Disorder in Human Oscillatory Systems*. Berlin: Springer-Verlag. [1.1, 9.1]
- Rescigno A., Stein R. B., Purple R. L., Popelle R. E. (1970). A neuronal model for the discharge patterns produced by cyclic inputs. *Bull. Math. Biophys.* 32: 337—53. [7.3]

- Reshodko L. V. and Bures J. (1975). Computer simulation of reverberating spreading depression in a network of cell automata. *Biol. Cyb.* 18: 181—89. [8.3]
- Reynolds S. R. M. (1965). *Physiology of the Uterus*. New York: Hafner. [5.2]
- Richter C. P. (1965). *Biological Clocks in Medicine and Psychiatry*. Springfield; I 11.: C.C Thomas. [9.1]
- Richter D. W. and Ballantyne D. (1983). A three phase theory about the basic respiratory pattern generator. In *Central Neurone Environment*, ed. M. E. Schlafke, H. P. Koechen, and W. R. See, pp. 165—74. Berlin: Springer-Verlag. [4.4]
- Rinzel J. (1980). Impulse propagation in excitable systems. In *Dynamics and Modelling of Reactive Systems*, ed. W. E. Stewart, W. H. Ray, and C. C. Conley, pp. 259—91. New York: Academic Press. [8.1]
- . (1981). Models in neurobiology. In *Lectures in Applied Mathematics*, vol. 19: *Mathematical Aspects of Physiology*, pp. 281—97. Providence: American Mathematical Society. [8.1]
- Rinzel J., and Maginu K. (1984). Kinematic analysis of wave pattern formation in excitable media. In *Non-Equilibrium Dynamics in Chemical Systems*, ed. C. Vidal and A. Pacault, pp. 107-13. Berlin: Springer-Verlag. [8.1]
- Rinzel J., and Miller R. N. (1980). Numerical solutions of stable and unstable periodic solutions to the Hodgkin-Huxley equations. *Math. Biosci.* 49: 27—59. [5.3, 8.1]
- Ritzenberg A. L., Smith J. M., Grumbach M. P., Cohen R. J. (1984). Precursor to fibrillation in cardiac computer model. In *Computers in Cardiology*, 171—74. Long Beach, Calif.: IEEE Computer Society. [8.5]
- Robinson G. C. (1913). The influence of the vagus nerves on the faradized auricles in the dog's heart. *J. Exp. Med.* 17: 429—43. [8.5]
- Rodieck R. W., Kiang N. Y.-S., Gerstein G. (1962). Some quantitative methods for the study of spontaneous activity of single neurons. *Biophys. J.* 2: 351—68. [3.1]
- Rohlicek C. V. and Polosa C. (1983). Mediation of pressor responses to cerebral ischemia by superficial ventral medullary areas. *Am. J. Physiol.* 245 (*Heart Circ. Physiol.* 14): H962—68. [5.2]
- Rössler O. E. (1979). Continuous chaos — four prototype equations. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 316: 376—92. [A.1]
- Ruelle D. and Takens F. (1971). On the nature of turbulence. *Commun. Math. Phys.* 20: 167—92; 23: 343—44. [3.4]
- Sagawa K., Carrier O., Guyton A. C. (1962). Elicitation of theoretically predicted feedback oscillation in arterial pressure. *Am. J. Physiol.* 203: 141—46. [4.5]
- Sakmann B., Noma A., Trautwein W. (1983). Acetylcholine activation of single muscarinic K^+ channels in isolated pacemaker cells of the mammalian heart. *Nature* 303: 250—53. [1.1, 3.1]
- Salmoiraghi G. C. and Burns B. D. (1960). Notes on mechanism of rhythmic respiration. *J. Neurophysiol.* 23: 14—26. [4.3]
- Sarna S. K. (1985). Cyclic motor activity: Migrating motor complex. *Gastroenterology* 89: 894—913. [8.1]
- Sarna S. K., Daniel E. E., Kingma Y. J. (1971). Simulation of slow wave electrical activity of small intestine. *Amer. J. Physiol.* 221: 161—75. [8.1]
- Satterlie R. A. (1985). Reciprocal inhibition and postinhibitory rebound produce reverberation in a locomotor pattern generator. *Science* 229: 402—404. [4.3]
- Saupe D. (1982). Beschleunigte PL-Kontinuitätsmethoden und periodische Lösungen parameterisierter Differentialgleichungen mit Zeitverzögerung. Doctoral dissertation, University of Bremen, FRG. [4.6]

- Schell M., Fraser S., Kapral R. (1983). Subharmonic bifurcation in the sine map: An infinite hierarchy of cusp bistabilities. *Phys. Rev. A* 28: 373—78
- Schulman H., Duvivier R., Blattner P. (1983). The uterine contractility index. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 145: 1049—58. [5.2]
- Schuster H. G. (1984). *Deterministic Chaos*. Weinheim, FRG: Physik-Verlag. [A.1, A.2]
- Scott S. W. (1979). Stimulation simulations of young yet cultured beating hearts. Ph. D. dissertation, SUNY at Buffalo. [2.3, 7.1, 7.4]
- Segel L. A. (1984). *Modelling Dynamic Phenomena in Molecular and Cellular Biology*. Cambridge: Cambridge University Press. [A.1, A.2]
- Segundo J. P. and Kohn A. F. (1981). A model of excitatory synaptic interactions between pacemakers: Its reality, its generality and principles involved. *Biol. Cybern.* 40: 113—26. [7.4]
- Selfridge O. (1948). Studies on flutter and fibrillation. V: Some notes on the theory of flutter. *Arch. Inst. Cardiol. Mex.* 18: 177—87. [8.3]
- Selverston A. I., Miller J. P., Wadeuhl M. (1983). Cooperative mechanisms for the production of rhythmic movements. In *Neural Origin of Rhythmic Movements*, ed. A. Roberts and B. Roberts, pp. 55—87. Soc. Exp. Biol. Symposium 37. [4.3]
- Shibata M., and Bures J. (1972). Reverberation of cortical spreading depression along closed-loop pathways in rat cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* 35: 381—88. [8.5]
- Shimkin M. B., Mettler S. R., Bierman H. R. (1950). Myelocytic leukemia: An analysis of incidence, distribution and fatality, 1910—1948. *Ann. Intern. Med.* 35: 194—212. [9.4]
- Shrier A., Dubarsky H., Rosengarten M., Guevara M. R., Nattel S., Glass L. (1987). Prediction of atrioventricular conduction rhythms in humans using the atrioventricular nodal recovery curve. *Circulation*. 76: 1196—1205. [8.1]
- Shymko R. M. and Glass L. (1974). Spatial switching in chemical reactions with heterogeneous catalysis. *J. Chem. Phys.* 60: 835—41. [A.1]
- Siegel G., Ebeling B. J., Hofer H. W., Nolte J., Roedel H., Klubendorf D. (1984). Vascular smooth muscle rhythmicity. In *Mechanisms of Blood Pressure Waves*, ed. K. Miyakawa, H. P. Koepchen, and C. Polosa, pp. 319—40. Tokyo: Japan Scientific Societies Press. [1.1]
- Smale S. (1967). Differentiable dynamical systems. *Bull. Am. Math. Soc.* 73: 748—817. [3.3]
- Smith J. A. and Martin L. (1973). Do cells cycle? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 70: 1263—67. [3.2]
- Smith J. M. and Cohen R. J. (1984). Simple finite-element models account for wide range of cardiac dysrhythmias. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 81: 233—37. [8.3, 8.5]
- Stark L. W. (1968). *Neurological Control Systems: Studies in Bioengineering*. New York: Plenum. [4.5, 9.2]
- (1984). The pupil as a paradigm for neurological control systems. *IEEE Trans. on Biomed. Eng.* (BME-31): 919—24. [4.5]
- Stein P. S. G. (1977). Application of the mathematics of coupled oscillator systems to the analysis of the neural control of locomotion. *Federation Proc.* 36: 2056—59. [7.5]
- Stein R. B., Lee R. G., Nichols T. R. (1978). Modifications of ongoing tremors and locomotion by sensory feedback. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* (Suppl.) 34: 511—19. [6.4]
- Strogatz S. H. (1986). *The Mathematical Structure of the Human Sleep-Wake Cycle. Lecture Notes in Biomathematics*, vol. 69. Berlin: Springer-Verlag. [7.3]
- Swinney H. L. (1983). Observations of order and chaos in nonlinear dynamics. *Physica* 7D: 3—15. [3.3]
- Szekely G. (1965). Logical network for controlling limb movements in Urodela. *Acta Physiol. Hung* 27: 285—89. [4.4, 5.2]

- Thom R. (1970). Topological models in biology. In *Towards a Theoretical Biology. 3: Drafts*, ed. C. H. Waddington, pp. 89—116. Chicago: Aldine. [2.4]
- Thomas R., ed. (1979). *Kinetic Logic: A Boolean Approach to the Analysis of Complex Regulatory Systems. Lecture Notes in Biomathematics*, vol. 29. Berlin: Springer-Verlag. [4.4]
- Thompson J. M. T. and Stewart M. B. (1986). *Nonlinear Dynamics and Chaos*. Chichester, U.K.: Wiley. [A.1, A.2]
- Traub R. D. and Wong R. K. S. (1981). Penicillin induced epileptiform activity in the hippocampal slice: A model of synchronization of CA₃ pyramidal cell bursting. *Neuroscience* 6: 223—30. [4.6]
- Tulandi T. (1985). Update in ovulation induction. *Contemp. Ob/Gyn.* 2: 1—7. [5.4]
- Turek F. and Losee-Olson S. (1986). A benzodiazepine used in the treatment of insomnia phase-shifts the mammalian circadian clock. *Nature* 321: 167—68. [7.5, 9.4]
- Tyson J. J. and Sachsenmaier W. (1978). Is nuclear division in *Physarum* controlled by a continuous limit cycle oscillator? *J. Theor. Biol.* 73: 723—37. [5.1, 6.2]
- Van der Kloot W., Kita H., Cohen I. (1975). The timing and appearance of miniature end-plate potential. *Prog. Neurobiol.* 4: 269—326. [3.1]
- van der Pol B. (1926). On relaxation oscillations. *Phil. Mag.* 2: 978—92. [7.2]
- van der Pol B. and van der Mark J. (1928). The heartbeat considered as a relaxation oscillation and an electrical model of the heart. *Phil. Mag.* 6: 763—75. [7.2, 9.2]
- Van der Tweel L. H., Meijler F. L., Van Capelle F. J. L. (1973). Synchronization of the heart. *J. Appl. Physiol.* 34: 283—87. [7.1]
- Van Meerwijk W. P. M., de Bruin G., Van Ginneken A. C. G., Van Hartevelt J., Jongsma H. J., Kruyt E. W., Scott S. S., Ypey D. L. (1984). Phase resetting properties of cardiac pacemaker cells. *J. Gen. Physiol.* 83: 613—29. [2.3, 6.3]
- Vibert J.-F., Caille D., Segundo J. P. (1981). Respiratory oscillator entrainment by periodic vagal afferents. *Biol. Cybern.* 41: 119—30. [7.1]
- Waggener T. B., Brusil P. L., Kronauer R. E. (1984). Strength and cycle time of high altitude ventilatory patterns in unacclimatized humans. *J. Appl. Physiol.* 56: 576—81. [4.5]
- Wallace A. G., Sealy W. C., Gallagher J. J., Svenson R. H., Strauss H. C., Kasell J. (1974). Surgical correction of anomalous left ventricular pre-excitation: Wolff-Parkinson-White (type A). *Circulation* 49: 206—13. [8.2]
- Walther H. O. (1985). Dynamics of feedback systems with time lag. In *Temporal Order*, ed. L. Rensing and N. I. Jaeger, pp. 281—90. Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo: Springer-Verlag. [4.6]
- Wazewska-Czyzewska M. (1984). *Erythrokinetics*. Foreign Scientific Publications, National Center for Scientific, Technical and Economic Information [4.6, 9.4]
- Wazewska-Czyzewska M. and Lasota A. (1976). Matematyczne problemy dynamiki układu krwink czerwonych. *Roczniki Polskiego Towarzystwa Matematycznego*, 3d ser., *Matematyka Stosowana* VI: 23—39. [4.6]
- Wehr T. A. and Goodwin F. K., eds. (1983). *Circadian rhythms in Psychiatry*. Pacific Grove, Calif.: The Boxwood Press. [7.5, 9.4]
- Weisbrodt N. W. (1981). Motility of the small intestine. In *Gastrointestinal Physiology*, ed. L. R. Johnson, pp. 30—37. St. Louis: C. V. Mosby. [1.1]
- Weiss R. M., Wagner M. L., Hoffman B. F. (1968). Wenckebach periods of the ureter: A further note on the ubiquity of the Wenckebach phenomenon. *Invest. Urol.* 5: 462—67. [8.1]
- Weitzman E. D. (1981). Disorders of sleep and sleep-wake cycle. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 9th ed., Update 1, pp. 245—63. New York: Me Graw-Hill. [7.5]

- Welsh B., Gomata J., Burgess A. E. (1983). Three-dimensional chemical waves in the Belousov-Zhabotinsky reaction. *Nature* 304: 611—14. [8.4]
- Wenckebach K. F. (1904). *Arrhythmia of the Heart: A Physiological and Clinical Study*. Edinburgh, U.K.: Green. [8.1]
- West B. J. and Goldberger A. L. (1987). Physiology in fractal dimensions. *Amer. Sci.* 75: 354—65. [3.4, 9.1]
- Wever R. A. (1979). *The Circadian Systems of Man: Results of Experiments under Temporal Isolation*. New York: Springer-Verlag. [7.5]
- Wiener N. and Rosenblueth A. (1946). The mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network of connected excitable elements, specifically in cardiac muscle. *Arch. Inst. Cardiol. Mex.* 16: 205—65. [8.2, 8.3, 9.2]
- Wiggers C. J. (1940). The mechanism and nature of ventricular fibrillation. *Am. Heart. J.* 20: 399—412. [8.5]
- Wiggers C. J. and Wégria R. (1940). Ventricular fibrillation due to single, localized induction and condenser shocks applied during the vulnerable phase of ventricular systole. *Am J. Physiol.* 128: 500—505. [8.5]
- Winfree A. T. (1972). Spiral waves of chemical activity. *Science* 175: 634—36. [1.4]
- . (1973a). Scroll-shaped waves of chemical activity in three dimensions. *Science* 181: 927—39. [8.4]
- . (1973b). Time and timelessness of biological clocks. In *Temporal Aspects of Therapeutics*, ed. J. Urquardt and F. E. Yates, pp. 35—57. New York: Plenum. [5.4]
- . (1974). Rotating solutions to reaction/diffusion equations. *SIAM-AMS Proceedings* 8, 13—31, ed. D. Cohen. Providence, R.I.: American Mathematical Society. [8.3]
- . (1975). Resetting biological Clocks. *Physics Today* 24: 34—39. [2.3, 6.3]
- . (1977). Phase control of neural pacemakers. *Science* 197: 761—63. [5.4, 6.3]
- . (1980). *The Geometry of Biological Time*. New York: Springer-Verlag. [2.3, 6.1, 6.3, 7.3, 7.5, 8.2]
- . (1983a). Impact of a circadian clock on the timing of human sleep. *Am. J. Physiol.* 245 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 14): R497—504. [7.3, 7.5]
- . (1983b). Sudden cardiac death: A problem in topology. *Sci. Am.* 248 (5): 144—60. [6.5, 8.5]
- . (1984). Exploratory data analysis: Published records of uncued human sleep-waking cycles. In *Mathematical Modelling of Circadian Systems*, ed. M. Moore-Ede and C. A. Czeisler. New York: Raven Press. [7.3, 7.5]
- . (1985). Organizing centers for chemical waves in two and three dimensions. In *Oscillations and Traveling Waves in Chemical Systems*, ed. R. J. Field and M. Burger, pp. 441—72. New York: Wiley. [8.5]
- . (1986). Benzodiazepines set the clock. *Nature* 321: 114—15. [9.4]
- . (1987a). *The timing of Biological Clocks*. New York: W. H. Freeman. [6.1, 6.3]
- . (1987b). *When time breaks down: The Three-Dimensional Dynamics of Electrochemical Waves and Cardiac Arrhythmias*. Princeton: Princeton University Press. [6.1, 6.3, 6.5, 8.2, 8.4, 8.5]
- Winfree A. T. and Strogatz S. H. (1983a). Singular filaments organize chemical waves in three dimensions. I: Geometrically simple waves. *Physica* 8D: 35—49. [8.4]
- . (1983b). Singular filaments organize chemical waves in three dimensions. II. Twisted waves. *Physica* 9D: 65—80. [8.4]
- . (1983c). Singular filaments organize chemical waves in three dimensions. III. Knotted waves. *Physica* 9D: 333—45. [8.4]
- . (1984a). Singular filaments organize chemical waves in three dimensions. IV: Wave taxonomy. *Physica* 13D: 221—33. [8.4]

- (1984b). Organizing centers for three-dimensional chemical waves. *Nature* 311: 611—15. [8.4]
- Wingate D. L. (1983). The small intestine. In *A Guide to Gastrointestinal Motility*, ed. J. Christensen and D. L. Wingate, pp. 128—568. Bristol, U.K.: Wright. [1.1]
- Wintrobe M. M. (1976). *Clinical Hematology*. Philadelphia: Lea & Febiger. [3.2, 4.9, 9.4]
- Wirz-Justice A. (1983). Anti-depressant drugs: Effects on the circadian system. In *Circadian Rhythms in Psychiatry*, ed. T. A. Wehr and F. K. Goodwin, pp. 235—64. Pacific Grove, Calif.: The Boxwood Press. [7.5]
- Wit A. L. and Cranefield P. F. (1976). Triggered activity in cardiac muscle fibers of the simian mitral valve. *Circ. Res.* 38: 85—98. [5.4]
- Wolf A., Swift J. B., Swinney H. L., Vastano J. A. (1985). Determining Lyapunov numbers from a time series. *Physica* 16D: 285—317. [3.4, 4.6]
- Yamashiro S. M., Hwang W., Sadlock D., Grodins F. S. (1985). Breathing pattern regulation near apnea in anesthetized dogs. (Abstract). *Federation Proceedings* 44: 1581. [5.2]
- You C. H., Chey W. Y., Lee K. Y., Menguy R., Bortoff A. (1981). Gastric and small intestinal myoelectric dysrhythmia associated with chronic intractable nausea and vomiting. *Ann. Int. Med.* 95: 449—51. [8.5]
- Ypey D. L., Van Meerwijk W. P. M., DeHaan R. L. (1982). Synchronization of cardiac pacemaker cells by electrical coupling. In *Cardiac Rate and Rhythm*, ed. L. N. Bouman and H. J. Jongsma, pp. 363—95. The Hague: Martinus Nijhoff. [7.1, 7.4]
- Zaslavsky G. M. (1978). The simplest case of a strange attractor. *Phys. Lett.* 69A: 145—47. [7.4]
- Zipes D. P. (1979). Second-degree atrioventricular block. *Circulation* 60: 465—72. [8.1]
- Zipes D. P. and Jalife J., eds. (1985). *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. Orlando: Grune and Stratton. [1.1, 8.1, 8.5]

Оглавление

От редактора перевода	5
Предисловие	7
Источники и благодарности	9
Глава 1. Введение: Ритмы жизни	13
1.1. Математические понятия	13
1.2. Математические модели биологических осцилляторов	18
1.3. Возмущение физиологических ритмов	21
1.4. Пространственные колебания	25
1.5. Динамические болезни	26
Примечания и литература, глава 1	27
Глава 2. Стационарные состояния, колебания и хаос в физиологических системах	30
2.1. Переменные, уравнения и качественный анализ	30
2.2. Стационарные состояния	32
2.3. Предельные циклы и фазовая плоскость	33
2.4. Локальная устойчивость, бифуркации и структурная устойчивость	36
2.5. Бифуркации и хаос в разностных уравнениях	37
2.6. Заключение	44
Примечания и литература, глава 2	44
Глава 3. Шум и хаос	46
3.1. Пуассоновские процессы и случайные блуждания	46
3.2. Шум или хаос?	51
3.3. Выявление хаоса	58
3.4. Странные аттракторы, размерность и числа Ляпунова	60
3.5. Заключение	65
Примечания и литература, глава 3	65
Глава 4. Математические модели биологических колебаний	68
4.1. Пейсмекерные колебания	68
4.2. Генераторы центрального типа	74
4.3. Взаимное ингибирование	75
4.4. Последовательное деингибирование	77
4.5. Системы с отрицательной обратной связью	79
4.6. Колебания в системах с комбинированными обратными связями и временными задержками	84
4.7. Заключение	90
Примечания и литература, глава 4	91

Глава 5. Инициация и прекращение биологических ритмов	95
5.1. Вовлечение в текущие колебания	95
5.2. Мягкое возбуждение	97
5.3. Жесткое возбуждение	103
5.4. Уничтожение предельных циклов. Черная дыра	107
5.5. Заключение	109
Примечания и литература, глава 5	110
Глава 6. Возмущение биологических осцилляторов одиночным стимулом	112
6.1. Обзор экспериментальных результатов	112
6.2. Математические сдвиг в релаксационных моделях	116
6.3. Сдвиг фазы автогенераторов	118
6.4. Фазовый сдвиг в различных системах	123
6.5. Трудности в применении топологической теории	128
6.6. Заключение	131
Примечания и литература, глава 6	131
Глава 7. Периодическая стимуляция биологических осцилляторов	134
7.1. Обзор экспериментальных результатов	134
7.2. Математические концепции	139
7.3. Периодическое возмущение в релаксационных моделях	144
7.4. Захват колебаний автогенераторов	147
7.5. Захват фазы ритмов у человека	151
7.6. Заключение	156
Примечания и литература, глава 7	157
Глава 8. Пространственные колебания	161
8.1. Одномерное распространение волн	161
8.2. Распространение волн в кольце ткани	171
8.3. Волны и спирали в двумерной среде	173
8.4. Организующие центры в трехмерной среде	175
8.5. Фибрилляция и другие нарушения	176
8.6. Заключение	183
Примечания и литература, глава 8	184
Глава 9. Динамические болезни	189
9.1. Идентификация динамических болезней	189
9.2. Формулирование математических моделей динамических болезней	192
9.3. Построение биологических моделей динамических болезней	193
9.4. Диагностика и терапия	193
9.5. Заключение	197
Примечания и литература, глава 9	197
Послесловие	200
Математическое приложение	201
А.1. Дифференциальные уравнения	201
А.2. Разностные уравнения	212
А.3. Задачи	222
Примечания и литература, математическое приложение	224
Литература	226