

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
“КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ”

ФАКУЛЬТЕТ ЕЛЕКТРОНІКИ
КАФЕДРА ФІЗИЧНОЇ ТА БІОМЕДИЧНОЇ ЕЛЕКТРОНІКИ

Н.Г. Іванушкіна, К.О. Іванько, Ю.В. Прокопенко

ПРИКЛАДНА БІОФІЗИКА.
БІОЕЛЕКТРИЧНІ ПРОЦЕСИ

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЙ

ДЛЯ СТУДЕНТІВ СПЕЦІАЛЬНОСТІ
8.05080102 – ФІЗИЧНА ТА БІОМЕДИЧНА ЕЛЕКТРОНІКА

Рекомендовано
Вченою радою факультету електроніки
НТУУ «КПІ»

КИЇВ – 2016

Прикладна біофізика. Біоелектричні процеси: конспект лекцій для студ. спец. 8.05080102 – фізична та біомедична електроніка / Уклад.: Н.Г. Іванушкіна, К.О. Іванько, Ю.В. Прокопенко. – К., 2016. – 115 с.

*Гриф надано Вченою радою ФЕЛ НТУУ «КПІ»
(протокол № 06 від 20.06.2016 р.)*

*Затверджено на засіданні
кафедри фізичної та біомедичної електроніки
(протокол № 24 від 15.06.2016 р.)*

Навчально-методичне видання

ПРИКЛАДНА БІОФІЗИКА. БІОЕЛЕКТРИЧНІ ПРОЦЕСИ

Конспект лекцій
для студентів спеціальності 8.05080102 –
фізична та біомедична електроніка

Укладачі: *Наталія Георгіївна Іванушкіна*, кандидат технічних наук, доцент
Катерина Олегівна Іванько, кандидат технічних наук
Юрій Васильович Прокопенко, кандидат технічних наук, доцент

Відповідальний редактор:

В.І. Тимофєєв, доктор технічних наук, професор

Рецензент:

О.С. Коваленко, доктор медичних наук, професор

За редакцією укладачів

ВСТУП

Розділ «Біоелектричні процеси» дисципліни «Прикладна біофізика» призначений для надання студентам теоретичних знань та практичних навичок дослідження біоелектричних процесів, які виникають під час функціонування клітин та біологічних систем в цілому. Послідовно вивчаються особливості явищ живої природи, які відбуваються на всіх рівнях її організації, починаючи від молекулярного та клітинного, а також сучасні інформаційні технології, які використовуються при моделюванні медико-біологічних систем.

Розділ «Біоелектричні процеси» дисципліни «Прикладна біофізика» базується на знаннях, набутих під час вивчення математики, спеціальних розділів фізики, фізичної хімії, біохімії, фізіології людини, що дозволяє використовувати кількісний підхід для опису біоелектричних процесів в організмі.

В результаті відвідування лекційних занять студенти вивчать функцію і структуру мембрани клітини, природу, механізми та основні моделі виникнення потенціалу спокою мембрани клітини, виникнення та розповсюдження потенціалу дії мембрани клітини, виникнення позаклітинних полів при розповсюдженні потенціалів мембрани клітини, основи біоелектричних процесів в серці. На основі теорії електричних кіл студенти ознайомляться з моделями виникнення та розповсюдження потенціалів дії біологічних мембран та основними електричними характеристиками біологічних мембран.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	2
<i>Тема 1. Лекція № 1. Вступ до біоелектричних процесів у мембрані.....</i>	<i>4</i>
<i>Тема 2. Лекції № 2-3. Природа потенціалу спокою мембрани клітини. Моделювання потенціалу спокою мембрани.....</i>	<i>10</i>
<i>Тема 3. Лекції №4-5. Природа виникнення потенціалу дії мембрани. Моделювання провідностей іонних каналів мембрани. Моделювання потенціалу дії мембрани.....</i>	<i>24</i>
<i>Тема 4. Лекції №6-7. Поширення збудження мембрани. Моделювання поширення потенціалу дії мембрани.....</i>	<i>40</i>
<i>Тема 5. Лекції №8-9. Потенціали монопольних та дипольних джерел току. Позаклітинні поля під час поширення потенціалу дії.....</i>	<i>54</i>
<i>Тема 6. Лекції №10-11. Основи електричної активності серця. Основи електрокардіографії.....</i>	<i>63</i>
<i>Тема 7. Лекції №12-13. Біоелектричні процеси при м'язових скороченнях. Зв'язок електричних та механічних процесів в міокарді.....</i>	<i>78</i>
<i>Тема 8. Лекція №14. Біоелектричні процеси в нервово-м'язових з'єднаннях та нервових волокнах.....</i>	<i>91</i>
<i>Тема 9. Лекція №15. Моделювання біологічних нейронів та нейронних мереж.....</i>	<i>103</i>
РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА.....	114

Тема 1. Лекція № 1

Вступ до біоелектричних процесів у мембрані

1.1. Структура та функції мембрани клітини

Всі живі організми складаються з клітин, які оточені біологічними мембранами завтовшки близько 6-10 нм.

Біологічні мембрани - це граничні надмолекулярні структури, які формують клітини та їх внутрішньоклітинне середовище, а також забезпечують виявлення всіх функцій організму. Найважливіша функція біологічних мембран – регулювання транспорту іонів та речовин [1]. До складу мембрани входять ліпіди, білкові компоненти та вуглеводи (рис. 1.1).

Однією з перших моделей мембрани була модель бішарової ліпідної мембрани («подвійного бутерброда»), яку запропонували вчені Л.Даніелі та Г.Даудсон (1929р). В цій моделі молекули ліпідів розташовані у два шари так, що полярні голівки, які мають гідрофільні властивості, спрямовані назовні, а неполярні вуглеводневі хвости, які мають гідрофобні властивості, спрямовані всередину мембрани, також по обидві сторони ліпідного бішару розташовані суцільні шари білків. Ліпідний шар мембрани ефективно перешкоджає процесу вільного проходження іонів крізь мембрану.

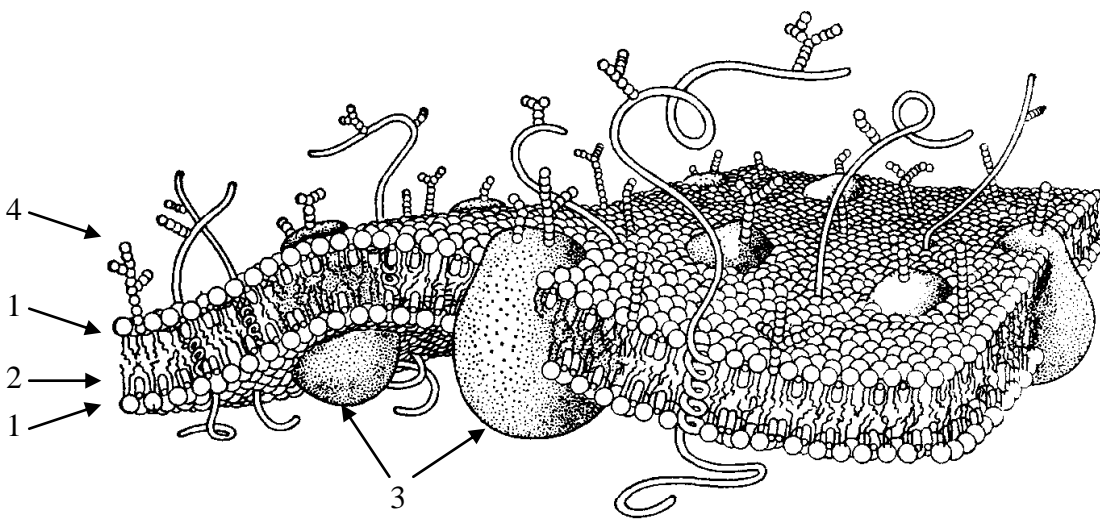


Рис. 1.1. Будова клітинної мембрани:
1 — гідрофільні голівки ліпідів, 2 — гідрофобні частини молекул ліпідів,
3 — молекули білків, 4 — молекули вуглеводів

Гідрофобні хвости утворюють внутрішню структуру мембрани, яка поводить себе, як діелектрик з відносною діелектричною проникністю $\epsilon \approx 3$ завтовшки d близько 30\AA .

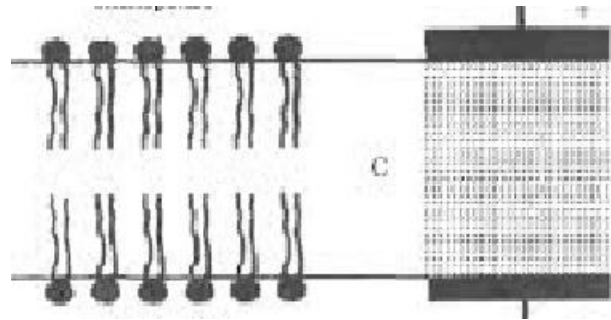


Рис. 1.2. Схематичне зображення ліпідного бішару та еквівалентної ємності клітинної мембрани

Можна оцінити питому ємність такої структури:

$$C_m = \frac{\epsilon\epsilon_0}{d} = \frac{3 \cdot 8.85 \cdot 10^{-12}}{30 \cdot 10^{-10}} = 8.85 \cdot 10^{-3} \frac{\Phi}{\text{см}^2} = 0.885 \frac{\text{мкФ}}{\text{см}^2} \approx 1 \frac{\text{мкФ}}{\text{см}^2}$$

Бішарова модель була удосконалена рядом дослідників. С.Сінгер та Дж. Ніколсон запропонували рідинно-мозаїчну модель (1972р), в якій білки не являються суцільним шаром, а діляться на інтегральні та периферичні, які включені в подвійний шар ліпідів.

До функцій мембранних білків входить формування каналів, завдяки яким може відбуватися обмін іонами між внутрішньо- і позаклітинним середовищем. Частина білків занурена у ліпідний шар, а деякі з них пронизують мембрану наскрізь, як, наприклад, транспортні білки, що беруть участь у перенесенні іонів натрію і калію. Вважається, що білки не закріплені в мембрані нерухомо, а мають деяку свободу переміщення.

У нерві і м'язі електрична активація пов'язана з рухом іонів натрію та калію, а також інших іонів крізь мембрану крізь іонні канали. Білки не лише полегшують проходження кожного з іонів, але й управляють його потоком, обумовлюючи вибіркочну проникність мембрани.

Для визначення структури ліпідного бішару і виявлення зв'язку з функціями мембрани використовують дослідження за допомогою електронного

мікроскопа (рис.1.3), методи хімічного аналізу, рентгеноструктурного аналізу та ядерного магнітного резонансу.



Рис. 1.3. Зображення мембран двох сусідніх нервових клітин (електронний мікроскоп, збільшення в 400000 разів)

1.2. Функціональна модель каналу клітинної мембрани

Спеціалізовані транспортні мембранні білки створюють канали, через які виконується обмін іонами між внутрішньо- і позаклітинним середовищем. Функціональна модель мембранного каналу (рис.1.4) складається з *водної пори*, через яку іони мають можливість проникати крізь мембрану, *селективного фільтра*, який відображає властивість вибіркової проникності каналу для різних іонів, та *керуючих воріт*.

На основі функціональної моделі іонні канали можна класифікувати за *селективністю* в залежності від іонів, які проходять через канали: натрієві, калієві, кальцієві, хлорні, протонні.

Також функціональна модель дозволяє групувати іонні канали в залежності від *засобів керування*:

1. Незалежні.
2. Потенціал-залежні.
3. Ліганд-залежні (рецептор –активовані).
4. Спільно-керовані (активовані як лігандами так і потенціалом мембрани).
5. Стимул-керовані (механочутливі, активовані розтягуванням ліпідного бішару, температурно-чутливі).



Рис. 1.4. Функціональна модель мембранного каналу

Найчастіше зустрічаються два типи каналів: іонні канали з ліганд-залежними воротами та іонні канали з потенціал-залежними воротами. Ліганд-залежні канали перетворюють хімічні сигнали, які приходять до клітини, в електричні (під час дії хімічних синапсів). Потенціал-залежні канали діють при розповсюдженні потенціалу дії.

1.3. Поля та джерела

В теорії кіл для опису електричних ланцюгів розглядають поведінку дискретних елементів, які з'єднані між собою проводами, та використовують основні характеристики потенціала і струму. На відміну від цього, біологічні елементи являють собою суцільне (континуальне) середовище, в якому значення потенціала і струму – неперервні функції положення точки у просторі, а не характеристики дискретних елементів.

Електричне поле описується напруженістю, яка визначається як градієнт скалярного потенціалу з від'ємним знаком. Напруженість електричного поля виражає силу, яка прикладена до одиничного електричного заряду.

Згідно до закону Ома щільність електричного струму, напруженість електричного тока поля, а також скалярний потенціала поля, пов'язані відношенням:

$$\vec{J} = \sigma \vec{E} = -\sigma \nabla \varphi$$

де σ - питома провідність середовища, через яке тече струм.

Якщо в просторі наявні області зі щільністю джерел струму $I_v(x, y, z)$, тоді дивергенція вектора, яка визначає сумарний потік на одиницю об'єму, дорівнює щільності джерел:

$$\nabla \cdot \vec{J} = I_v,$$

Можна вивести рівняння, яке зв'яже потенціал поля з інтенсивністю джерел, що його породжують - витоків та стоків струму.

$$\nabla \cdot \vec{J} = I_v = -\sigma \nabla^2 \Phi.$$

Для області, яка має постійну питому провідність σ та містить джерела струму зі щільністю $I_v(x, y, z)$, потенціал поля описується *рівням Пуассона*:

$$\nabla^2 \Phi = -\frac{I_v}{\sigma}.$$

Важливий окремий випадок, коли щільність джерел в розглянутій області дорівнює нулю. Цей випадок однорідної електропровідної області, яка не має джерел, характеризується умовою збереження струму:

$$\nabla \cdot \bar{J} = 0.$$

Тоді дивергенція сумарного потоку струму дорівнює нулю. При цих умовах рівняння Пуассона перетворюється в *рівняння Лапласа*:

$$\nabla^2 \Phi = 0.$$

Рішення рівняння Пуассона для потенціалу поля можна записати в інтегральній формі:

$$\Phi = \frac{1}{4\pi\sigma} \int \frac{I_v dV}{r}.$$

Це рівняння можна розглядати як узагальнення *закону Кулона*, в якому визначається електричний потенціал, що створюється джерелом струму зі щільністю $I_v(x, y, z)$,

Таким чином, на основі фундаментальних фізичних співвідношень, які зв'язують електричні джерела струму з полями потенціалу середовища, виконується опис біоелектричних процесів в організмі та вирішення електрофізіологічних задач.

Тема 2. Лекції № 2-3

Природа потенціалу спокою мембрани клітини.

Моделювання потенціалу спокою мембрани

Нормальний перебіг процесів життєзабезпечення клітин організму супроводжується біоелектричними потенціалами. Перші дані про існування біопотенціалів («тваринної електрики») були отримані ще в XIX столітті при вивченні природи «електричного удару», якого завдавали деякі риби при захисті або нападі. В цей же час італійський фізіолог Л.Гальвані започаткував основи вчення про біоелектричні потенціали. Прогрес у вивченні біопотенціалів тісно пов'язаний з розвитком фізики та електроніки, що дозволило у фізіологічних експериментах застосовувати вимірювальну техніку та інформаційні технології. Вивчення біопотенціалів в окремих клітинах та волокнах стало можливим із створенням мікроелектродної техніки.

Однією з найбільш характерних рис живих клітин є різниця потенціалів між внутрішньою частиною клітини та навколишнім середовищем - *мембранний потенціал спокою*, принцип реєстрації якого наведено на рис.2.1.

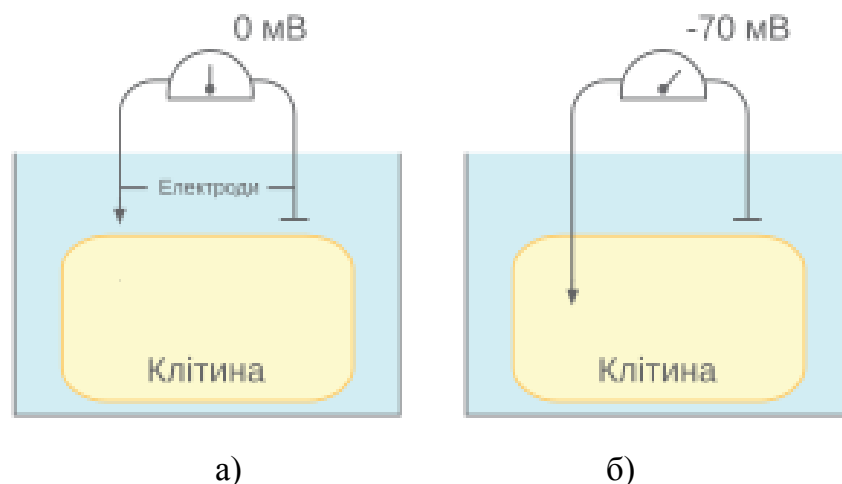


Рис. 2.1. Реєстрація мембранного потенціалу спокою: а) мікроелектрод не введений у клітину і різниця потенціалів дорівнює нулю; б) при введенні мікроелектрода в клітину реєструється напруга приблизно -70мВ.

2.1. Рівняння Нерста-Планка

Доведено, що в збудливих клітинах концентрація внутрішньоклітинного калію набагато перевищує концентрацію калію поза клітиною, а позаклітинні концентрації натрію і хлору набагато більше їх внутрішньоклітинних концентрацій. В табл.2.1 наведено значення концентрацій іонів для м'яза жаби та аксона кальмара.

Табл.2.1.

Іонні концентрації				
КОНЦЕНТРАЦІЯ (ММОЛЬ/Л)				
Іон	м'яз (жаби)		нерв (аксон кальмара)	
	внутрішньоклітинна	позаклітинна	внутрішньоклітинна	позаклітинна
K^+	124	2.2	397	20
Na^+	4	109	50	437
Cl^-	1.5	77	40	556

Нерівність концентрацій іонів у внутрішньо- і позаклітинному просторі викликає дифузію іонів з області високої концентрації в область низької концентрації. Швидкість дифузії залежить від різниці концентрацій і проникності мембрани. Оскільки іони несуть електричні заряди, а мембрана характеризується певною електричною ємністю, заряди накопичуються, що приводить до виникнення різниці потенціалів на мембрані. Ця різниця потенціалів створює в товщі мембрани електричне поле, яке породжує сили, що діють на всі заряджені частинки всередині мембрани. Таким чином, повний струм іонів крізь мембрану має дифузну і дрейфову складові. Відповідно до закону Фіка, дифузійна складова щільності струму іонів має вигляд:

$$J_{diff} = -ZD \nabla N,$$

де Z – заряд іона, D – коефіцієнт дифузії, N – концентрація іонів як функція координат.

Дрейфову складову щільності струму іонів можна виразити як:

$$\dot{J}_{op} = ZN\dot{v}_{op} = ZN\mu\dot{E} = -ZN\mu\dot{\nabla}\varphi,$$

де \dot{v}_{op} – дрейфова швидкість іонів, μ – рухливість; \dot{E} , φ – відповідно напруженість і потенціал електричного поля всередині мембрани.

Тоді повна щільність іонного струму крізь мембрану може бути знайдена за формулою:

$$\dot{J} = \dot{J}_{ou\phi} + \dot{J}_{op} = -ZD\dot{\nabla}N - ZN\mu\dot{\nabla}\varphi.$$

У стані термодинамічної рівноваги повний іонний струм дорівнює нулю, тому:

$$D\dot{\nabla}N + N\mu\dot{\nabla}\varphi = 0.$$

Оскільки в електричному полі іони здобувають енергію $W = Z\varphi$, тоді з врахуванням того, що розподіл іонів по енергіях підкоряється статистиці Максвелла-Больцмана, одержимо:

$$N = N_0 e^{-\frac{W}{kT}} = N_0 e^{-\frac{Z\varphi}{kT}},$$

де N_0 – концентрація іонів за відсутності електричного поля, k – постійна Больцмана, T – температура. Використовуючи останні вирази, знайдемо градієнт концентрації іонів $\dot{\nabla}N$ через градієнт потенціалу $\dot{\nabla}\varphi$:

$$\dot{\nabla}N = -\frac{Z}{kT} N_0 e^{-\frac{Z\varphi}{kT}} \dot{\nabla}\varphi = -\frac{ZN}{kT} \dot{\nabla}\varphi.$$

Підставляючи отриманий вираз в рівняння повного струму, за умови термодинамічної рівноваги, одержимо:

$$-\frac{ZDN}{kT} \nabla \varphi + N \mu \nabla \varphi = 0.$$

Звідки

$$D = \mu \frac{kT}{Z} = \mu \varphi_T \frac{q}{Z}, \text{ або } \mu = \frac{D}{\varphi_T} \frac{Z}{q},$$

де $\varphi_T = kT/q$ – тепловий потенціал, q – заряд електрона. Останнє співвідношення відоме, як співвідношення Ейнштейна.

Підставляючи співвідношення Ейнштейна в рівняння для повної щільності іонного струму, можна отримати *рівняння Нернста-Планка*:

$$\mathbf{J} = -ZD \left(\nabla N + \frac{Z}{q} \frac{N}{\varphi_T} \nabla \varphi \right).$$

2.2. Потенціал Нерста

Рівняння Нернста-Планка використовується для одержання кількісних оцінок потенціалу мембрани. Можна розглянути певний об'єм, який заповнений електролітом та розділений проникною мембраною на дві частини: i (*internal*) та e (*external*) (рис. 2.1). Якщо припустити, що концентрація катіона C^+ в частині i N_{ci} перевищує його концентрацію N_{ce} в частині e , а також, що мембрана непроникна для аніона A^- , тоді катіон C^+ буде дифундувати з області i в область e , але аніон A^- з області i в область e дифундувати не може.

Дифузія веде до накопичення позитивного заряду в області e (електростатичні сили змушують цей заряд утримуватися на мембрані) та залишає в області i надлишок негативного заряду, який завдяки електростатичним силам збирається на мембрані з лівої сторони. Це приводить до утворення електричного поля, що спрямоване від e до i та зростає за величиною пропорційно дифузії іонів C^+ з області i в область e . Зростаюче

електричне поле все більш заважає дифузії, доки сумарна дифузія не припиниться зовсім і не настане стан рівноваги.

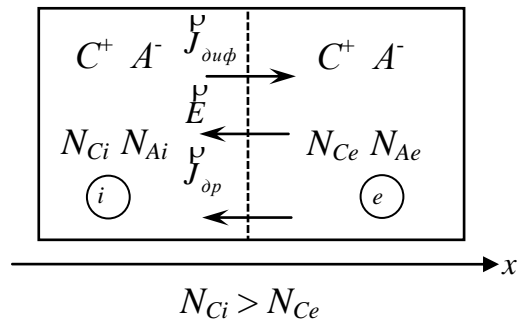


Рис. 2.1. Спрощена модель мембрани, що розділяє електроліти з різними іонними концентраціями

При рівновазі сила електричного поля (спрямована вліво) в точності компенсує дифузійну силу (спрямовану вправо). При цих умовах з рівняння Нернста-Планка:

$$\mathbf{J} = -D_c Z \left(\mathbf{r} \nabla N_c + \frac{Z N_c}{q \Phi_T} \mathbf{r} \nabla \varphi \right) = 0,$$

де D_c – коефіцієнт дифузії катіонів, N_c – концентрація катіонів.

Звідки

$$\mathbf{r} \nabla N_c = - \frac{Z N_c}{q \Phi_T} \mathbf{r} \nabla \varphi.$$

Можна припустити, що всі величини змінюються тільки за напрямком x перпендикулярно до мембрани. Тоді:

$$\frac{dN_c}{dx} = - \frac{Z N_c}{q \Phi_T} \frac{d\varphi}{dx},$$

або

$$\frac{dN_c}{N_c} = - \frac{Z}{q \Phi_T} d\varphi.$$

Інтегрування по товщині мембрани від області i до області e дає:

$$\int_{N_{Ci}}^{N_{Ce}} \frac{dN_c}{N_c} = -\frac{Z}{q} \frac{1}{\varphi_T} \int_{\varphi_i}^{\varphi_e} d\varphi$$

або

$$\ln \frac{N_{Ce}}{N_{Ci}} = -\frac{Z}{q} \frac{1}{\varphi_T} (\varphi_e - \varphi_i).$$

Для біологічних клітин потенціал мембрани прийнято визначати як різницю внутрішнього та зовнішнього потенціалів. Отже, різниця потенціалів на мембрані U_m дорівнює:

$$U_m = \varphi_i - \varphi_e = \varphi_T \frac{q}{Z} \ln \frac{N_{Ce}}{N_{Ci}}.$$

Отримане значення потенціалу мембрани називають *потенціалом Нернста*. Його можна інтерпретувати як потенціал, при якому іон сорту C перебуває в рівновазі з діючою на нього дифузійною силою.

Для того, щоб підкреслити, що отриманий вираз для потенціалу Нернста відповідає катіонам, можна переписати останнє рівняння у вигляді

$$U_C = \varphi_T \frac{q}{|Z|} \ln \frac{N_{Ce}}{N_{Ci}}. \quad (2.1)$$

Аналогічно можна розв'язати рівняння Нернста-Планка, якщо припустити, що мембрана проникна для аніонів A^- , але непроникна для катіона C^+ . При цьому, враховуючи, що для аніонів $Z < 0$:

$$U_A = \varphi_T \frac{q}{|Z|} \ln \frac{N_{Ai}}{N_{Ae}}, \quad (2.2)$$

де N_{Ai} – концентрація аніонів в області i , N_{Ae} – концентрація аніонів в області e .

2.3. Рівняння Голдмана

Не слід ототожнювати потенціали Нернста з потенціалом на мембрані U_m . Вони збігаються лише в розглянутій модельній задачі. У реальних клітинах потенціал мембрани є зваженою сумою потенціалів Нернста для різних іонів. Вагові коефіцієнти в цій сумі залежать від того, наскільки мембрана здатна пропускати через себе даний сорт іонів. Якщо потенціал на мембрані близький до потенціалу Нернста для якогось типу іонів, то це означає, що для даних іонів дрейфові сили врівноважують дифузійні. А якщо ні, то дифузійні й дрейфові сили не врівноважені й рівновага в системі досягається тільки за рахунок того, що мембрана виявляється непроникною (точніше слабо проникною) для даного сорту іонів.

Для врахування впливу кінцевих проникностей мембрани для різних сортів іонів на потенціал мембрани необхідно розв'язати рівняння Нернста-Планка з урахуванням процесів у мембрані. Однак труднощі застосування рівняння Нернста-Планка до біологічних мембран полягають у тому, що зміни величин N або ϕ усередині мембрани невідомі й залежать від існуючих просторових електричних зарядів. Однак оскільки мембрана тонка, у якості прийнятного наближення можна обрати лінійний закон зміни потенціалу ϕ всередині мембрани (тобто вважати, що напруженість електричного поля постійна вздовж мембрани) (рис. 2.2). Це припущення було використано Голдманом, щоб проінтегрувати рівняння Нернста-Планка.

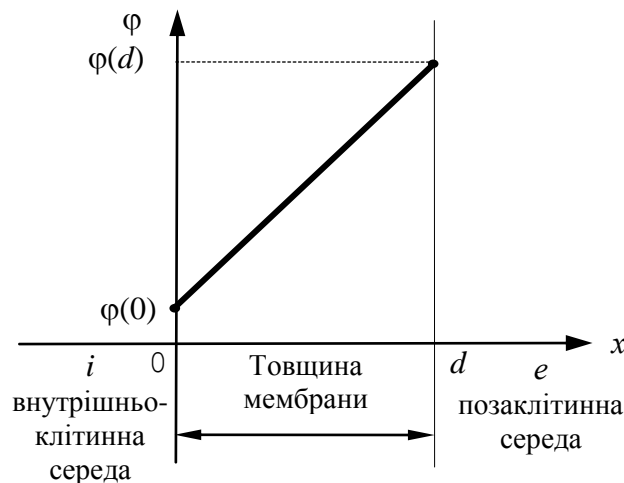


Рис. 2.2. Лінійний закон зміни потенціалу всередині мембрани

В одновимірному випадку:

$$\frac{d\varphi}{dx} = \frac{\varphi(d) - \varphi(0)}{d} = -\frac{U_m}{d}.$$

Враховуючи останнє співвідношення, можна провести аналіз для одного виду іонів, наприклад, іонів калію. Рівняння Нернста-Планка в цьому випадку буде мати вигляд

$$J_K = -D_K q \left(\frac{dN_K}{dx} - \frac{N_K U_m}{\varphi_T d} \right),$$

або

$$\frac{dN_K}{dx} = -\frac{J_K}{D_K q} + \frac{N_K U_m}{\varphi_T d},$$

звідки

$$\frac{dN_K}{-\frac{J_K}{D_K q} + \frac{N_K U_m}{\varphi_T d}} = dx.$$

При розгляді стаціонарного процесу, при якому $J_K = \text{const}$, інтегрування останнього виразу виконується від $x = 0$ до $x = d$. Тоді:

$$\frac{\varphi_T d}{U_m} \ln \left(\frac{\frac{U_m}{\varphi_T d} N_K(d) - \frac{J_K}{D_K q}}{\frac{U_m}{\varphi_T d} N_K(0) - \frac{J_K}{D_K q}} \right) = d$$

Звідки рішення відносно J_K :

$$J_K = \frac{q D_K U_m}{\varphi_T d} \frac{N_K(d) - N_K(0) e^{\frac{U_m}{\varphi_T}}}{1 - e^{\frac{U_m}{\varphi_T}}}.$$

В останньому рівнянні під $N_K(d)$ і $N_K(0)$ розуміють внутрішньомембранні концентрації. Вони пов'язані з концентрацією калію в загальному об'ємному середовищі за допомогою коефіцієнту пропускання β_K . Якщо припустити, що коефіцієнти β_K на обох поверхнях розділу однакові, тоді

$$N_K(d) = \beta_K [K]_e, \quad N_K(0) = \beta_K [K]_i,$$

де $[K]_i$, $[K]_e$ – внутрішньо- та позаклітинна концентрації іонів калію.

Проникність мембрани для калію p_K можна визначити як:

$$p_K = \frac{D_K \beta_K}{d}.$$

Тоді рівняння для щільності струму іонів калію через мембрану отримає вигляд:

$$J_K = q p_K \frac{U_m}{\Phi_T} \frac{[K]_e - [K]_i e^{\frac{U_m}{\Phi_T}}}{1 - e^{\frac{U_m}{\Phi_T}}}.$$

Аналогічні вирази можна одержати для J_{Na} , J_{Cl} – щільностей струмів іонів натрію та хлору. Повна щільність іонного струму дорівнює сумі окремих іонних компонентів $J = J_K + J_{Na} + J_{Cl}$.

Підставляючи вирази для кожної іонної компоненти:

$$J = q \frac{U_m}{\Phi_T} \frac{p_K [K]_e + p_{Na} [Na]_e + p_{Cl} [Cl]_i - (p_K [K]_i + p_{Na} [Na]_i + p_{Cl} [Cl]_e) \cdot e^{\frac{U_m}{\Phi_T}}}{1 - e^{\frac{U_m}{\Phi_T}}},$$

де $[Na]_i$, $[Na]_e$ – внутрішньо- та позаклітинна концентрації іонів натрію, а $[Cl]_i$, $[Cl]_e$ – внутрішньо- та позаклітинна концентрації іонів хлору.

У загальному випадку біологічна мембрана не може бути в рівновазі для всіх іонів. Якщо обчислити потенціали Нернста для іонів K^+ , Na^+ , Cl^- за умови їх звичайних концентрацій, то отримані величини виявляться різними. Таким чином, жоден мембранний потенціал Нернста не може одночасно врівноважити всі іони. Мембранний потенціал спокою може бути знайдений з умови рівноваги $J = 0$. Отже

$$p_K[K]_e + p_{Na}[Na]_e + p_{Cl}[Cl]_i - (p_K[K]_i + p_{Na}[Na]_i + p_{Cl}[Cl]_e) \cdot e^{\frac{U_m}{\phi_T}} = 0.$$

Звідки

$$U_m = \phi_T \ln \left[\frac{p_K[K]_e + p_{Na}[Na]_e + p_{Cl}[Cl]_i}{p_K[K]_i + p_{Na}[Na]_i + p_{Cl}[Cl]_e} \right]. \quad (2.3)$$

Це рівняння називається *рівнянням Голдмана*. З рівняння Голдмана випливає, що мембранний потенціал не залежить від абсолютних значень проникностей мембрани для різних іонів, а залежить тільки від їх співвідношення $p_K : p_{Na} : p_{Cl}$.

З рівняння Голдмана можна зробити висновок, що якщо мембрана проникна тільки для одного виду іонів (наприклад, $p_K \gg p_{Na}$ і $p_K \gg p_{Cl}$), тоді мембранний потенціал дорівнює потенціалу Нернста для того виду іонів, для якого проникна мембрана (наприклад, іонів K^+).

З рівняння для повного іонного струму випливає, що зв'язок між струмом і мембранним потенціалом є сильно нелінійним. Тому диференціальна провідність мембрани $G_{diff} = dJ/dU_m$ не є постійною та відрізняється від статичної провідності $G_{cm} = J/U_m$.

У створенні потенціалу спокою вплив іона хлору в порівнянні з впливом іона калію є другорядним. Це пов'язане з тим, що внутрішньоклітинна концентрація хлору дуже мала та при малому притоку або відтоку іонів зазнає більших відносних змін. Отже, можна чекати, що рух іонів хлору буде приводити його концентрації по обидві сторони мембрани до практично

фіксованих відношень концентрацій іона калію, тобто буде спрямований на вирівнювання потенціалів Нернста. Тому в багатьох практичних задачах можна припустити, що іони хлору перебувають у рівновазі або відсутні. Тоді:

$$U_m \approx \varphi_r \ln \frac{[K]_e + \alpha[Na]_e}{[K]_i + \alpha[Na]_i}, \quad (2.4)$$

де $\alpha = \frac{P_{Na}}{P_K}$.

Таким чином, наявність потенціалу спокою мембрани обумовлена двома факторами:

- різною концентрацією іонів у внутрішньо- і позаклітинному середовищі;
- вибірковою проникністю мембрани для різних іонів.

2.4. Модель паралельних провідностей мембрани

Припущення про наявність незалежних провідних іонних каналів дозволяє побудувати схематичну модель мембрани, відому як модель паралельних провідностей (рис. 2.3). Кожна з ланок електричного ланцюга відображає внесок одного виду іонів у загальний мембранний струм.

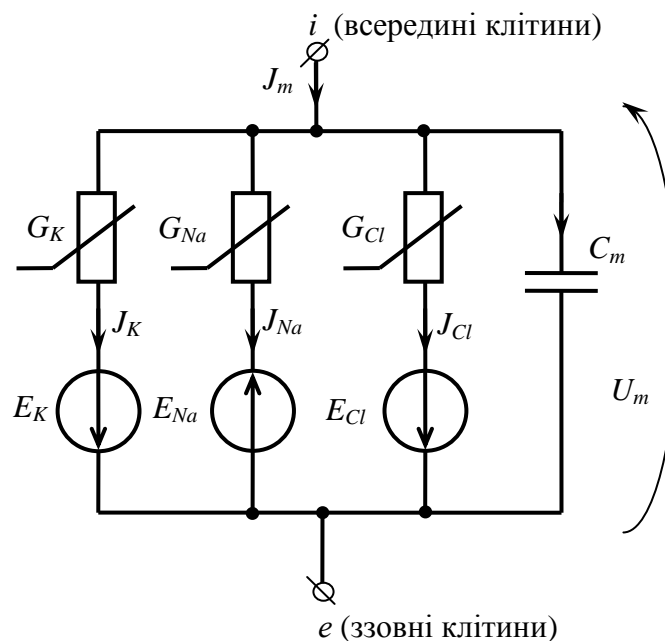


Рис. 2.3. Модель паралельних провідностей для мембрани клітини з незалежними провідними каналами для іонів K^+ , Na^+ , Cl^- .

Джерела напруги еквівалентної схеми мембрани моделюють потенціали Нернста для кожного типу іонів. Їх електрорушійна сила (ЕРС) визначається за формулою Нернста:

$$\begin{aligned} E_K &= -\varphi_T \ln \frac{[K]_e}{[K]_i} \\ E_{Na} &= \varphi_T \ln \frac{[Na]_e}{[Na]_i} \\ E_{Cl} &= -\varphi_T \ln \frac{[Cl]_i}{[Cl]_e} \end{aligned} \quad (2.5)$$

Різні полярності джерел напруги відображають той факт, що потенціали Нернста для калію та хлору є від'ємними, а потенціал Нернста для натрію – додатнім.

Якщо потенціал мембрани дорівнює U_m , то результуюча рушійна сила для калію буде дорівнювати $U_m + E_K$, що відповідає відхиленню від стану рівноваги. Тоді щільність калієвого струму J_K дорівнює $J_K = G_K(U_m + E_K)$, де G_K – калієва провідність.

Якщо напруга на мембрані U_m від'ємна за величиною та $|U_m| < E_K$, то спрямовані назовні дифузійні сили не повністю врівноважуються електричним полем. У результаті виникає некомпенсований потік калію назовні.

Аналогічно, для іона хлору можна одержати: $J_{Cl} = G_{Cl}(U_m + E_{Cl})$. Якщо $U_m < 0$ і $|U_m| < E_{Cl}$, то дифузія хлору не врівноважується повністю й виникає некомпенсований потік іонів, що спрямований всередину клітини. Оскільки цей потік складається з іонів з від'ємним зарядом, він створює електричний струм, спрямований назовні.

Щільність струму для іона натрію дорівнює $J_{Na} = G_{Na}(U_m - E_{Na})$.

Останньою складовою мембранного струму є ємнісний струм (струм зміщення): $J_C = C_m(dU_m/dt)$. Тоді повний мембранний струм дорівнює:

$$J = G_K(U_m + E_K) + G_{Na}(U_m - E_{Na}) + G_{Cl}(U_m + E_{Cl}) + C_m \frac{dU_m}{dt} .$$

При рівновазі $J = 0$ та $\frac{dU_m}{dt} = 0$. Звідки:

$$U_m = \frac{G_{Na}E_{Na} - G_K E_K - G_{Cl}E_{Cl}}{G_{Na} + G_K + G_{Cl}}. \quad (2.6)$$

Це рівняння відоме як *рівняння паралельних провідностей*. Відповідно до нього U_m є зваженим середнім величин E_K , E_{Na} , E_{Cl} , що залежить від відносних провідностей. Цей вираз є вірним тільки для стаціонарних умов.

Оскільки роль іонів калію і натрію при протіканні біоелектричних процесів є першорядною, то в багатьох практичних задачах вплив інших іонів враховується введенням у модель паралельних провідностей єдиної ланки, що складається із джерела напруги E_l і провідності G_l (рис. 2.4). Ця ж ланка враховує струми витоку через мембрану.

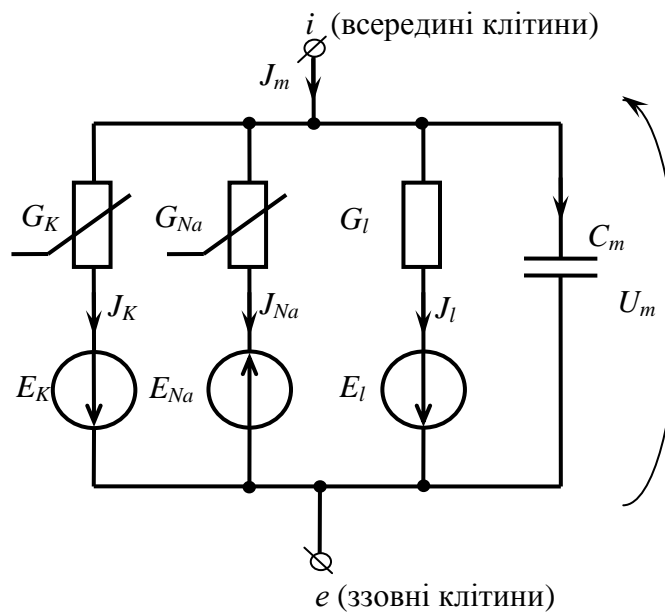


Рис. 2.4. Модель паралельних провідностей для мембрани клітини з незалежними провідними каналами для іонів K^+ , Na^+

Потенціал на мембрані для схеми, наведеної на рис. 2.4, розраховується за формулою:

$$U_m = \frac{G_{Na}E_{Na} - G_K E_K - G_l E_l}{G_{Na} + G_K + G_l}. \quad (2.7)$$

Контрольні запитання

1. Яким є іонний склад всередині і поза клітиною?
2. Поясніть явище селективної проникності біомембран.
3. Який вигляд має співвідношення для іонів калію у м'язових та нервових клітинах між внутрішньоклітинною концентрацією $[K]_i$ та позаклітинною концентрацією $[K]_e$?
4. Який вигляд має співвідношення для іонів натрію у м'язових та нервових клітинах між внутрішньоклітинною концентрацією $[Na]_i$ та позаклітинною концентрацією $[Na]_e$?
5. Наведіть вираз, який описує закон Фіка для пасивного транспорту речовини через мембрану.
6. Наведіть електродифузійне рівняння Нернста-Планка.
7. Дайте визначення потенціалу Нернста.
8. Наведіть рівняння Голдмана.
9. Поясніть природу потенціалу спокою. Від яких факторів він залежить?
10. Як зміниться потенціал спокою мембрани клітини, якщо
 - внутрішньоклітинна концентрація для іонів $[Na]_i$ збільшиться (зменшиться);
 - позаклітинна концентрація для іонів $[Na]_e$ збільшиться (зменшиться);
 - внутрішньоклітинна концентрація для іонів $[K]_i$ збільшиться (зменшиться);
 - позаклітинна концентрація для іонів $[K]_e$ збільшиться (зменшиться);
 - внутрішньоклітинна концентрація для іонів $[Cl]_i$ збільшиться (зменшиться);
 - позаклітинна концентрація для іонів $[Cl]_e$ збільшиться (зменшиться);
 - проникність для іонів K збільшиться (зменшиться);
 - проникність для іонів Na збільшиться (зменшиться)?
11. За якими рівняннями визначається величина потенціалу спокою?
12. Модель паралельних провідностей.
13. Наведіть рівняння паралельних провідностей.

Тема 3. Лекції № 4-5

Природа виникнення потенціалу дії мембрани.

Моделювання провідностей іонних каналів мембрани.

Моделювання потенціалу дії мембрани.

3.1. Динамічні властивості каналів мембрани.

Типовий вигляд струму через одиничний канал складається з випадкових дискретних стрибків (рис. 3.1,а). Відповідно до експериментальних даних коливання струму пояснюються відкриванням та закриванням каналу, який має фіксовану провідність та може бути представлений схемотехнічною моделлю (рис.3.1,б). Струм перемикається між двома дискретними рівнями, тривалість знаходження у відкритому та закритому стані описується випадковими величинами. Струм, який створюється великою кількістю каналів, відповідає середньому значенню струму всієї клітини.

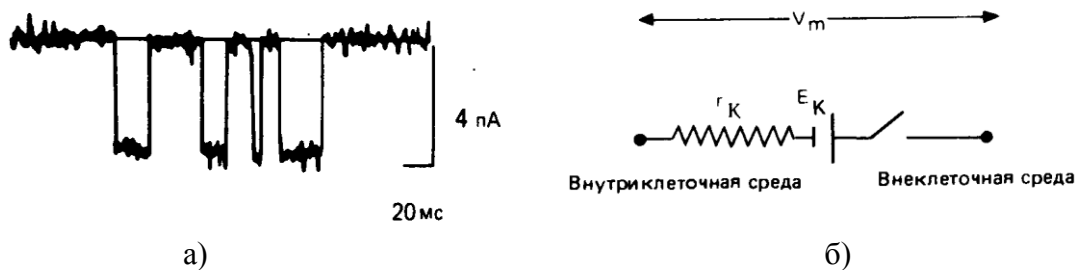


Рис. 3.1. Струм одиничного каналу: а) зареєстровані значення; б) схемотехнічна модель

Можна розглянути відношення, які описують макроскопічні властивості мембрани сумарною дією великої кількості (N_{Σ}) одиничних каналів. З них, N_0 каналів відкриті, а N_3 каналів знаходяться в закритому стані ($N_{\Sigma} = N_0 + N_3$).

Вважається, що з перебігом часу випадковим чином частина каналів переходить з закритого стану у відкрите і навпаки.

Якщо α - це швидкість переходу каналів з закритого стану у відкрите, а β - швидкість переходу каналів з відкритого стану у закритий

$$N_0 \xrightleftharpoons[\beta]{\alpha} N_3$$

закрите, тоді повна швидкість зміни відкритих каналів дорівнює:

$$\frac{dN_o}{dt} = \alpha N_s - \beta N_o = \alpha(N_\Sigma - N_o) - \beta N_o.$$

Нехай $p = \frac{N_o}{N_\Sigma}$ - це ймовірність того, що канал знаходиться у відкритому стані.

Тоді

$$\frac{dp}{dt} = \alpha(1-p) - \beta p$$

Останнє рівняння можна переписати як

$$\frac{dp}{dt} = \frac{p_\infty - p}{\tau},$$

де $\tau = \frac{1}{\alpha + \beta}$ - час релаксації, $p_\infty = \alpha\tau$ - усталене значення.

Рішенням цього рівняння є вираз

$$p = p_\infty - (p_\infty - p_0)e^{-\frac{t}{\tau}},$$

де p_0 - ймовірність того, що канал знаходиться у відкритому стані в момент часу $t=0$.

Характер отриманого рішення залежить від співвідношення між величинами p_0 та p_∞ (рис. 3.2).

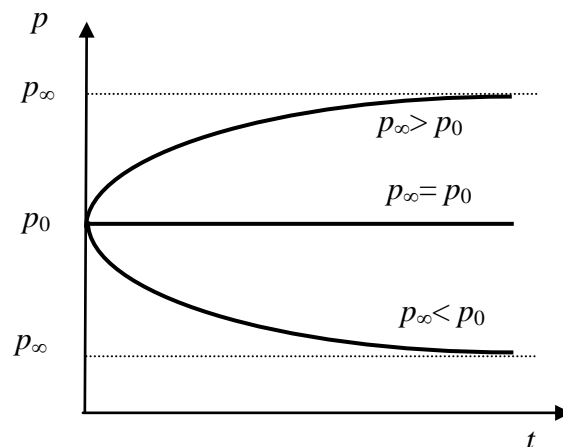


Рис. 3.2. Графік функції ймовірності $p(t)$ в залежності від співвідношення між величинами p_0 та p_∞

Якщо $p_{\infty}=p_0$, тоді ймовірність відкритого стану каналу не залежить від часу, що відповідає стаціонарному стану. При $p_{\infty} > p_0$ функція $p(t)$ зростає, що пов'язано з відкриванням каналів з часом. Цей процес зветься активацією каналів, а функція $p(t)$ – функцією активації. При $p_{\infty} < p_0$ виникає інактивація каналів і вони закриваються. В цьому випадку функцію $p(t)$ називають функцією інактивації.

Описані співвідношення справедливі для, так званих, одиничних каналів. Реальні іонні канали складаються з декількох субодиниць, кожна з яких описується як одиничний канал. При цьому, даний канал вважається відкритим, якщо всі субодиниці знаходяться і відкритому стані. Якщо p_i – ймовірність того, що i субодиниця знаходиться у відкритому стані, тоді для каналу, який складається з k субодиниць, функція $p(t)$ знаходиться як

$$p(t) = \prod_{i=1}^k p_i(t).$$

3.2. Виникнення потенціалу дії

Біологічні мембрани містять велику кількість декількох типів іонних каналів, які мають спільні трансмембранний потенціал та ємність. При стимуляції (рис.3.3) такі електрично активні тканини шляхом регенеративного процесу можуть генерувати електричний імпульс – потенціал дії.

Поява потенціалу дії залежить від полярності та величини напруги, яка прикладається до стимулюючих електродів. Якщо амплітуда стимула мала, тоді реєструючий контур фіксує артефакт стимула, який співпадає в часі зі стимулом та виникає через прямий ємнісний зв'язок стимулятора та реєструючого засобу. При збільшенні амплітуди стимула, досягається рівень, при якому виникає відповідь - потенціал дії клітини, що свідчить про пороговий характер явища. При збільшенні амплітуди стимула вище порогового рівня амплітуда потенціалу дії залишається незмінною.

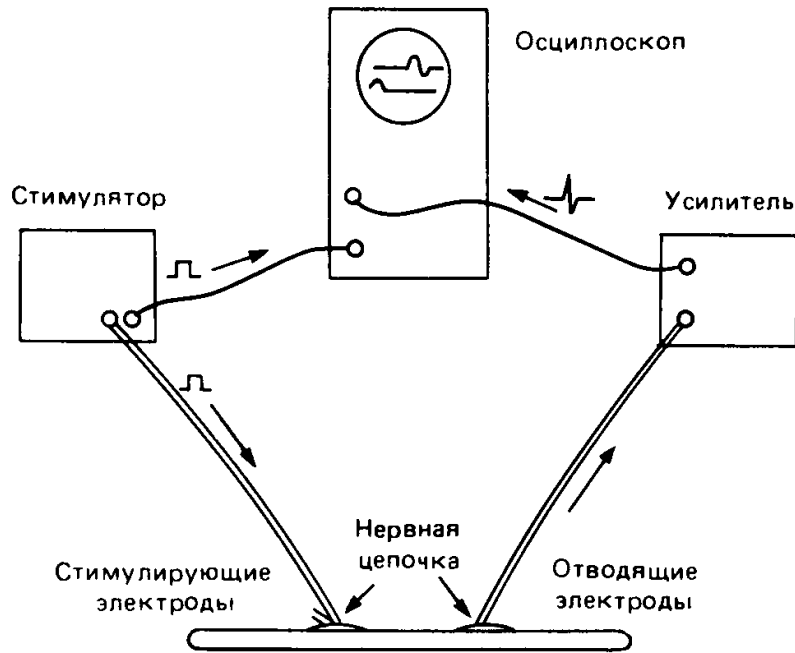


Рис. 3.3. Пристрій для реєстрації потенціалу дії нервового волокна

Можна ввести мікроелектрод всередину клітини та виміряти зміну внутрішньоклітинного потенціалу по відношенню до позаклітинного (рис. 3.4).

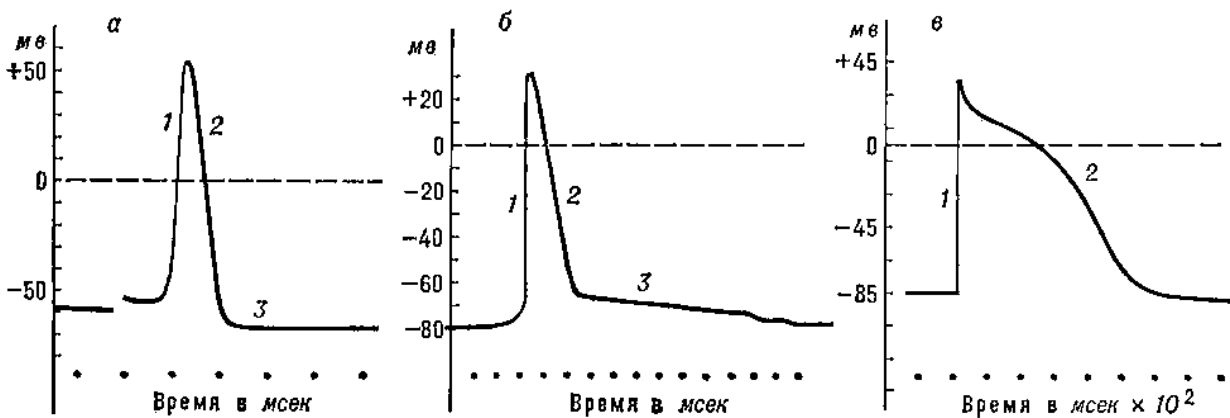


Рис. 3.4. Форма зареєстрованих потенціалів дії: а) нервового волокна; б) м'язового волокна; в) міокарду серця

У всіх випадках в спокої мембрана має від'ємний потенціал 60-100 мВ. Цикл потенціалу дії складається зі швидкої деполяризації (1) мембрани - збільшення трансмембранного потенціалу, а потім з повільної реполяризації (2) мембрани і повернення до стану спокою (3).

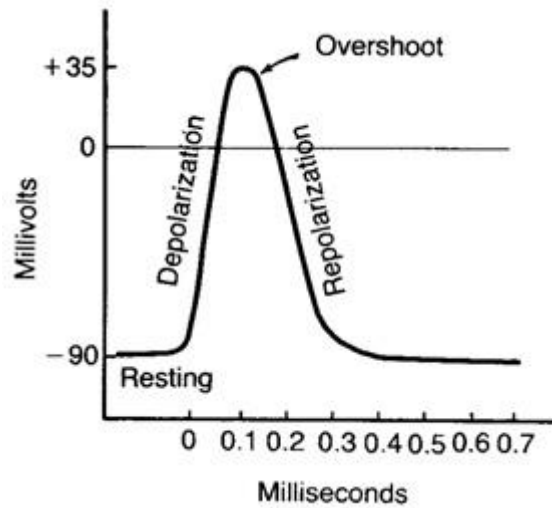


Рис. 3.5. Основні фази потенціалу дії

Відповідь в збудливих мембранах не виникає поки стимул не досягне деякого рівня, званого *пороговим потенціалом*. Для всіх надпорогових стимулів, прикладених до клітини, потенціали дії однакові.

Для того, щоб стимулюючий струм збудив мембрану, він повинен мати достатньо велику амплітуду і потрібну полярність, а також - достатню тривалість (рис.3.6).

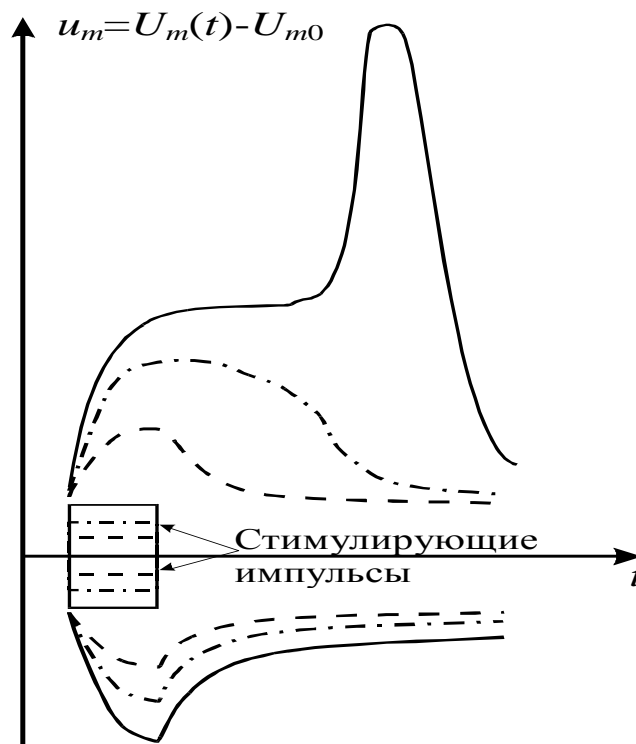


Рис. 3.6. Відповіді мембранного потенціалу на імпульс стимулюючого струму різної полярності і амплітуди

Якщо стимул змушує мембранний потенціал стає більш негативним, ніж він був у спокої, тоді виникає процес гіперполяризації мембрани. При гіперполяризації збудження не виникає, хоча пасивна відповідь збільшується зі збільшенням сили стимулу. Для гіперполяризуючих і малих підпорогових деполяризуючих імпульсах поведінка мембрани аналогічна поведінці пасивного RC-ланцюжка. Для деполяризуючих стимулів зі зростаючою амплітудою досягається рівень, при якому виникає потенціал дії. Відхилення від пасивної поведінки мембрани починає спостерігатися, коли стимул перевищує 50 ... 80% значення порогового потенціалу.

Для встановлення походження потенціалу дії треба звернутися до рівняння Голдмана. При виведенні рівняння Голдмана ключовим було припущення про існування стаціонарного стану, в якому повна щільність іонного потоку $J = 0$. На вершині потенціалу дії $\frac{dU_m}{dt} = 0$, отже $I_c = 0$, а тому щільність повного струму через мембрану теж повинна дорівнювати нулю (квазістаціонарний стан). Однак, при піковому значенні потенціалу дії проникність мембрани відмінна від проникності в спокої.

Експериментально встановлено, що пік потенціал дії наближається до потенціалу Нернста для натрію, але ніколи не перевищує його. Цей результат узгоджується з можливим підвищенням натрієвої проникності.

Було показано, що добре співпадіння теорії з експериментом досягається якщо взяти для мембран $P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1.0 : 0.01 : 0.45$ в стані спокою та $P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1.0 : 10.0 : 0.45$ на піку потенціала дії.

Впливом хлору на поведінку в спокої можна знехтувати. В результаті в якості першого наближення, враховуючи відмінність проникностей P_{Na} і P_K , можна покласти, що

$$U_m \approx U_K = \varphi_T \ln \frac{[K]_e}{[K]_i} \quad \text{в стані спокою}$$

$$U_m \approx U_{Na} = \varphi_T \ln \left[\frac{[Na]_e}{[Na]_i} \right] \quad \text{на піку потенціала дії.}$$

3.3. Моделювання потенціалу дії

Мембранний потенціал в довільний момент часу можна представити наступним чином

$$U_m(t) = U_{m0} + u_m(t), \quad (3.1)$$

де $u_m(t)$ – змінна складова мембранного потенціалу, U_{m0} – потенціал спокою, що визначається з моделі паралельних провідностей як

$$U_{m0} = \frac{-G_{K0}E_K + G_{Na0}E_{Na} - G_l E_l}{G_{K0} + G_{Na0} + G_l}, \quad (3.2)$$

де G_{K0} , G_{Na0} – провідності для іонів калію та натрію в стані спокою,

$E_K = -\varphi_T \ln \frac{[K^+]_e}{[K^+]_i}$, $E_{Na} = \varphi_T \ln \frac{[Na^+]_e}{[Na^+]_i}$ – електрорушійна сила (ЕРС) джерел, що

моделюють потенціал Нернста для калію та натрію, G_l – провідність витоку через мембрану, E_l – електрорушійна сила джерела, що моделює потенціал Нернста для іонів хлору, процеси витоку та інші фактори, які впливають на потенціал мембрани в стані спокою. Величину E_l на практиці обирають так, щоб при заданій провідності G_l потенціал спокою дорівнював заданій величині U_{m0} .

Під час протікання крізь мембрану деполяризуючого струму I_d , як впливає з моделі паралельних провідностей, змінна складова мембранного потенціалу повинна задовольняти диференційному рівнянню

$$\frac{du_m}{dt} = \frac{1}{C_m} (-I_K(u_m, t) - I_{Na}(u_m, t) - I_l + I_d), \quad (3.3)$$

де $I_K(u_m, t) = G_K(u_m, t)(U_{m0} + u_m + E_K)$ – часова залежність калієвого струму,

$I_{Na}(u_m, t) = G_{Na}(u_m, t)(U_{m0} + u_m - E_{Na})$ – часова залежність натрієвого струму,

$I_l = G_l(U_{m0} + u_m + E_l)$ – струм витоку через мембрану,

$$I_d = \begin{cases} I_{d0}, & 0 < t < T_d \\ 0, & t \geq T_d \end{cases} \text{ – струм деполяризації,}$$

T_d – тривалість дії деполяризуючого струму.

Калієва і натрієва провідності, $G_K(u_m, t)$ та $G_{Na}(u_m, t)$, при деполяризації мембрани описуються рівняннями Ходжкіна-Хакслі:

$$G_K(u_m, t) = G_{K\max} n^4(u_m, t), \quad (3.4)$$

$$G_{Na}(u_m, t) = G_{Na\max} m^3(u_m, t)h(u_m, t) \quad (3.5)$$

де $G_{K\max}$ – провідність мембрани для іонів калію у випадку, коли всі калієві канали мембрани знаходяться у відкритому стані, n – функція активації калієвих каналів, $G_{Na\max}$ – провідність мембрани для іонів натрію у випадку, коли всі натрієві канали мембрани знаходяться у відкритому стані, m – функція активації натрієвих каналів, h – функція інактивації натрієвих каналів.

Функції активації та інактивації мають сенс ймовірності того, що субодинаця іонного каналу знаходиться у відкритому стані. Вони є розв'язками диференціальних рівнянь:

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty - n}{\tau_n}, \quad (3.6)$$

$$\frac{dm}{dt} = \frac{m_\infty - m}{\tau_m}, \quad (3.7)$$

$$\frac{dh}{dt} = \frac{h_\infty - h}{\tau_h}, \quad (3.8)$$

де $\tau_n = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n}$ – час релаксації активації калієвих каналів;

$\alpha_n = \frac{10(0.01 - u_m)}{\exp\left(\frac{0.01 - u_m}{0.01}\right) - 1}$ – швидкість переходу активаційних субодинаць калієвих каналів з закритого стану у відкритий;

$\beta_n = 125 \exp\left(-\frac{u_m}{0.08}\right)$ – швидкість переходу активаційних субодиниць калієвих каналів з відкритого стану у закритий;

$$n_\infty = \alpha_n \tau_n;$$

$\tau_m = \frac{1}{\alpha_m + \beta_m}$ – час релаксації активації натрієвих каналів;

$\alpha_m = \frac{100(0.025 - u_m)}{\exp\left(\frac{0.025 - u_m}{0.01}\right) - 1}$ – швидкість переходу активаційних субодиниць натрієвих каналів з закритого стану у відкритий;

натрієвих каналів з закритого стану у відкритий;

$\beta_m = 4 \cdot 10^3 \exp\left(-\frac{u_m}{0.018}\right)$ – швидкість переходу активаційних субодиниць натрієвих каналів з відкритого стану у закритий;

натрієвих каналів з відкритого стану у закритий;

$$m_\infty = \alpha_m \tau_m;$$

$\tau_h = \frac{1}{\alpha_h + \beta_h}$ – час релаксації інактивації натрієвих каналів;

$\alpha_h = 70 \exp\left(-\frac{u_m}{0.002}\right)$ – швидкість переходу інактиваційних субодиниць натрієвих каналів з закритого стану у відкритий;

натрієвих каналів з закритого стану у відкритий;

$\beta_h = \frac{10^3}{\exp\left(\frac{0.03 - u_m}{0.01}\right) + 1}$ – швидкість переходу інактиваційних субодиниць натрієвих каналів з відкритого стану в закритий;

натрієвих каналів з відкритого стану в закритий;

$$h_\infty = \alpha_h \tau_h.$$

Якщо вважати, що до впливу деполяризуючого стимулу мембрана знаходилась в стані спокою, то змінна складова мембранного потенціалу повинна задовольняти початковій умові:

$$u_m(0) = 0. \quad (3.9)$$

Якщо n_0 – це ймовірність того, що активаційна субодиниця калієвого каналу в стані спокою знаходиться у відкритому стані, тоді

$$n(0) = n_0. \quad (3.10)$$

Аналогічно, нехай m_0 і h_0 – ймовірності того, що активаційна субодиноця та інактивна субодиноця натрієвого каналу в стані спокою знаходяться у відкритому стані. Тоді

$$m(0) = m_0, \quad (3.11)$$

$$h(0) = h_0. \quad (3.12)$$

Значення n_0 , m_0 та h_0 можуть бути знайдені як n_∞ , m_∞ та h_∞ для $u_m = 0$. Знаючи n_0 , m_0 та h_0 , з рівнянь (3.4) та (3.5) можна знайти максимальні провідності мембрани для калію та натрію:

$$G_{K \max} = \frac{G_{K0}}{n_0^4}, \quad (3.13)$$

$$G_{Na \max} = \frac{G_{Na0}}{m_0^3 h_0}. \quad (3.14)$$

Рівняння (3.3), (3.6)-(3.12) складають задачу Коші відносно функцій $u_m(t)$, n , m та h . Дана задача Коші може бути подана у вигляді:

$$\begin{aligned} \frac{du_m}{dt} &= f_1(u_m, n, m, h, t); \\ \frac{dn}{dt} &= f_2(u_m, n, m, h, t); \\ \frac{dm}{dt} &= f_3(u_m, n, m, h, t); \\ \frac{dh}{dt} &= f_4(u_m, n, m, h, t), \end{aligned} \quad (3.15)$$

де функції f_1 , f_2 , f_3 , f_4 визначаються з рівнянь (3.3), (3.6)-(3.8), а початкові умови з (3.9)-(3.12). Поведінку функцій активації $n(t)$, $m(t)$ та інактивності $h(t)$ під час зміни потенціалу дії мембрани $u_m(t)$ наведено на рис. 3.7.

Задача Коші (3.15), (3.9)-(3.12) є системою жорстких диференціальних рівнянь. Тому для її розв'язку необхідно використовувати неявні методи інтегрування.

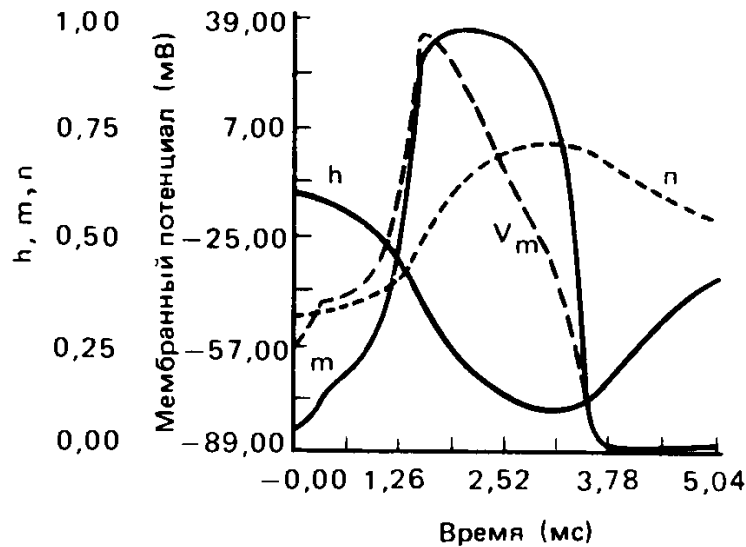


Рис. 3.7. Залежність функцій активації $n(t)$, $m(t)$ та інактивації $h(t)$ від зміни потенціалу дії мембрани $u_m(t)$

В якості спрощеного, проте, більш грубого розв'язання задачі Коші можна використовувати наступний прийом. Якщо швидкості переходів активаційних (інактиваційних) субодиниць іонних каналів з закритого стану у відкритий і навпаки змінюються слабо в межах кроку інтегрування, тоді час релаксації τ_n , τ_m , τ_h та значення n_∞ , m_∞ , h_∞ можна вважати слабо змінними. Приймаючи їх константами, які залежать лише від напруги і не залежать від часу, рівняння (3.6)-(3.8) можна розв'язати явним способом. Тоді

$$n(u_m, t) = n_\infty - (n_\infty - n_0)e^{-\frac{t}{\tau_n}}; \quad (3.16)$$

$$m(u_m, t) = m_\infty - (m_\infty - m_0)e^{-\frac{t}{\tau_m}}; \quad (3.17)$$

$$h(u_m, t) = h_\infty - (h_\infty - h_0)e^{-\frac{t}{\tau_h}}. \quad (3.18)$$

В цьому випадку задача (3.15), (3.9)-(3.12) зводиться до задачі Коші з одним диференціальним рівнянням:

$$\frac{du_m}{dt} = f_1(u_m, t); \quad (3.19)$$

$$u_m(0) = u_{m0} = 0.$$

Величину E_l визначають з (3.2). Величини G_{Kmax} , $G_{Na max}$ знаходять з рівнянь (3.13) і (3.14) з врахуванням того, що n_0 , m_0 та h_0 є усталеними значеннями функцій активації та інактивації n_∞ , m_∞ та h_∞ для $u_m = 0$.

Після виникнення потенціалу дії слідує період, під час якого мембрана не може бути повторно збуджена (рис. 3.8, 3.9), тобто спостерігається стан так званої *абсолютної рефрактерності*. Після деякого періоду часу відновлюється можливість повторно викликати потенціал дії, але для цього потрібно подавати аномально великий стимул. Цей період часу характеризується станом *відносної рефрактерності*.

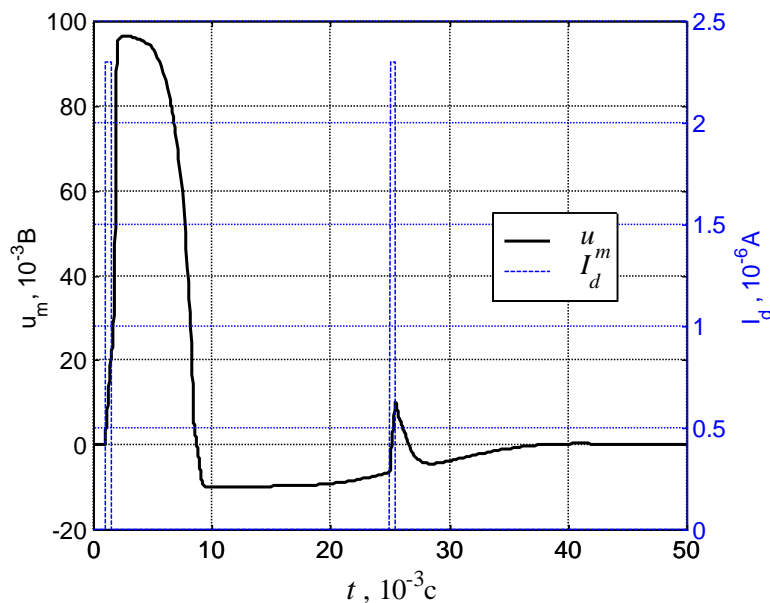


Рис. 3.8. Потенціал мембрани при збудженні двома деполяризуючими імпульсами, що подаються з періодом, меншим за період рефрактерності

Наявність обох станів можна пояснити на основі поведінки функції інактивації натрієвих каналів h . Після виникнення потенціалу дії h зменшується до дуже низького значення, який не дає знову виникнути збудженню. Для повернення до нормального рівня h має пройти якийсь час. Також необхідно, щоб значення функції активації калієвих каналів n встигло знизитися, оскільки для виникнення збудження необхідним є виконання умови: $|I_{Na}| > |I_K|$. При виконанні цієї умови загальний потік катіонів всередину клітини викликає збільшення потенціалу U_m і запускає регенеративний процес, який характеризує

фазу наростання потенціалу дії (тобто, зростання U_m викликає зростання G_{Na} , що в свою чергу веде до подальшого збільшення U_m і т.д.)

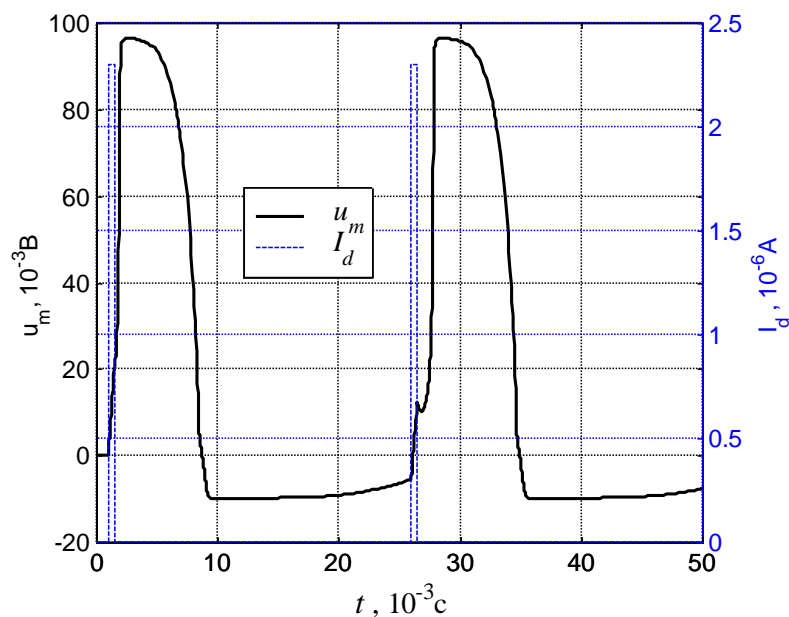


Рис. 3.9. Потенціал мембрани при збудженні двома деполаризуючими імпульсами, що подаються з періодом, більшим за період рефрактерності

Експериментальні дослідження показали, що збудження мембрани може виникнути після закінчення тривалої гіперполяризації. Оскільки при гіперполяризації мембрани електрод у зовнішньому середовищі є анодом, то це явище називають *збудженням клітини анодним розмиканням*. Наявність такого ефекту можна пояснити наступним чином. Безпосередньо перед зняттям гіперполяризації рівень h є підвищеним, в той час як рівні m і n є пониженими. Проте після відновлення нормального U_m функція активації натрієвих каналів m швидко відновлює своє значення, оскільки час релаксації активації натрієвих каналів τ_m є дуже малим. Отже, в результаті того, що $\tau_m \ll \tau_n, \tau_h$, виникає стан зі зниженим значенням n , нормальним значенням m і підвищеним значенням h . Таке поєднання трьох параметрів створює умову, за якої $|I_{Na}| > |I_K|$, в результаті чого можливим стає виникнення збудження. Виникнення такого збудження спостерігається при використанні позаклітинних електродів. В цьому випадку мембрана під анодом під час стимуляції гіперполяризується. З такою процедурою стимуляції пов'язана назва цього явища: *збудження анодним розмиканням*.

Якщо у внутрішньоклітинне середовище клітини ввести мікроелектрод і пропустити стимулюючий струм між ним та іншим позаклітинним мікроелектродом, то можна дослідити *пороговий характер потенціалу дії*, виникнення якого залежить від значень амплітуди I_{d0} та тривалості T_d імпульса деполяризації (рис.3.10).

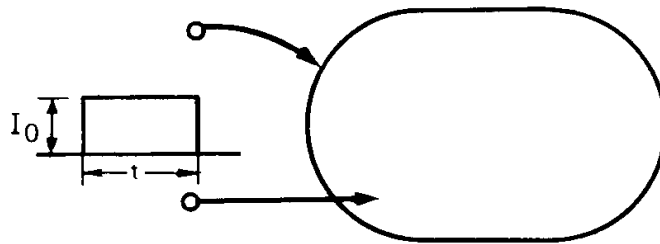


Рис. 3.10. Прикладання стимулюючого імпульсу струму між внутрішньоклітинним та позаклітинним мікроелектродами

Можна записати рівняння для визначення порогового значення мембранного потенціалу, що відображає процес, при якому імпульс деполяризації заряджає ємність мембрани:

$$U_m = \frac{1}{C_m} \int_0^{T_d} I_d dt = \frac{I_{d0} T_d}{C_m}$$

Звідки отримується співвідношення між амплітудою I_{d0} та тривалістю T_d імпульса деполяризації:

$$I_{d0} = \frac{U_m C_m}{T_d}$$

Згідно останнього відношення можна побудувати залежність, наведену на рис. 3.11. Ця залежність має параметри: P – реобазис – найменше значення струму, яке викликає потенціал дії; X – хронаксія - мінімальний час, протягом якого струм, рівний подвійній реобазису, повинен діяти на тканину, щоб викликати ПД.

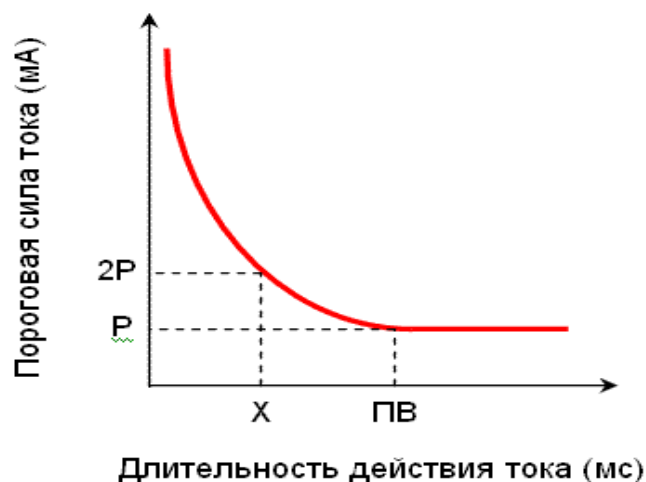


Рис. 3.11. Залежність «порогова амплітуда струму– тривалість імпульсу струму»

У зв'язку з наявністю потоку натрію в клітину і в спокої, і під час виникнення потенціалу дії, а також потоку калію назовні при цих же умовах, можна було б очікувати, що через деякий час внутрішньо- і позаклітинне середовища досягнуть доннановської рівноваги і збудливість зникне. Це сталося б, якби не існувало процесу, який переміщує іони в зворотному напрямку. Оскільки описаний вище рух іонів спрямований за їх електрохімічним градієнтом, рух у зворотному напрямку вимагає витрат енергії. Наприклад, при перенесенні натрію з клітини необхідно подолати як спрямоване всередину електричне поле, так і спрямовану всередину дифузійну силу. Енергія, яка приводить в дію цей процес, компенсує витрати енергії в спокої та під час розповсюдження потенціалу дії, так як вона відновлює і ефективно підтримує електрохімічні градієнти, що відповідають за виникнення потенціалу дії. Ця енергія забезпечується *активним перенесенням іонів* або *іонним насосом (K-Na насосом)* і є енергією метаболізму, так що енергія, яка надходить з їжею, перетворюється в елементарні струми активних іонів

Контрольні запитання

1. Назвіть іони, які відіграють ту або іншу роль в динаміці біоелектричних потенціалів.
2. Поясніть явища, що супроводжують генезис потенціалу дії.
3. Як співвідносяться проникності мембрани для різних іонів ($p_K : p_{Na} : p_{Cl}$) у стані спокою та у стані збудження?
4. Яка умова повинна виконуватись між струмами для іонів натрію I_{Na} та калію I_K для виникнення потенціалу дії клітинної мембрани?
5. Як зміниться амплітуда потенціалу дії клітинної мембрани, якщо внутрішньоклітинна концентрація іонів натрію $[Na]_i$ збільшиться?
6. Що таке рефрактерність і які механізми цього явища?
7. В чому полягає механізм збудження клітини анодним розмиканням?

Тема 4. Лекції № 6-7

Поширення збудження мембрани.

Моделювання поширення потенціалу дії мембрани

Збудження, що виникає в певному місці клітини, з часом поширюється вздовж мембрани. Основною причиною такого поширення є локальні струми, що протікають вздовж мембрани за рахунок різниці потенціалів між збудженою ділянкою клітини і незбудженою. Локальні струми приводять до деполяризації ділянок мембрани, які прилягають до області збудження. При цьому, по мірі зарядження ємності мембрани, потенціал мембрани на цих ділянках з часом підвищується і при перевищенні порогового значення виникає збудження, яке далі поширюється на суміжні області. Для біологічних клітин, які мають циліндричну симетрію, процеси поширення потенціалу дії можна легко описати за допомогою моделі з провідним осердям. Циліндрична конфігурація клітинного волокна є характерною для нерва поперечно-смугастого м'язу. Більше того, результати, отримані для цієї простої геометрії, можна застосувати до більш складних структур, таких як нервовий стовбур, пучок м'язових волокон і навіть серцевий м'яз.

Модель з провідним осердям дозволяє зв'язати другу просторову похідну потенціалу на мембрані зі струмом, що протікає крізь мембрану, та зовнішнім струмом збудження:

$$\frac{\partial^2 U_m}{\partial z^2} = (r_i + r_e)i_m + i_p r_e \quad (4.1)$$

де U_m – потенціал мембрани, i_m – погонний струм мембрани (струм мембрани одиничної довжини), який вимірюється в А/м, r_e та r_i – погонні опори (питомі опори на одиницю довжини) позаклітинного та внутрішньоклітинного середовища, які вимірюються в Ом/м, i_p – погонний зовнішній струм збудження.

Можна представити потенціал мембрани, що є функцією від координат та часу, як

$$U_m(z, t) = U_{m0} + u_m(z, t), \quad (4.2)$$

де $u_m(z, t)$ – змінна складова мембранного потенціалу, що показує відхилення потенціалу мембрани від потенціалу спокою, U_{m0} – потенціал спокою мембрани, z – просторова координата вздовж напрямку поширення, t – час. Тоді рівняння (4.1) перепишеться у вигляді:

$$\frac{\partial^2 u_m}{\partial z^2} = (r_i + r_e)i_m + i_p r_e \quad (4.3)$$

Рівняння (4.3) містить параметри середовища та мембрани, які не дуже зручні у користуванні. Тому знайдемо їх взаємозв'язок з величинами, які можна легко виміряти. Такими величинами є об'ємні питомі опори позаклітинного та внутрішньоклітинного середовища, ρ_e та ρ_i , які вимірюються в Ом·м, і щільність струму мембрани J_m , яка вимірюється в А/м². Нехай діаметр циліндричної клітини дорівнює D . Тоді

$$r_e = \frac{4\rho_e}{\pi D^2}, \quad r_i = \frac{4\rho_i}{\pi D^2}, \quad i_m = J_m \pi D. \quad (4.4)$$

Підставляючи (3.4) в (3.3), отримаємо:

$$\frac{\partial^2 u_m}{\partial z^2} = \frac{4(\rho_i + \rho_e)}{D} J_m + \frac{4\rho_e}{\pi D^2} i_p. \quad (4.5)$$

З моделі паралельних провідностей:

$$J_m = J_K + J_{Na} + J_l + C_m \frac{\partial u_m}{\partial t}, \quad (4.6)$$

де $J_K = G_K(u_m, t)(U_{m0} + u_m + E_K)$ – щільність калієвого струму,
 $J_{Na} = G_{Na}(u_m, t)(U_{m0} + u_m - E_{Na})$ – щільність натрієвого струму,
 $J_l = G_l(U_{m0} + u_m + E_l)$ – щільність струму витоку через мембрану, C_m – питома ємність мембрани, E_K – потенціал Нернста для іонів калію, E_{Na} – потенціал Нернста для іонів натрію, G_l – питома провідність витоку, E_l – еквівалентний потенціал витоку. Калієва та натрієва питомі провідності $G_K(u_m, t)$ і $G_{Na}(u_m, t)$ описуються рівняннями Ходжкіна та Хакслі, що наведені в розділі 3.

Підставляючи вираз (4.6) в рівняння (4.5), отримаємо:

$$\frac{\partial^2 u_m}{\partial z^2} - \frac{4(\rho_i + \rho_e)}{D} C_m \frac{\partial u_m}{\partial t} = \frac{4(\rho_i + \rho_e)}{D} (J_K + J_{Na} + J_l) + \frac{4\rho_e}{\pi D^2} i_p. \quad (4.7)$$

Рівняння (4.7) є нелінійним диференціальним рівнянням в частинних похідних параболічного типу. Його розв'язком є хвильовий процес.

Для числового розв'язання рівняння (4.7) можна використати метод кінцевих різниць. При цьому задача (4.7) може бути зведена до задачі Коші. Для цього відрізок $[0, z_{end}]$, на якому шукається розв'язок, розбиваємо рівномірною сіткою з кроком $\Delta z = \frac{z_{end}}{N}$, де N – кількість вузлів сітки (рис. 4.1).

Замість розв'язку $u_m(z, t)$, можна шукати розв'язки $u_1(t), u_2(t), \dots, u_N(t)$ у вузлах сітки z_1, z_2, \dots, z_N .

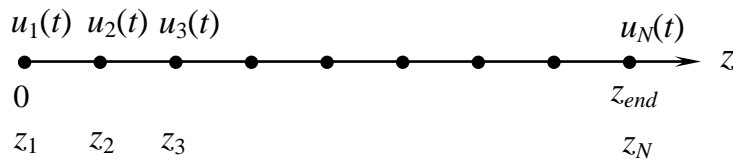


Рис. 4.1. Розташування вузлів та відповідних їм розв'язків вздовж напрямку поширення потенціалу дії

Для апроксимації похідної $\frac{\partial^2 u_m}{\partial z^2}$ у внутрішніх вузлах відрізка $[0, z_{end}]$

$z = z_k$, $k = \overline{2, N-1}$ необхідно побудувати поліном Лагранжа, що проходить

крізь точки (z_{k-1}, u_{k-1}) , (z_k, u_k) та (z_{k+1}, u_{k+1}) і обчислити другу похідну явним чином. Тоді:

$$\frac{\partial^2 u_m(z_k, t)}{\partial z^2} \approx \frac{u_{k-1} - 2u_k + u_{k+1}}{\Delta z^2}, \quad k = \overline{2, N-1}. \quad (4.8)$$

Для апроксимації похідної $\frac{\partial^2 u_m}{\partial z^2}$ в крайніх точках $z = z_1$ та $z = z_N$

необхідно побудувати інтерполяційний поліном Лагранжа, що проходить крізь чотири точки, наприклад, точки (z_1, u_1) , (z_2, u_2) , (z_3, u_3) і (z_4, u_4) . Вирахувавши другу похідну явним чином в точці $z = z_1$, отримаємо:

$$\frac{\partial^2 u_m(z_1, t)}{\partial z^2} \approx \frac{-u_4 + 4u_3 - 5u_2 + 2u_1}{\Delta z^2}. \quad (4.9)$$

Аналогічно для точки $z = z_N$:

$$\frac{\partial^2 u_m(z_N, t)}{\partial z^2} \approx \frac{-u_{N-3} + 4u_{N-2} - 5u_{N-1} + 2u_N}{\Delta z^2}. \quad (4.10)$$

Підставляючи вирази (4.8)-(4.10) у рівняння (4.7), маємо:

$$\begin{aligned} \frac{du_1}{dt} &= \frac{1}{C_m} \left(\frac{D}{4(\rho_i + \rho_e)} \frac{-u_4 + 4u_3 - 5u_2 + 2u_1}{\Delta z^2} - J_{K1} - J_{Na1} - J_{I1} - \frac{\rho_e}{(\rho_i + \rho_e)\pi D} i_{p1} \right) \\ \frac{du_k}{dt} &= \frac{1}{C_m} \left(\frac{D}{4(\rho_i + \rho_e)} \frac{u_{k-1} - 2u_k + u_{k+1}}{\Delta z^2} - J_{Kk} - J_{Nak} - J_{Ik} - \frac{\rho_e}{(\rho_i + \rho_e)\pi D} i_{pk} \right), \quad k = \overline{2, N-1} \\ \frac{du_N}{dt} &= \frac{1}{C_m} \left(\frac{D}{4(\rho_i + \rho_e)} \frac{-u_{N-3} + 4u_{N-2} - 5u_{N-1} + 2u_N}{\Delta z^2} - J_{KN} - J_{NaN} - J_{IN} - \frac{\rho_e}{(\rho_i + \rho_e)\pi D} i_{pN} \right) \end{aligned} \quad (4.11)$$

де J_{Kk} , J_{Nak} , J_{Ik} – щільності калієвого та натрієвого струму, а також струму витоку в точці $z = z_k$, i_{pk} – щільність зовнішнього струму збудження на одиницю довжини в точці $z = z_k$.

Нехай в момент часу $t = 0$ клітина знаходилась в стані спокою. Тоді

$$u_k(0) = 0, \quad k = \overline{1, N}. \quad (4.12)$$

Рівняння (4.11) та (4.12) утворюють задачу Коші відносно функцій $u_k(t)$, $k = \overline{1, N}$. Для її числового розв'язку можна використовувати відомі методи. При цьому необхідно враховувати, що система (4.1) є системою

жорстких диференційних рівнянь. Тому варто віддавати перевагу неявним схемам інтегрування.

Варто відмітити, що щільності струмів J_{Kk} та J_{Nak} залежать не лише від напруги u_k , але й від функцій активації та інактивації субодиниць іонних каналів:

$$J_{Kk} = G_{K\max} n_k^4 (U_{m0} + u_k + E_K), \quad (4.13)$$

$$J_{Nak} = G_{Na\max} m_k^3 h_k (U_{m0} + u_k - E_{Na}), \quad (4.14)$$

де $G_{K\max}$ – питома провідність мембрани для іонів калію, яка вимірюється в $\text{См}/\text{м}^2$, у випадку, якщо всі калієві канали мембрани знаходяться у відкритому стані, n_k – функція активації калієвих каналів в точці $z = z_k$, $G_{Na\max}$ – питома провідність мембрани для іонів натрію, яка вимірюється в $\text{См}/\text{м}^2$, у випадку, якщо всі натрієві канали мембрани знаходяться у відкритому стані, m_k – функція активації натрієвих каналів, h_k – функція інактивації натрієвих каналів в точці $z = z_k$. При цьому, функції n_k , m_k і h_k є розв'язками задачі Коші:

$$\frac{dn_k}{dt} = \frac{n_{\infty k} - n_k}{\tau_{nk}}, \quad (4.15)$$

$$\frac{dm_k}{dt} = \frac{m_{\infty k} - m_k}{\tau_{mk}}, \quad (4.16)$$

$$\frac{dh_k}{dt} = \frac{h_{\infty k} - h_k}{\tau_{hk}}, \quad (4.17)$$

$$n_k(0) = n_{0k}, \quad (4.18)$$

$$m_k(0) = m_{0k}, \quad (4.19)$$

$$h_k(0) = h_{0k}. \quad (4.20)$$

Зміст і числові значення параметрів $n_{\infty k}$, $m_{\infty k}$, $h_{\infty k}$, n_{0k} , m_{0k} , h_{0k} , τ_{nk} , τ_{mk} і τ_{hk} визначені в розділі 3. Нижній індекс k визначає належність цих параметрів до точки $z = z_k$. Величини $G_{K_{\max}}$ і $G_{Na_{\max}}$ знаходять, використовуючи значення питомих провідностей мембрани для іонів калію та натрію G_{K0} і G_{Na0} в стані спокою, а також значення n_0 , m_0 та h_0 . Варто відмітити, що параметри задачі Коші (4.15)-(4.20) залежать від напруги u_k . Тому вказану задачу Коші необхідно розв'язувати в системі з задачею Коші (4.11) та (4.12).

Таким чином, задача (4.7) може бути зведена до задачі Коші:

$$\begin{aligned} \frac{d\mathbf{Y}}{dt} &= \mathbf{F}(\mathbf{Y}), \\ \mathbf{Y}(0) &= \mathbf{Y}_0, \end{aligned} \tag{4.21}$$

де

$$\mathbf{Y} = \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \\ \text{L} \\ u_N \\ n_1 \\ n_2 \\ \text{L} \\ n_N \\ m_1 \\ m_2 \\ \text{L} \\ m_N \\ h_1 \\ h_2 \\ \text{L} \\ h_N \end{bmatrix} \quad \mathbf{F}(\mathbf{Y}) = \begin{bmatrix} f_1(\mathbf{Y}) \\ f_2(\mathbf{Y}) \\ \text{L} \\ f_N(\mathbf{Y}) \\ f_{N+1}(\mathbf{Y}) \\ f_{N+2}(\mathbf{Y}) \\ \text{L} \\ f_{2N}(\mathbf{Y}) \\ f_{2N+1}(\mathbf{Y}) \\ f_{2N+2}(\mathbf{Y}) \\ \text{L} \\ f_{3N}(\mathbf{Y}) \\ f_{3N+1}(\mathbf{Y}) \\ f_{3N+2}(\mathbf{Y}) \\ \text{L} \\ f_{4N}(\mathbf{Y}) \end{bmatrix} \quad \mathbf{Y}_0 = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ \text{L} \\ 0 \\ n_0 \\ n_0 \\ \text{L} \\ n_0 \\ m_0 \\ m_0 \\ \text{L} \\ m_0 \\ h_0 \\ h_0 \\ \text{L} \\ h_0 \end{bmatrix}$$

Функції f_1, f_2, \dots, f_N є правими частинами рівняння (4.11), а функції $f_{N+1}, f_{N+2}, \dots, f_{2N}; f_{2N+1}, f_{2N+2}, \dots, f_{3N}; f_{3N+1}, f_{3N+2}, \dots, f_{4N}$ відповідно правими частинами рівнянь (4.15), (4.16) та (4.17).

Розв'язки задачі (4.7) та відповідно (4.21) залежать від розподілу зовнішнього струму збудження i_p вздовж клітини. При цьому, як легко можна побачити з рівнянь (4.11), додатній струм i_p , тобто струм, що втікає у внутрішньоклітинне середовище, приводить до зменшення потенціалу на мембрані, тобто до гіперполяризації мембрани. Оскільки в цьому випадку зовнішній електрод, з якого витікає струм, є анодом, то кажуть, що мембрана під анодом гіперполяризується. Отже, для деполяризації мембрани струм зовнішнього електрода повинен витікати з позаклітинного простору і його варто обирати від'ємним.

Припустимо, що струм зовнішнього електрода втікає у позаклітинний простір в точці $z = 0$. Тоді

$$i_{pk} = \begin{cases} -I_d(t), & k = 1 \\ 0, & k = \overline{2, N} \end{cases}$$

де струм деполяризації $I_d(t)$ є імпульсом тривалості T_d та амплітудою I_{d0} :

$$I_d(t) = \begin{cases} I_{d0}, & 0 < t < T_d \\ 0, & t \geq T_d \end{cases}.$$

При гіперполяризуючих зовнішніх впливах, а також при деполяризуючих впливах, які нижче порогових, мембрана веде себе подібно лінійному RC -колу (рис. 4.2). В цьому випадку рівняння (4.3) можна розв'язати аналітично. Дійсно, як впливає з рис. 4.2, в цьому випадку питомий струм мембрани одиничної довжини дорівнює

$$i_m = \frac{u_m}{\rho_m} + c_m \frac{du_m}{dt}, \quad (4.22)$$

де ρ_m – питомий об'ємний опір мембрани в підпорогових умовах, який вимірюється в Ом*м, а c_m – погонна ємність мембрани (питома ємність на одиницю довжини клітини), що вимірюється в Ф/м.

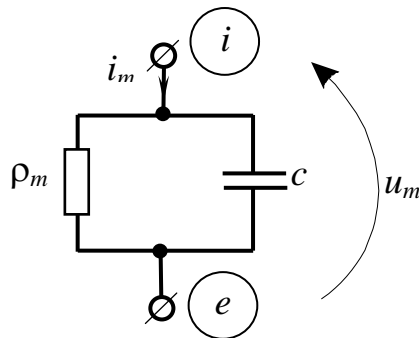


Рис. 4.2. Електрична еквівалентна схема елементарної мембрани одиничної довжини в підпорогових умовах

Підставляючи (4.22) в (4.3):

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 u_m}{\partial z^2} - \tau \frac{\partial u_m}{\partial t} - u_m = r_e \lambda^2 i_p, \quad (4.23)$$

де

$$\lambda = \sqrt{\frac{\rho_m}{r_e + r_i}}, \quad (4.24)$$

λ – стала довжини, $\tau = \rho_m c_m$ – стала часу мембрани.

Можна припустити, що зовнішній струм втікає в позаклітинний простір в точці $z = 0$ і має сходинкоподібну форму в часі, яка описується функцією Хевісайда $\sigma(t)$:

$$i_p = -I_{d0} \delta(z) \sigma(t). \quad (4.25)$$

В цьому випадку рівняння (4.23) може бути розв'язане аналітично. Для цього можна використати перетворення Лапласа. Замість функції $u_m(z, t)$ будемо шукати її зображення $\bar{u}_m(z, p)$. Тоді, враховуючи, що

$\frac{\partial u_m}{\partial t} \xleftrightarrow{\cdot} p\bar{u}_m - u_m(z,0)$, $\sigma(t) \xleftrightarrow{\cdot} \frac{1}{p}$ і приймаючи $u_m(x,0) = 0$, можна отримати диференціальне рівняння

$$\lambda^2 \frac{d^2 \bar{u}_m}{dz^2} - (1 + p\tau) \bar{u}_m = -\frac{r_e \lambda I_{d0} \delta(z)}{p}. \quad (4.26)$$

Розв'язок рівняння (3.26) має вигляд:

$$\bar{u}_m(z, p) = \frac{r_e \lambda I_{d0}}{2p \sqrt{1 + p\tau}} e^{-\frac{\sqrt{1+p\tau}|z|}{\lambda}}. \quad (4.27)$$

Перейшовши в (4.27) від зображення до оригіналу:

$$u_m(z, t) = -\frac{r_e \lambda I_{d0}}{4} \left[e^{-\frac{|z|}{\lambda}} \operatorname{erfc} \left(\frac{|z|}{2\lambda} \sqrt{\frac{\tau}{t}} - \sqrt{\frac{t}{\tau}} \right) - e^{\frac{|z|}{\lambda}} \operatorname{erfc} \left(\frac{|z|}{2\lambda} \sqrt{\frac{\tau}{t}} + \sqrt{\frac{t}{\tau}} \right) \right], \quad (4.28)$$

де $\operatorname{erfc}(y) = 1 - \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^y e^{-x^2} dx$. Залежність (4.28) схематично показана на рис. 4.3.

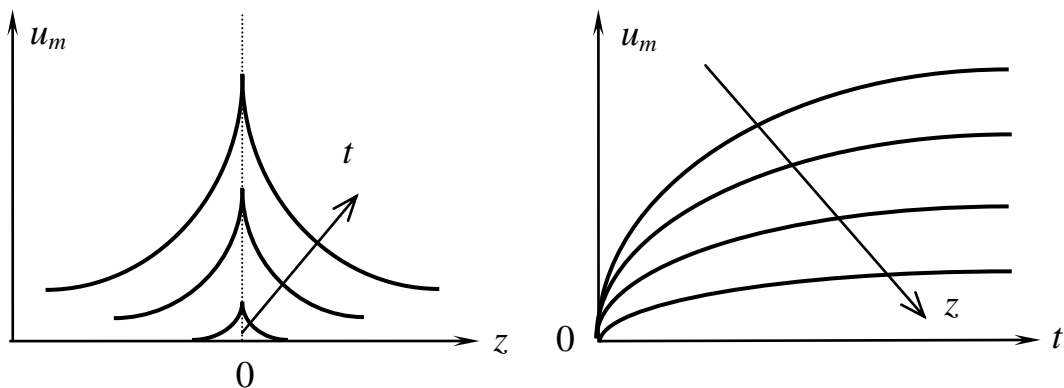


Рис. 4.3. Розподіл потенціалу на мембрані в просторі та в часі при підпороговому збудженні

З (4.28) випливає, що в стаціонарному випадку (при $t \rightarrow \infty$) розподіл потенціалу мембрани вздовж клітини має вигляд:

$$u_m(z) = \frac{r_e \lambda I_{d0}}{2} e^{-\frac{|z|}{\lambda}}. \quad (4.29)$$

З (4.29) випливає фізичний зміст сталої довжини λ клітини. Як видно з (4.29) λ є такою довжиною клітини, на якій потенціал на мембрані при підпороговому збудженні зменшується в e разів. З (4.4) та (4.24) випливає, що стала довжини циліндричної клітини пропорційна діаметру:

$$\lambda = D \sqrt{\frac{\pi \rho_m}{4(\rho_e + \rho_i)}}. \quad (4.30)$$

Варто відмітити, що стала довжини може бути легко знайдена з залежності $\ln(u_m) = f(z)$. Дійсно, з (4.29) для додатних z маємо:

$$\ln(u_m) = \ln\left(\frac{r_e \lambda I_{d0}}{2}\right) - \frac{1}{\lambda} z. \quad (4.31)$$

Отже, величина $\frac{1}{\lambda}$ може бути знайдена як тангенс кута нахилу прямої $\ln(u_m) = f(z)$.

Приймаючи до уваги, що рівняння поширення потенціалу дії вздовж клітинного волокна (4.7) має типовий вид хвильового рівняння, його розв'язок можна подати у вигляді

$$u_m(z, t) = u_m(z - vt), \quad (4.32)$$

де v – швидкість поширення хвилі потенціалу дії.

З виразу (4.32) випливає:

$$\frac{\partial^2 u_m}{\partial z^2} = \frac{1}{v^2} \frac{\partial^2 u_m}{\partial t^2}. \quad (4.33)$$

При самовільному поширенні потенціалу дії у волокні $i_p = 0$, тобто зовнішній струм збудження відсутній. Можна прийняти також $\rho_e = 0$. Тоді з врахуванням виразу (4.35) рівняння (4.7) набуде вигляду:

$$\frac{D}{4\rho_i v^2} \frac{\partial^2 u_m}{\partial t^2} = C_m \frac{\partial u_m}{\partial t} + J_K + J_{Na} + J_l. \quad (4.34)$$

Оскільки права частина (4.36) не залежить від діаметра клітинного волокна D , то це рівняння (4.36) має розв'язок, якщо

$$\frac{D}{4\rho_i v^2} = \text{const} = \frac{1}{A},$$

звідки

$$v = \sqrt{\frac{AD}{4\rho_i}}, \quad (4.35)$$

тобто швидкість поширення хвилі потенціалу дії v пропорційна кореню квадратному з діаметра клітинного волокна D . Коефіцієнт пропорційності A легко знайти, якщо мати експериментальні значення швидкості v для різних діаметрів D .

Емпірично встановлено, що для багатьох клітин швидкість розповсюдження потенціалу дії можна оцінити за формулою

$$v \approx \sqrt{D}, \quad (4.36)$$

якщо значення D задані у мікрометрах, а значення v – у м/с.

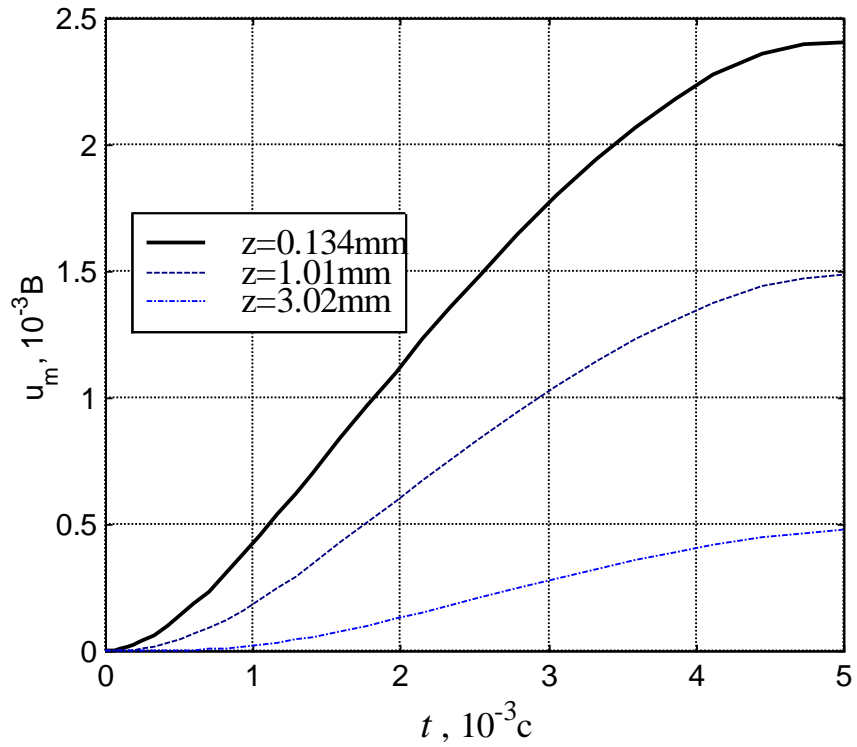


Рис. 4.4. Залежності потенціалу на мембрані u_m від часу t в трьох точках z клітини при підпороговому зовнішньому збудженні

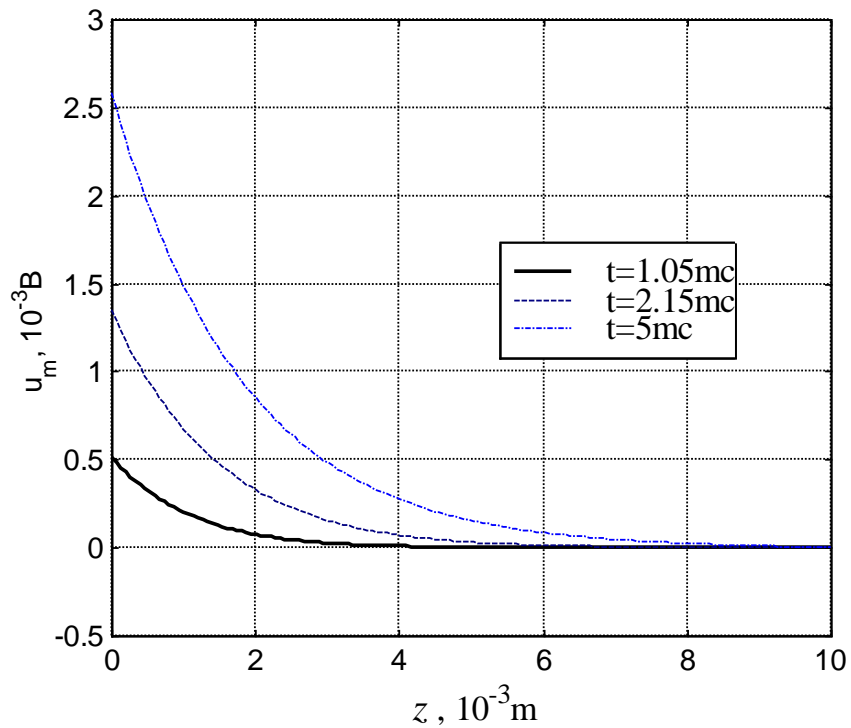


Рис. 4.5. Залежність потенціалу на мембрані u_m вздовж клітини в різні моменти часу t при підпороговому зовнішньому збудженні

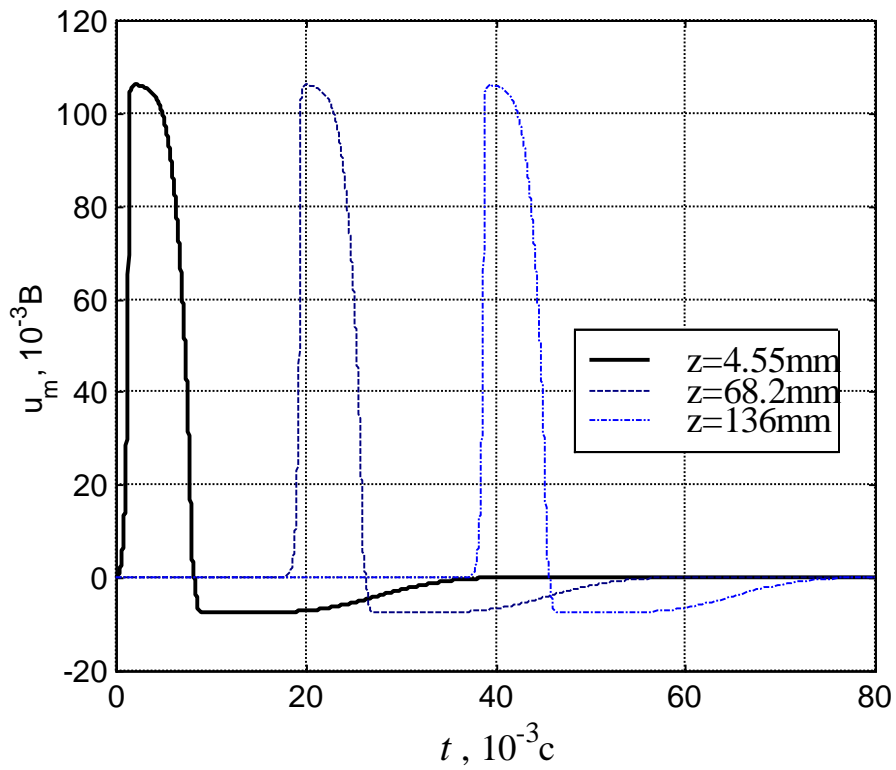


Рис. 4.6. Залежність потенціалу на мембрані u_m від часу t в трьох точках z клітини при зовнішньому збудженні вище порогового значення

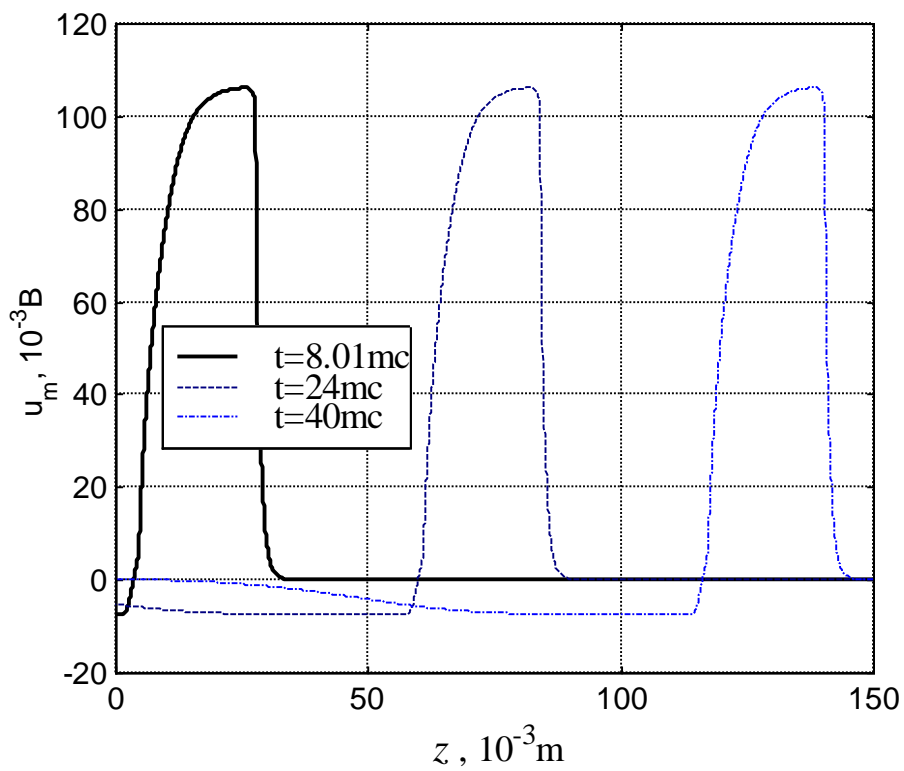


Рис. 4.7. Залежність потенціалу на мембрані u_m вздовж мембрани в різні моменти часу t при зовнішньому впливі вище порогового значення

Контрольні запитання

1. Модель з провідним осердям.
2. Модель мембрани клітини в підпорогових умовах.
3. Модель мембрани клітини в надпорогових умовах.
4. Система рівнянь для вирішення задачі Коші для процесу поширення потенціалу дії вздовж клітинного волокна.
5. Дайте визначення сталої довжини та сталої часу мембрани клітини. Як ці параметри залежать від параметрів клітини та середовища?
6. Як швидкість розповсюдження потенціалу дії залежить від параметрів клітини та середовища?

Тема 5. Лекції № 8-9

Потенціали монопольних та дипольних джерел току.

Позаклітинні поля під час поширення потенціалу дії

Поширення потенціалу дії вздовж клітинного волокна супроводжується протіканням струмів, як у поперечному (струм мембрани), так і в повздовжньому напрямку (локальні струми). Оскільки ці струми частково протікають у позаклітинному середовищі, вони можуть бути виявлені за допомогою позаклітинних електродів або навіть електродів, розташованих на поверхні тіла. Прикладом служить усім відома електрокардіограма.

Електрокардіографічні потенціали, які вимірюються на поверхні тіла, обумовлені сукупністю струмів дії великої кількості клітин тканини серця. Тому необхідно мати опис математичних співвідношень між клітинним потенціалом дії й полями в об'ємному провіднику, які пов'язані з потенціалом дії. Такі кількісні зв'язки дозволяють вивчати “обернену задачу”, що передбачає визначення характеристик функціонування збудливих клітин за даними позаклітинних вимірів. Розв'язок оберненої задачі важливий як для фундаментальних наукових досліджень, так і для клінічної діагностики.

Розглянемо питання про визначення потенціалу, який створено точковим монопольним та дипольним джерелами струму. Нехай точкове джерело електричного струму I_0 (монополь) розміщене в однорідному й нескінченному електропровідному середовищі з питомою провідністю σ (рис. 5.1).

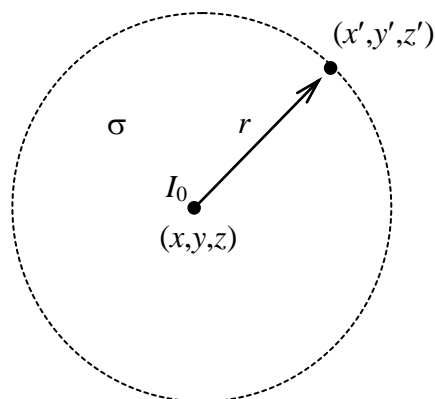


Рис. 5.1. До питання про розрахунок електричного поля, що утворюється монопольним джерелом струму

Розташування джерела у просторі визначається координатами (x, y, z) . Внаслідок однорідності середовища струм тече вздовж радіальних напрямків, причому щільність струму на кожній з концентричних сфер постійна. Внаслідок неперервності струму значення щільності струму, що перетинає сферичну поверхню радіусом r , повинно дорівнювати одній й тій же величині I_0 , поділеній на площу сфери. Враховуючи, що вектор щільності струму \vec{J} спрямований радіально, маємо

$$\vec{J} = \frac{I_0}{4\pi r^2} \vec{e}_r,$$

де \vec{e}_r – одиничний вектор, спрямований від центру до периферії й $r^2 = (x-x')^2 + (y-y')^2 + (z-z')^2$, (x', y', z') – координати розташування точки простору, у якій визначається щільність струму.

Відповідно до закону Ома $\vec{J} = \sigma \vec{E} = -\sigma \vec{\nabla} \varphi$. Тоді $\vec{\nabla} \varphi = -\frac{I_0}{4\pi r^2 \sigma} \vec{e}_r$.

Звідки
$$\frac{\partial \varphi}{\partial r} = -\frac{I_0}{4\pi r^2 \sigma}.$$

Інтегрування останнього рівняння по r приводить до виразу для скалярного електричного потенціалу φ , що створюється точковим джерелом струму

$$\varphi = \frac{I_0}{4\pi r \sigma}. \quad (5.1)$$

Під диполем розуміють сукупність двох точкових джерел з рівними, але протилежними за знаком значеннями струмів, розташованих гранично близько один від іншого.

Нехай джерела струму I_0 та $-I_0$ розташовані на відстані dz один від одного (рис. 5.2). Нехай відстань від точки спостереження до джерела $-I_0$ дорівнює r , а до джерела I_0 дорівнює r_1 . Тоді, використовуючи отриманий вище вираз для

потенціалу, що створюється точковим джерелом струму, та теорему про суперпозицію, маємо

$$\varphi = -\frac{I_0}{4\pi\sigma} \frac{1}{r} + \frac{I_0}{4\pi\sigma} \frac{1}{r_1}.$$

Якщо відстані r і r_1 великі в порівнянні з відстанню dz , то величину r_1 можна виразити через величину r як

$$\frac{1}{r_1} = \frac{1}{r} + \frac{\partial}{\partial z} \left(\frac{1}{r} \right) dz$$

Тоді

$$\varphi = \frac{I_0 dz}{4\pi r \sigma} \frac{\partial}{\partial z} \left(\frac{1}{r} \right).$$

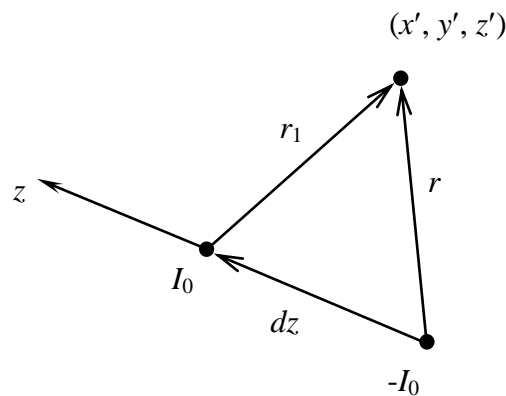


Рис. 5.2. До питання про розрахунок електричного поля, що утворюється дипольним джерелом струму

При заміні похідної за напрямком на одиничний вектор напрямку та градієнт функції одержимо

$$\varphi = \frac{I_0 dz}{4\pi r \sigma} \mathbf{e}_z \cdot \nabla \left(\frac{1}{r} \right). \quad (5.2)$$

Можна показати, що

$$\nabla\left(\frac{1}{r}\right) = -\frac{\mathbf{e}_r}{r^2}. \quad (5.3)$$

Тоді

$$\varphi = \frac{I_0 dz \mathbf{e}_z \cdot \mathbf{e}_r}{4\pi r^2 \sigma} = \frac{I_0 dz \cos \theta}{4\pi r^2 \sigma}, \quad (5.4)$$

де θ – кут між векторами \mathbf{r} та \mathbf{e}_z . Вектор $\mathbf{P} = I_0 dz \mathbf{e}_z$ називають моментом струмового диполя. Тоді

$$\varphi = \frac{\mathbf{P} \cdot \mathbf{e}_r}{4\pi r^2 \sigma} = \frac{|\mathbf{P}| \cos \theta}{4\pi r^2 \sigma}. \quad (5.5)$$

Розглянемо циліндричне волокно діаметром D , що перебуває в однорідному електропровідному середовищі великого об'єму (рис. 5.3). Припустимо, що вздовж цього волокна (у напрямку вісі z) поширюється потенціал дії. Необхідно визначити поле, що породжується в точці з координатами (x', y', z') струмами дії елемента волокна, розташованого в точці з координатами (x, y, z) .

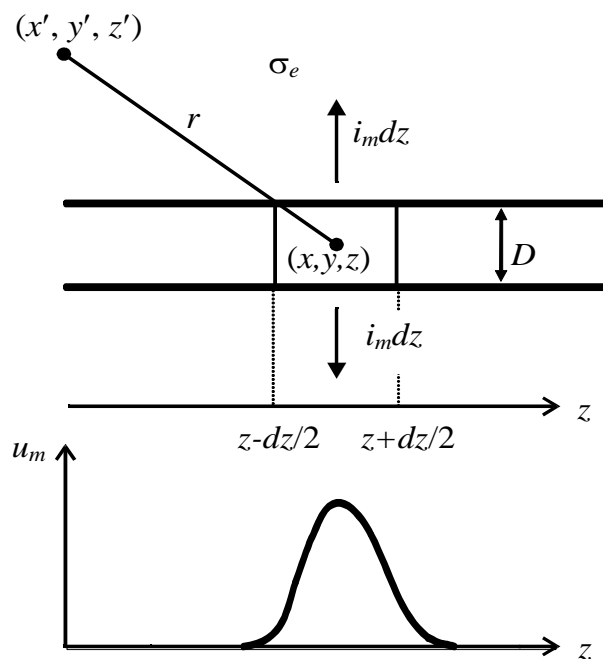


Рис. 5.3. До питання про розрахунок електричного поля, що утворюється при розповсюдженні потенціалу дії вздовж циліндричного клітинного волокна

Електричний струм витікає з цього диференційного елемента волокна у позаклітинний простір, і його можна визначити, як погонний струм мембрани (струм мембрани одиниці довжини волокна) i_m , помножений на довжину елемента волокна dz . Фактично таке елементарне джерело струму має форму кільця, але при спостереженні з відстані, що набагато перевищує діаметр цього кільця, воно, певно, має властивості точкового джерела. Тому приблизно можна вважати, що цей струм витікає з деякої точки в необмежений простір. Тоді у відповідності з (5.1) вираз для потенціалу, що є внеском даного елементарного джерела в загальний потенціал, буде мати вигляд

$$d\varphi = \frac{i_m dz}{4\pi r \sigma_e}, \quad (5.6)$$

де i_m – погонний струм мембрани, σ_e – питома провідність позаклітинного середовища.

Сумарне поле всього волокна можна знайти шляхом інтегрування по осі z , тобто додавання внесків у потенціал усіх елементарних джерел струму:

$$\varphi = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{i_m dz}{4\pi r \sigma_e}.$$

З моделі з провідним осердям випливає, що погонний струм мембрани клітини пов'язаний із другою просторовою похідною від потенціалу на мембрані співвідношенням

$$i_m = \frac{1}{r_e + r_i} \frac{\partial^2 u_m}{\partial z^2},$$

де $u_m = U_m - U_{m0}$ – відхилення потенціалу мембрани U_m від потенціалу спокою U_{m0} , r_e та r_i – погонні опори позаклітинного й внутрішньоклітинного середовищ.

Враховуючи, що погонні опори позаклітинного й внутрішньоклітинного середовищ пов'язані з питомими об'ємними провідностями σ_e та σ_i , а також з діаметром клітинного волокна D співвідношеннями

$$r_e = \frac{4}{\sigma_e \pi D^2}, \quad r_i = \frac{4}{\sigma_i \pi D^2},$$

одержимо наступний вираз для погонного струму мембрани:

$$i_m = \frac{\pi D^2 \sigma_e \sigma_i}{4(\sigma_e + \sigma_i)} \frac{\partial^2 u_m}{\partial z^2}.$$

Тоді вираз для потенціалу буде мати вигляд

$$\varphi = \frac{\sigma_i D^2}{16(\sigma_e + \sigma_i)} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{1}{r} \frac{\partial^2 u_m}{\partial z^2} dz. \quad (5.7)$$

Величину $\frac{\partial^2 u_m}{\partial z^2}$ в останньому виразі можна розглядати як деяку функцію щільності джерел, розподілених по осі z . Дійсно, якщо провести паралель із задачею електростатики, потенціал електричного поля, що створюється нескінченим волокном з розподіленою щільністю заряду $\rho(z)$ [Кл/м], дорівнює

$$\varphi = \frac{1}{4\pi\epsilon\epsilon_0} \int \frac{\rho(z) dz}{r}.$$

Оскільки в електростатичній задачі величина ρ являє собою щільність розподілу заряду вздовж волокна, то другу похідну $\frac{\partial^2 u_m}{\partial z^2}$ аналогічно можна

розглядати як функцію, пропорційну щільності розподілу джерел струму вздовж осі z . Саму ж лінійну щільність розподілу джерел струму визначають як

$$\rho_I = \frac{\pi D^2 \sigma_e \sigma_i}{4(\sigma_e + \sigma_i)} \frac{\partial^2 u_m}{\partial z^2}. \quad (5.8)$$

Цю величину часто називають щільністю одиночних (монопольних) джерел.

Перепишемо отриманий вираз для потенціалу як

$$\varphi = \frac{\sigma_i D^2}{16(\sigma_e + \sigma_i)} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{1}{r} \frac{d}{dz} \left(\frac{du_m}{dz} \right) dz$$

і проінтегруємо по частинах. Тоді

$$\begin{aligned} \varphi &= \frac{\sigma_i D^2}{16(\sigma_e + \sigma_i)} \left[\frac{1}{r} \frac{du_m}{dz} \Big|_{-\infty}^{\infty} - \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{du_m}{dz} \frac{d}{dz} \left(\frac{1}{r} \right) dz \right] = \\ &= - \frac{\sigma_i D^2}{16(\sigma_e + \sigma_i)} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{du_m}{dz} \frac{d}{dz} \left(\frac{1}{r} \right) dz = - \frac{\sigma_i D^2}{16(\sigma_e + \sigma_i)} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{du_m}{dz} \mathbf{e}_z \cdot \nabla \left(\frac{1}{r} \right) dz. \end{aligned} \quad (5.9)$$

Для останнього інтеграла можлива фізична інтерпретація, якщо взяти до уваги, що диполь, орієнтований у напрямку z , відповідно до (5.2) створює в навколишньому однорідному електропровідному середовищі поле, потенціал якого можна представити у вигляді

$$\varphi = \frac{\mathbf{p} \cdot \nabla \left(\frac{1}{r} \right)}{4\pi\sigma_e}.$$

Як випливає з (5.9), елемент волокна dz вносить наступний внесок у сумарний потенціал

$$\varphi = -\frac{\sigma_i D^2}{16(\sigma_e + \sigma_i)} \frac{du_m}{dz} \mathbf{e}_z \cdot \nabla \left(\frac{1}{r} \right) dz.$$

Отже, величину

$$\mathbf{r} \rho_P = -\mathbf{e}_z \frac{\pi D^2 \sigma_e \sigma_i}{4(\sigma_e + \sigma_i)} \frac{\partial u_m}{\partial z} dz \quad (5.10)$$

можна розглядати як дипольний момент елементарного диполя. Цю величину називають лінійною щільністю дипольного моменту в осьовому напрямку.

Таким чином, потенціал, що наводиться в деякій точці позаклітинного простору, при поширенні потенціалу дії вздовж нескінченного циліндричного волокна може бути розрахований за однією з формул:

$$\varphi = \frac{1}{4\pi\sigma_e} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\rho_I}{r} dz, \quad (5.11)$$

$$\varphi = \frac{1}{4\pi\sigma_e} \int_{-\infty}^{+\infty} \mathbf{r} \rho_P \cdot \nabla \left(\frac{1}{r} \right) dz, \quad (5.12)$$

де лінійна щільність розподілу монопольних джерел струму ρ_I і лінійна щільність дипольних моментів джерел струму $\mathbf{r} \rho_P$ розраховуються відповідно за формулами (5.8) і (5.10).

Формули (5.11) і (5.12) еквівалентні з погляду на отримання результату, однак, мають різний фізичний зміст і застосовуються при різних апроксимаціях форми потенціалу дії для одержання аналітичного розв'язку. Так, при використанні формули (5.11) клітинне волокно представляється як сукупність одиничних (монопольних) джерел струму з щільністю розподілу ρ_I . При використанні ж формули (5.12) клітинне волокно представляється як сукупність дипольних джерел струму з щільністю розподілу $\mathbf{r} \rho_P$. Формулу (5.11) зручніше використовувати при кусково-лінійній апроксимації форми потенціалу дії

(рис. 5.4, а), у той час як формулу (5.12) – при кусково-постійній апроксимації (рис. 5.4, б). Обидві апроксимації допускають одержання аналітичного розв'язку у разі правильного вибору формули інтегрування.

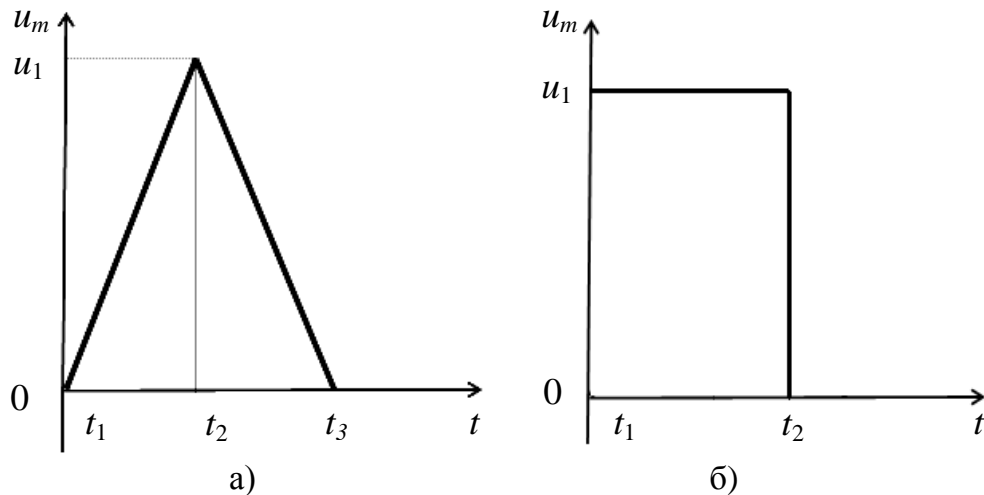


Рис. 5.4. Різні форми апроксимацій потенціалу дії при поширенні вздовж клітинного волокна

Контрольні запитання

1. Потенціал електричного поля монопольного джерела струму.
2. Потенціал електричного поля дипольного джерела струму.
3. Співвідношення між локальними токами та потенціалом, що розповсюджується вздовж волокна.
4. Співвідношення між мембранним током та потенціалом, що розповсюджується вздовж волокна.
5. Дайте визначення моменту струмового диполя.
6. Оцінювання потенціалу, що наводиться при поширенні потенціалу дії вздовж циліндричного волокна, на основі лінійної щільності розподілу монопольних джерел струму.
7. Оцінювання потенціалу, що наводиться при поширенні потенціалу дії вздовж циліндричного волокна, на основі лінійної щільності дипольних моментів джерел струму.

Тема 6. Лекції № 10-11

Основи електричної активності серця.

Основи електрокардіографії

Функцією серця є ритмічне нагнітання крові, що притікає з вен, в артерії. Ця функція виконується завдяки ритмічному скороченню і розслабленню м'язових волокон серця. Скорочення міокарда називають систолою, а стан розслаблення – діастолюю. Систола і діастола передсердь та шлуночків становлять цикл роботи серця. Початком кожного циклу вважають систолу передсердь. Першою починає скорочуватися та частина правого передсердя, де знаходяться устя порожнистих вен. Потім хвиля скорочення охоплює обидва передсердя, які мають загальну мускулатуру. Систола передсердь при ритмі серцевих скорочень, що дорівнює 75 за хвилину, триває біля 0,1 секунди. По закінченні систоли передсердь починається систола шлуночків; передсердя в цей час перебувають у стані діастоли, що триває біля 0,7 секунди. Обидва шлуночки скорочуються одночасно, їх систола триває близько 0,3 секунди. Після цього починається діастола шлуночків, що триває близько 0,5 секунди. Наприкінці діастоли шлуночків, приблизно за 0,1 секунди до її закінчення, наступає нова систола передсердь, і починається новий цикл серцевої діяльності.

Взаємозв'язок і послідовність скорочень передсердь та шлуночків залежать від біоелектричних процесів виникнення та поширення збудження в серці. Процес збудження, що викликає скорочення серця, виникає в області устя верхньої порожнистої вени. Тут розташований синоатріальний вузол (рис. 6.1). В області синоатріального вузла розташовані пейсмекерні клітини, що здатні до самозбудження. Це означає, що після відновлення потенціалу спокою їх мембранний потенціал не залишається на постійному рівні потенціалу спокою, а починає зростати й продовжує збільшуватися доти, доки не буде досягнутий поріг збудження, що приводить до генерації потенціалу дії. В результаті цього в синоатріальному вузлі виникає регулярна послідовність таких імпульсів. В свою чергу імпульси потенціалу дії синоатріального вузла породжують

відповідну регулярну послідовність скорочень серця. Тому синоатріальний вузол називають водієм ритму серця, тобто тим осередком, у якому виникає збудження, що викликає серцеві скорочення.

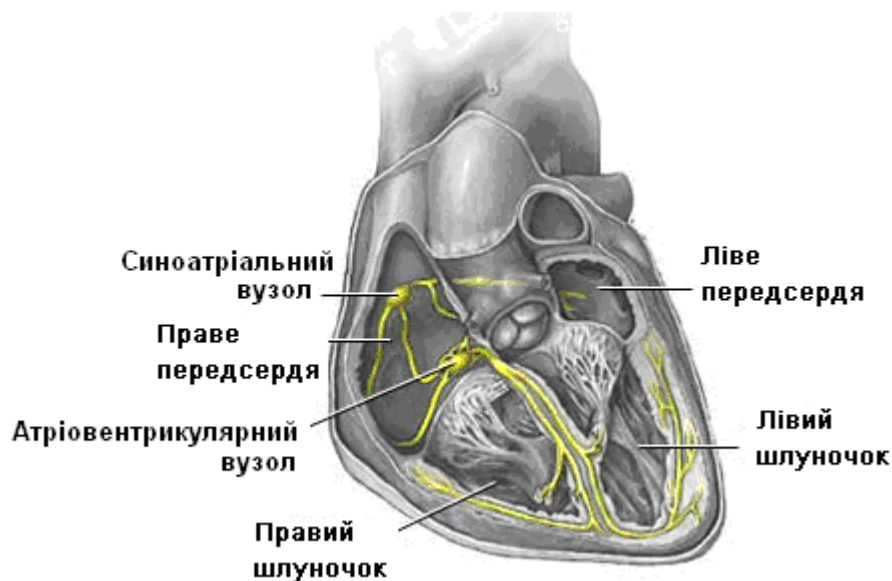


Рис. 6.1. Провідна система серця

Потенціали дії, що виникають у пейсмекерних клітинах, збуджують сусідні клітини, які передають збудження на інші прилеглі клітини, так що в передсердях розвивається процес поширення збудження від одних клітин до інших (рис. 6.2). Збудження поширюється переважно вздовж пучків спеціалізованих волокон. Ці спеціалізовані пучки волокон відрізняються від м'язових волокон міокарда своїми фізіологічними властивостями: вони швидше проводять збудження та стійкі стосовно підвищеної концентрації іонів калію (вони збуджуються й проводять збудження при такій концентрації калію, при якій міокард передсердь втрачає збудливість).

Після досягнення атріовентрикулярного вузла імпульс збудження, що поширюється вздовж спеціалізованих клітин, передається на м'яз шлуночків серця. Атріовентрикулярний вузол розташований у правому передсерді, в області міжсерцевої перегородки, поблизу сполучного кільця, що відокремлює праве передсердя від шлуночка. Оскільки передсердя відділені від шлуночків фіброзною тканиною, яка не проводить збудження, імпульс збудження може перейти на шлуночки тільки завдяки атріовентрикулярній провідниковій

системі. Її роль виконує пучок Гіса, що представляє собою м'язовий місток, який проводить збудження від передсердь до шлуночків. Початкова частина цього пучка (загальна ніжка пучка Гіса) бере початок в атріовентрикулярному вузлі, входить у шлуночок по міжшлуночкової перегородці й ділиться на дві ланки (праву й ліву ніжки пучка Гіса), одна з яких іде до правого, а інша – до лівого шлуночка серця. Спеціалізована провідна тканина, з якої утворена ця система, проводить збудження дуже повільно, тому між періодами збудження передсердь і шлуночків є певна затримка.

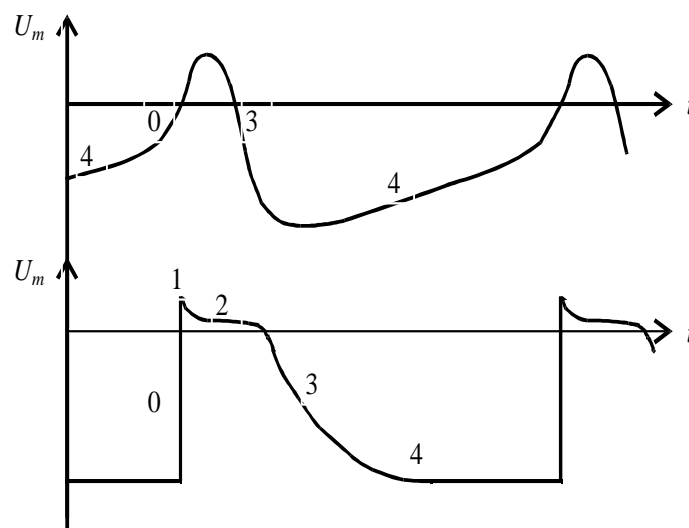


Рис. 6.2. Імпульси потенціалу дії клітини скорочувального міокарда: пейсмекерної клітини (зверху), шлуночків (знизу). Фаза 0 – активація (деполяризація), 1 – швидке відновлення (перша фаза швидкої реполяризації), 2 – плато, 3 – відновлення (друга фаза швидкої реполяризації), 4 – спокій чи повільна деполяризація

У шлуночках розгалуження провідної системи представлені широко розповсюдженою, розташованою під ендокардом (внутрішньою поверхнею стінки серця) мережею волокон Пуркіньє, звідки подальше поширення збудження відбувається в масі скорочувального міокарда завдяки передачі імпульсів збудження від кожної клітини до сусідніх клітин, що прилягають до неї. На цьому останньому етапі збудження шлуночків хвиля збудження поширюється в основному в напрямку від ендокарда до епікарда (зовнішньої поверхні стінки серця) і від верхівки до основи серця.

Імпульси мембранного потенціалу дії пейсмейкерної клітини та звичайної клітини міокарда шлуночків представлені на рис. 6.2. Потенціал дії клітини Пуркин'є за своєю формою близький до потенціалу дії клітин скорочувального міокарда шлуночків, за винятком того, що має більш крутий початковий струм.

Той факт, що в скорочувальному міокарді поширення збудження від однієї клітини до іншої має неперервний характер, відомий уже давно. У цьому сенсі серце можна розглядати, як одну клітину складної форми. Однак, оскільки кожна окрема клітина міокарда має замкнену оболонку – плазматичну мембрану, явище неперервного поширення збудження вимагає з'ясування питання про механізми передачі збудження між клітинами.

Клітини серця утворюють впорядковану волокнисту структуру, причому кожна окрема клітина близька за формою до циліндра з довжиною близько 100 мкм і діаметром близько 15 мкм. Мембрани клітин мають спеціалізовані контактні ділянки, головним чином, у своїх торцевих частинах, де сусідні клітини щільно змикаються між собою. Суміжні мембрани сусідніх клітин утворюють особливі структури, що одержали назву вставних дисків. Хоча більша частина торцевої мембрани відділена від сусідньої клітини зазором шириною близько 250 мкм, є ділянки, де цей зазор є значно меншим. Передбачається, що перенос від однієї клітини до іншої іонів та електричного струму здійснюється завдяки так званим щілинним з'єднанням. Щілинне з'єднання характеризується звуженим зазором між клітинами (приблизно 30 мкм замість 250 мкм). Крім того, у вставних дисках існують міжклітинні канали, діаметр яких становить близько 20 мкм. Ними можуть переміщатися іони певного розміру з однієї клітини в іншу. Тому незважаючи на те, що волокна являють собою багатоклітинні структури, у функціональному відношенні вони поводять себе як одиночна однорідна клітина.

Поняття про вектор (диполь) серця і вектор відведення

Внаслідок того, що в кожен момент часу періоду деполяризації і реполяризації серця потенціал в будь-якій точці тіла визначається сукупністю

елементарних диполів, в грубому наближенні потенціал в цілому може бути описаний векторною сумою дипольних моментів окремих його частин. При цьому ми повністю нехтуємо розміщенням реальних джерел в просторі, так як всі дипольні елементи джерела вважаються розташованими в одній і тій же точці. В результаті джерело зводиться до одного диполя, який називається диполем серця або вектором серця. Хоча таке наближення здається досить грубим, воно часто застосовується на практиці і дає цілком задовільні результати при моделюванні електрокардіографічних процесів.

Враховуючи той фактор, що формування і зміна вихідних елементарних дипольних моментів мають відносно неперервний, плавний характер, можна припустити, що вектор серця буде змінюватися (по модулю і напрямку) досить плавно. Уявлення про серце як про електричний генератор з дипольною структурою є основоположним у клінічних методах інтерпретації електрокардіограми. Так, векторкардіографія повністю базується на оцінці зміни кривої, що описується кінцем вектора серця протягом серцевого циклу. Ця просторова крива називається векторною петлею. Вона має досить гладку форму. Векторкардіографічні прилади викреслюють векторну петлю в проєкціях на координатні площини заданої системи координат. В будь-який момент часу протягом процесу деполяризації або реполяризації в серці можуть існувати одна або більше незамкнених ізохронних поверхонь збудження, і кожна така поверхня може розглядатися (принаймні наближено) як джерело у формі рівномірного дипольного шару. Елементарні диполі, що орієнтовані по нормалі до поверхні збудження, займають відносно вузьку область простору, яка відповідає товщині фронту збудження. Елементарні дипольні джерела, які розподілені таким чином в м'язі серця, можна охарактеризувати векторною щільністю дипольного моменту:

$$\vec{J} = \frac{d\vec{P}}{dV}.$$

Тоді вектор серця \vec{H} пов'язаний з величиною \vec{J} наступним простим співвідношенням:

$$\vec{H} = \int \vec{J} dV.$$

"Дипольна гіпотеза" зводиться до припущення про те, що величина $\dot{H}(t)$ дає досить точний опис сумарної активності джерел струму серця. Обґрунтованість апроксимації залежить від відношення протяжності області джерел до точки спостереження поля. Така апроксимація, очевидно, ігнорує вплив просторового розподілу реальних джерел і повинна бути недостатньо точною, проте, з її допомогою вдається отримати дуже хороші практичні результати.

Напруга між двома електродами, розташованими на поверхні тіла – напруга відведення – залежить від розташування електродів, вектора серця і характеристик грудної клітки як неоднорідного об'ємного провідника. Внаслідок того, що дана електродинамічна система, незважаючи на її складність, є лінійною, можна розділити зазначені фактори на компоненти вектора серця і всі інші фактори. Остання група включає чинники, що характеризують вплив геометричних параметрів системи та електричної неоднорідності її структури.

Якщо задати деяке конкретне розташування диполя серця (зазвичай його розміщують в геометричному центрі серця), а також розташування електродів відведення, можна розглядати вектор серця, наприклад, як дипольний момент, що орієнтований по осі X і має одиничну абсолютну величину дипольного моменту. При цьому відведення буде вимірювати величину U_x . Аналогічний одиничний диполь, орієнтований по осі Y , створює напругу U_y , а одиничний диполь, орієнтований по осі Z – напругу U_z . Враховуючи лінійність даної системи і принцип суперпозиції, знайдемо, що для вектора

$$\vec{H} = H_x \vec{e}_x + H_y \vec{e}_y + H_z \vec{e}_z$$

напруга відведення виражається як

$$U = H_x U_x + H_y U_y + H_z U_z.$$

Останній вираз можна трактувати як скалярний добуток вектора серця \vec{H} і вектора \vec{U} з компонентами U_x, U_y, U_z

$$U = \vec{H} \cdot \vec{U}.$$

Отриманий вираз показує залежність напруги відведення як від вектора серця, так і від іншого вектора, що відображає вплив геометричної структури та електричної неоднорідності середовища. Цей останній вектор називають вектором відведення.

Електрокардіографічні відведення

Електрокардіографія — метод графічної реєстрації змін різниці потенціалів серця, що виникають протягом процесів збудження міокарда. Різниця потенціалів, що виникає на поверхні тіла при збудженні серця, реєструється за допомогою системи електродів, закріплених на різних ділянках тіла. Перша реєстрація електрокардіосигналу була виконана В. Ейнтховеном у 1912 р. Після цього методика реєстрації ЕКГ інтенсивно вдосконалювалася.

Сучасні електрокардіографи дозволяють здійснити як одноканальний, так і багатоканальний запис ЕКГ. В останньому випадку синхронно реєструються кілька різних електрокардіографічних відведень, що значно скорочує період дослідження і дає можливість отримати більш точну інформацію про електричне поле серця. В клінічній практиці найбільш широко використовують 12 стандартних відведень ЕКГ, запис яких є обов'язковим при кожному електрокардіографічному обстеженні хворого: 3 стандартні відведення, 3 посилені однополюсні відведення від кінцівок, а також 6 грудних відведень.

Три стандартних відведення утворюють рівносторонній трикутник (трикутник Ейнтховена), вершинами якого є права і ліва рука, а також ліва нога з встановленими на них електродами (рис. 6.3, 6.4). Гіпотетична лінія, що з'єднує два електроди, які беруть участь в утворенні електрокардіографічного відведення, називається віссю відведення. Осями стандартних відведень є сторони трикутника Ейнтховена.

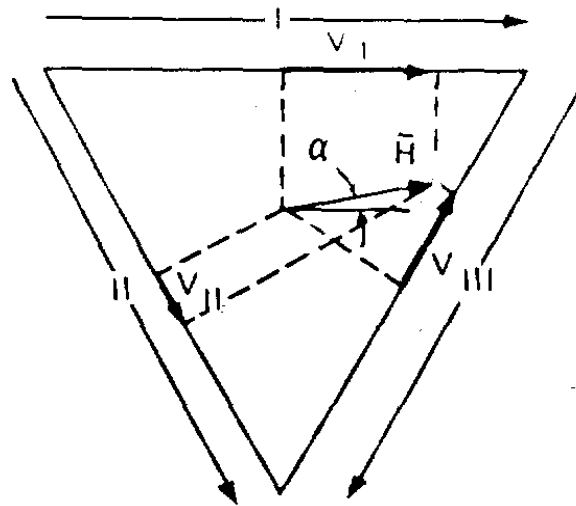


Рис. 6.3. Трикутник Ейнтховена

Вектори відведення представляються сторонами рівностороннього трикутника. Амплітуди сигналів відведень для вектора серця \vec{H} визначаються його проекціями на сторони трикутника:

$$V_I = H \cos \alpha, \quad (6.1)$$

$$V_{II} = H \cos(120^\circ - \alpha) = \left(\frac{H}{2}\right) \cos \alpha - \left(\frac{\sqrt{3}}{2}\right) H \sin \alpha, \quad (6.2)$$

$$V_{III} = H \cos(60^\circ - \alpha) = \left(-\frac{H}{2}\right) \cos \alpha - \left(\frac{\sqrt{3}}{2}\right) H \sin \alpha, \quad (6.3)$$

де α – кут, утворений вектором серця \vec{H} і горизонтальною віссю.

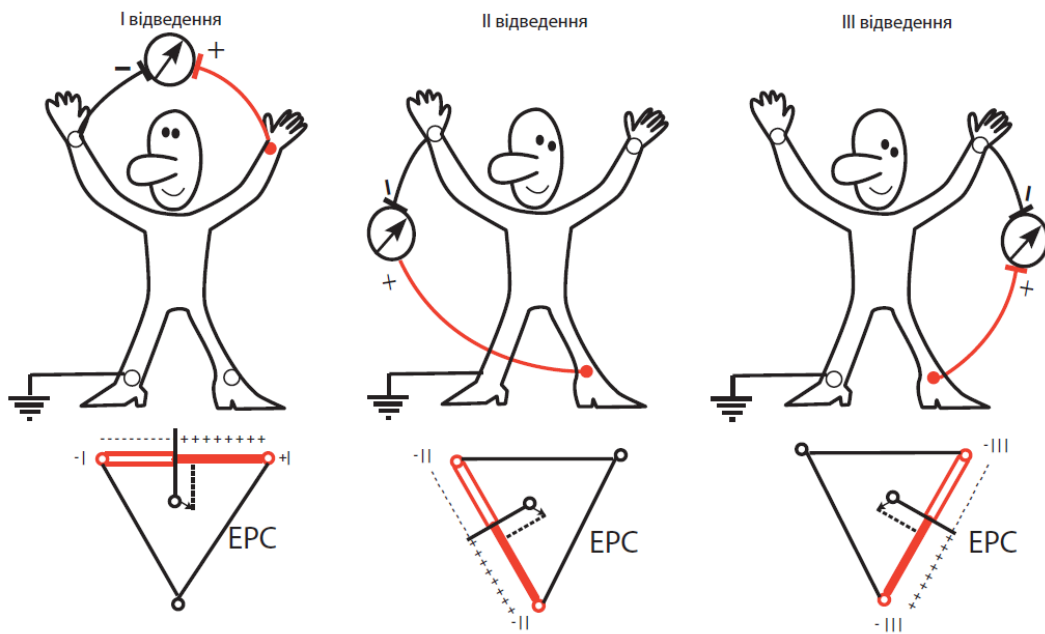


Рис. 6.4. Формування стандартних відведень від кінцівок

Перпендикуляри, проведені з геометричного центра серця до осі кожного стандартного відведення, ділять кожен вісь на дві рівні частини. Позитивна частина звернена у бік позитивного (активного) електрода відведення, а негативна — до негативного електрода. Якщо електрорушійна сила (ЕРС) серця в якийсь момент серцевого циклу проектується на позитивну частину осі відведення, на ЕКГ записується позитивне відхилення, а якщо на негативну — на ЕКГ реєструються негативні відхилення. Для запису цих відведень електроди встановлюють на правій і лівій руках, а також лівій нозі. Ці електроди попарно підключаються до електрокардіографа для реєстрації кожного з трьох стандартних відведень. Стандартні відведення від кінцівок реєструють попарно, підключаючи електроди: I відведення — ліва (+) і права (-) рука; II відведення — ліва нога (+) і права рука (-); III відведення — ліва нога (+) і ліва рука (-). Четвертий електрод встановлюється на правій нозі для підключення заземлюючого проводу. Знаками «+» і «-» на рис. 5.4 позначене відповідне підключення електродів до позитивного або негативного полюса гальванометра, тобто зазначений позитивний і негативний полюс кожного відведення.

Посилені відведення від кінцівок були запропоновані Гольдбергером у 1942 р. Вони реєструють різницю потенціалів між однією з кінцівок, на якій встановлений активний позитивний електрод цього відведення (права рука, ліва рука або нога) і середнім потенціалом двох інших кінцівок. Як негативний електрод у цих відведеннях використовують так званий об'єднаний електрод Гольдбергера, що утворюється при з'єднанні двох кінцівок через додатковий опір. Таким чином, aVR — це посилене відведення від правої руки; aVL — посилене відведення від лівої руки; aVF — посилене відведення від лівої ноги (рис. 6.5). Позначення посилених відведень від кінцівок походить від перших букв англійських слів: «a» — augmented (посилений); «V» — voltage (потенціал); «R» — right (правий); «L» — left (лівий); «F» — foot (нога).

Грудні однополюсні відведення, запропоновані Wilson у 1934 р., реєструють різницю потенціалів між активним позитивним електродом, встановленим у певних точках на поверхні грудної клітки і негативним об'єднаним електродом Вільсона. Цей електрод утворюється при з'єднанні через додаткові опори трьох кінцівок (правої і лівої руки, а також лівої ноги), об'єднаний потенціал яких близький до нуля (близько 0,2 мВ).

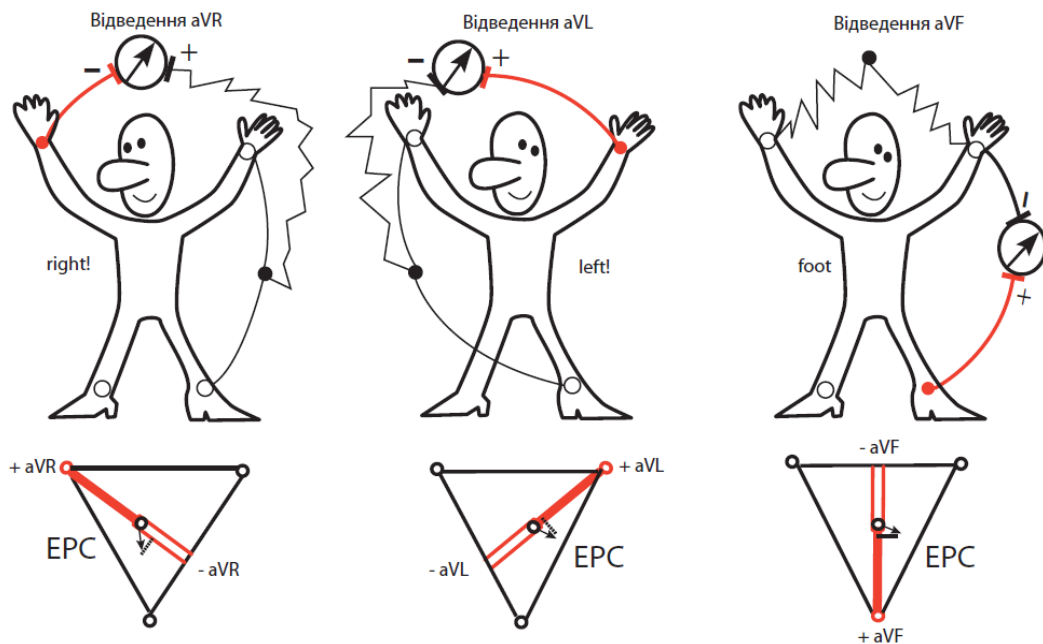


Рис. 6.5. Формування трьох посилених відведень від кінцівок

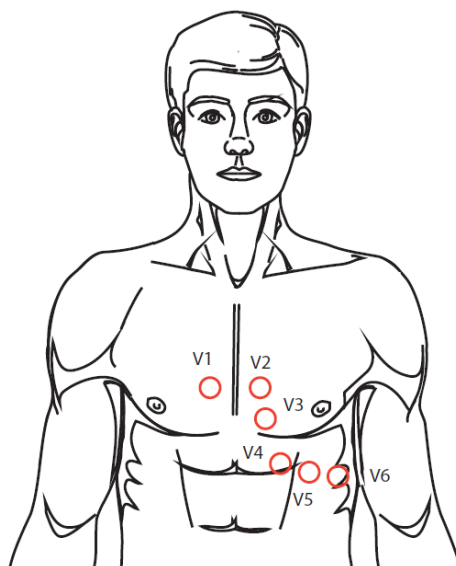


Рис. 6.6. Розміщення грудних електродів

Для запису ЕКГ використовують 6 загальноприйнятих позицій активного електрода на передній і боковій поверхні грудної клітки, які в поєднанні з об'єднаним електродом Вільсона утворюють 6 грудних відведень (рис. 6.6): відведення V1 — у четвертому міжребер'ї по правому краю грудини; відведення V2 — у четвертому міжребер'ї по лівому краю грудини; відведення V3 — між позиціями V2 і V4, приблизно на рівні четвертого ребра по лівій парастернальній лінії; відведення V4 — у п'ятому міжребер'ї по лівій серединно-ключичній лінії; відведення V5 — на тім же рівні по горизонталі, що й V4, по лівій передній пахвовій лінії; відведення V6 — по лівій середній пахвовій лінії на тому ж рівні по горизонталі, що й електроди відведень V4 і V5.

Таким чином, найбільш широке застосування отримали 12 електрокардіографічних відведень (3 стандартних, 3 посилені однополюсних відведення від кінцівок та 6 грудних). Електрокардіографічні відхилення у кожному з них відображають сумарну ЕРС усього серця, тобто є результатом одночасного впливу на це відведення змінюючого електричного потенціалу у лівих і правих відділах серця, у передній і задній стінці шлуночків, у верхівці та основі серця.

Техніка реєстрації ЕКГ

ЕКГ реєструють у спеціальному приміщенні, віддаленому від можливих джерел електричних перешкод. Запис ЕКГ проводиться зазвичай в положенні лежачи на спині, що дозволяє досягти максимального розслаблення м'язів.

На внутрішню поверхню гомілок і передпліч у нижній їхній третині накладають 4 пластинчастих електроди, а на груди встановлюють один або кілька (при багатоканальному запису) грудних електродів. Для поліпшення якості ЕКГ і зменшення кількості наведених струмів необхідно забезпечити гарний контакт електродів зі шкірою. Для цього необхідно: 1) попередньо знежирити шкіру спиртом у місцях накладання електродів; 2) при значній волосистості шкіри змочити місця накладення електродів мильним розчином; 3) використати електродну пасту або рясно змочувати шкіру в місцях накладання електродів 5–10% розчином хлориду натрію.

До кожного електрода, установленого на кінцівках або на поверхні грудної клітки, приєднують провід, що йде від електрокардіографа і маркірований певними кольорами. Загальноприйнятими є такі маркування вхідних проводів: права рука — червоний колір; ліва рука — жовтий; ліва нога — зелений, права нога (заземлення пацієнта) — чорний; грудний електрод — білий. При наявності 6-канального електрокардіографа, що дозволяє одночасно зареєструвати ЕКГ в 6 грудних відведеннях, до електрода V1 підключають провід, що має червоне забарвлення на наконечнику; до електрода V2 — жовте, V3 — зелене, V4 — коричневе, V5 — чорне і V6 — синє або фіолетове.

Основні елементи стандартної ЕКГ

Типова зміна сигналу відведення в часі ілюструється на рис. 5.7. На електрокардіограмі в кожному серцевому циклі розрізняють зубці *P*, *Q*, *R*, *S* і *T*.

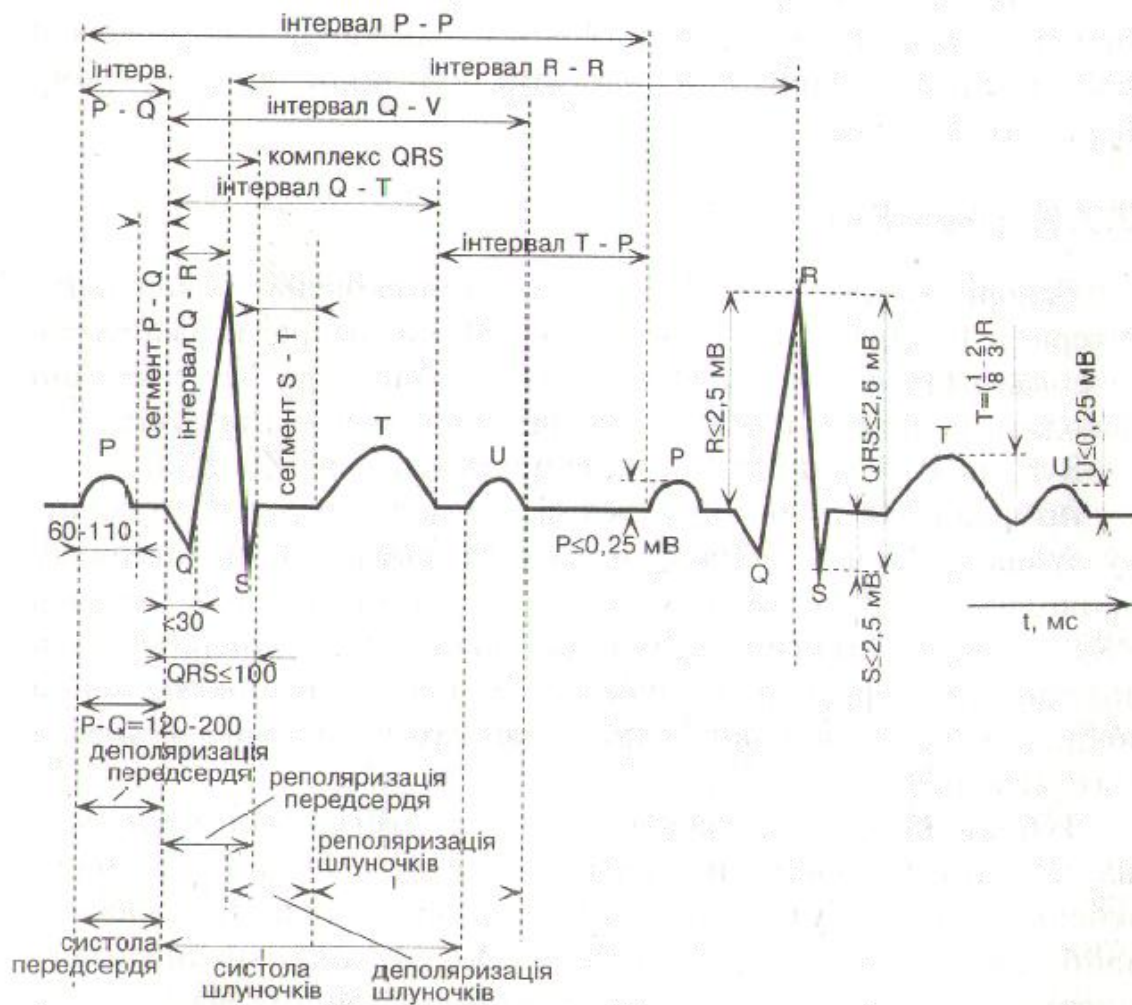


Рис. 6.7. Основні елементи стандартної ЕКГ

Зубець *P* відображає процес деполяризації правого і лівого передсердь. У нормі у фронтальній площині середній результуючий вектор деполяризації передсердь розміщений майже паралельно осі II стандартного відведення і проектується на позитивні частини осей відведень II, aVF, I та III. Тому в цих відведеннях зазвичай реєструється позитивний зубець *P*, що має максимальну амплітуду в I та II відведеннях.

Шлуночковий комплекс *QRST* відображає складний процес поширення (комплекс *QRS*) і згасання (сегмент *RS-T* і зубець *T*) збудження у міокарді шлуночків.

У більшості ЕКГ-відведень формування зубця *Q* зумовлене початковим моментним вектором деполяризації міжшлуночкової перегородки, що триває до 0,03 с. У нормі зубець *Q* може бути зареєстрований у всіх стандартних і

посилених однополюсних відведеннях від кінцівок і у грудних відведеннях V4 – V6. Амплітуда нормального зубця Q у всіх відведеннях, крім aVR, не перевищує $\frac{1}{4}$ висоти зубця R , а його тривалість — 0,03 с.

У всіх відведеннях від кінцівок, за винятком aVR, формуються високі зубці R , причому при нормальному анатомічному положенні серця в грудній клітці зубець R у відведенні II має максимальну амплітуду.

Зубець T відображає процес швидкої кінцевої реполяризації міокарда шлуночків (фаза 3 трансмембранного потенціалу дії). У нормі сумарний результуючий вектор шлуночкової реполяризації зазвичай має майже такий же напрямок, як і середній вектор депполяризації шлуночків. Тому в більшості відведень, де реєструється високий зубець R , зубець T має позитивне значення, проектуючись на позитивні частини осей електрокардіографічних відведень.

Іноді на ЕКГ, особливо в правих грудних відведеннях, відразу після зубця T реєструється невеликий позитивний зубець U . Є припущення, що зубець U відповідає періоду короткочасного підвищення збудливості міокарда шлуночків.

Амплітуда і співвідношення позитивних (R) і негативних зубців (Q і S) у різних відведеннях багато в чому залежать від поворотів електричної осі серця.

Контрольні запитання:

1. Які функції властиві серцю?
2. Провідна система серця.
3. Принцип реєстрації ЕКГ.
4. Генезис зубців ЕКГ.
5. Основні діагностичні параметри ЕКГ.
6. Зубці ЕКГ, їх амплітуда, тривалість.
7. Назвіть зубець на стандартній електрокардіограмі, який відображає процес деполяризації передсердь.
8. Який процес (деполяризації чи реполяризації шлуночків) відображає зубець *T* на ЕКГ?
9. Нормальний серцевий ритм і порушення ритму серця.
10. Шуми ЕКГ, шляхи їх зниження.
11. Назвіть три стандартні відведення (за Ейнтховеном) для реєстрації електрокардіограми.
12. Співвідношення між вектором серця та його проекціями в 3-х стандартних відведеннях.
13. Маркування електродів.
14. Які алгоритми цифрової обробки сигналів використовуються для ЕКГ? З якою метою?

Тема 7. Лекції № 12-13

Біоелектричні процеси при м'язових скороченнях. Зв'язок електричних та механічних процесів в міокарді.

7.1. Властивості і структура м'язів

У хребетних тварин і людини існує три види м'язів:

1. поперечно-смугасті м'язи скелета (скелетні м'язи);
2. поперечно-смугасті м'язи передсердь і шлуночків серця;
3. гладкі м'язи внутрішніх органів, судин і шкіри.

Всі вони розрізняються за будовою і фізіологічним властивостям. Кожне м'язове волокно має наступні три фізіологічні властивості:

1. збудливість, тобто здатність відповідати на дії подразника генерацією потенціалу дії;
2. здатність проводити хвилю збудження вздовж усього волокна в обидві сторони від точки роздратування;
3. скоротливість, тобто здатність скорочуватися або змінювати напругу при збудженні.

Збудливість і здатність до проведення потенціалу дії є функціями поверхневої клітинної мембрани м'язового волокна — сарколеми, а скоротливість — міофібрил, розташованих в його саркоплазмі.

Скелетний м'яз складається з окремих пучків, кожний з яких містить велику кількість м'язових волокон. М'язове волокно — основна (найменша) функціональна одиниця м'язу, воно являє собою окрему клітину. Кожне волокно вкрито плазматичною мембраною і укладено в тонку трубочку сполучної тканини (ендомізіум). Пучки волокон теж оточені сполучнотканинними перетинками (перемізіумом), які розмежовують окремі фасцікули. Весь м'яз укладений в чохол зі сполучної тканини, яка зветься елізіум. У більшості скелетних м'язів обидва кінці прикріплені до сухожиль.

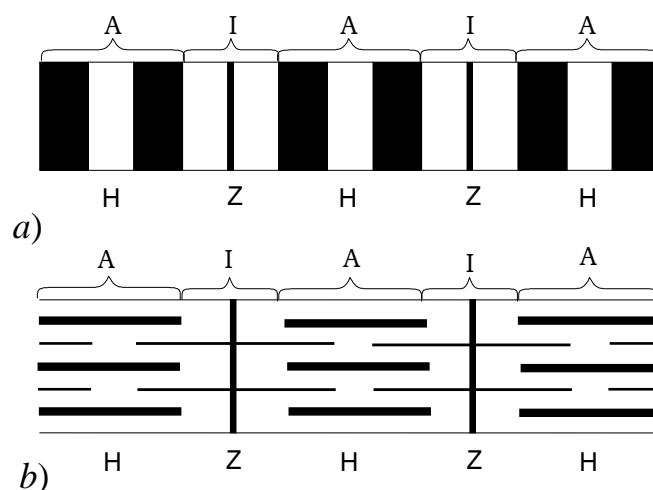


Рис. 7.1. Схематичне зображення розслабленої міофібрили (a), і взаємне розташування товстих (міозінових) і тонких (актинових) ниток (b)

Кожне волокно складається з міофібрил, що представляють собою скорочувальний апарат м'язового волокна. У поперечно-смугастих м'язових волокнах міофібрили розділені на ділянки (диски), що чергуються і мають різні оптичні властивості. Одні з цих ділянок анізотропні, тобто мають подвійне променезаломлення. У звичайному світлі вони виглядають темними, а в поляризованому — прозорими в поздовжньому напрямку і непрозорими в поперечному. Інші ділянки в звичайному світлі виглядають світлими — вони ізотропні, тобто мають подвійне променезаломлення.

Анізотропні ділянки позначають буквою А, анізотропні буквою І. У середині диска А розрізняється світла смужка Н, посередині диска І проходить темна смужка Z, що представляє собою тонку мембрану, крізь пори якої проходять міофібрили. Кожна з міофібрил м'язового волокна діаметром близько 1 мкм складається в середньому з 2500 протофібрил, що представляють собою подовжені полімеризовані молекули, або як їх зазвичай прийнято позначати, нитки, удвічі товщі за актинові, їх діаметр становить приблизно 100 Å. У стані спокою м'язового волокна нитки розташовані в міофібрилі таким чином, щоб тонкі довгі актинові нитки входили своїми кінцями в проміжки між товстими і коротшими міозіновими нитками. Завдяки цьому диски І складаються тільки з актинових ниток, смужка Н — тільки з міозінових ниток, а темні частини нитки А — з товстих і тонких ниток, що робить їх світлонепроникними.

7.2. Механізм скорочення скелетних м'язів

Гіпотеза про те, що м'язове скорочення є наслідком скорочення білкових елементів, які набувають при цьому конфігурацію спіральної пружини, була відкинута після того, як з'ясувалося, що ширина А-зони практично не змінюється при скороченні, ні при подовженні волокна.

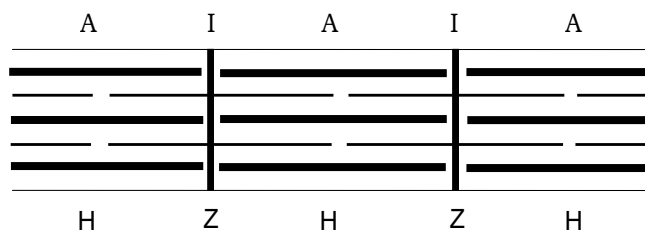


Рис.7.2. Схематичне розташування товстих і тонких ниток при скороченні м'яза

Відповідно до теорії А. Хакслі і Г. Хакслі при скороченні м'язового волокна протофібрильні нитки починають ковзати одна за одною: тонкі актинові нитки рухаються в проміжках між міозиновими. в результаті чого довжина дисків І коротшає, а диски А зберігають свій розмір. Зникає світла смужка Н, оскільки актинові нитки при скороченні зближуються своїми кінцями.

У скелетному м'язі в природних умовах ініціатором м'язових скорочень є струм дії, що поширюється при збудженні вздовж поверхневої мембрани м'язового волокна. Якщо мікроелектрод прикласти до поверхні м'язового волокна в області мембрани Z, то при слабкому електричному стимулі, що викликає деполяризацію, диски І по обидві сторони від мембрани почнуть зменшуватися. При цьому, однак, скорочення поширюється не в сторони, а в глиб волокна, вздовж мембрани Z. Прикладення ж підпорогового стимулу до інших ділянок міофібрили подібного ефекту не викликає. З цього можна зробити висновок, що деполяризація поверхневої мембрани м'язового волокна в області дисків І при поширенні потенціалу дії є пусковим механізмом скорочувального процесу.

Важливою проміжною ланкою між деполяризацією мембрани і початком м'язового скорочення є проникнення в область міофібрил вільних іонів Ca^{2+} . У

стані спокою основна частина Ca^{2+} в м'язовому волокні зберігається в так званому саркоплазматичному ретикулумі. У механізмі м'язового скорочення особливу роль відіграє та частина ретикулума, яка локалізована в області мембрани Z. Електронно-мікроскопічні дослідження дозволили виявити так звані тріади (Т-системи), кожна з яких складається з центральної тонкої (близько 0.03 мкм) трубочки, що йде поперек волокна, і двох бічних цистерн, в яких знаходиться пов'язаний Ca^{2+} (рис. 7.3). Трубочки всередині волокна утворюють структуру на зразок спиць колеса.

Потенціал дії, що поширюється вздовж мембрани, проводиться і в глиб волокна по поперечним трубочкам тріад. Поперечні трубочки утворені мембраною, що мають подібну будову з мембраною, що покриває м'язове волокно, причому отвори поперечних трубочок безпосередньо виходять на поверхню волокна. Швидкість поширення збудження всередину волокна складає приблизно близько 7 см/с (у волокні 100 мкм час проведення збудження з зовнішньої поверхні всередину дорівнює 0.7 мс).

Саркоплазматичний ретикулум не з'єднується з трубочками, однак, є місця, де вони розташовуються дуже близько через структури, звані "ніжками". Активація волокна відбувається шляхом поширення потенціалу дії вздовж трубочок всередину клітини. При цьому виникає рух іонів, що призводять до "разкупорювання" кальцієвих каналів в мембранах саркоплазматичного ретикулума і вивільнення Ca^{2+} з цистерн і виходу їх у межфібрилярний простір. Експериментально встановлено, що існує деяка критична концентрація вільних іонів Ca^{2+} , при якій починається скорочення міофібрил. Вона дорівнює $0.2 \dots 1.5 \cdot 10^{-6}$ Моль. Збільшення концентрації до $5 \cdot 10^{-6}$ Моль викликає вже максимальне скорочення м'язового волокна.

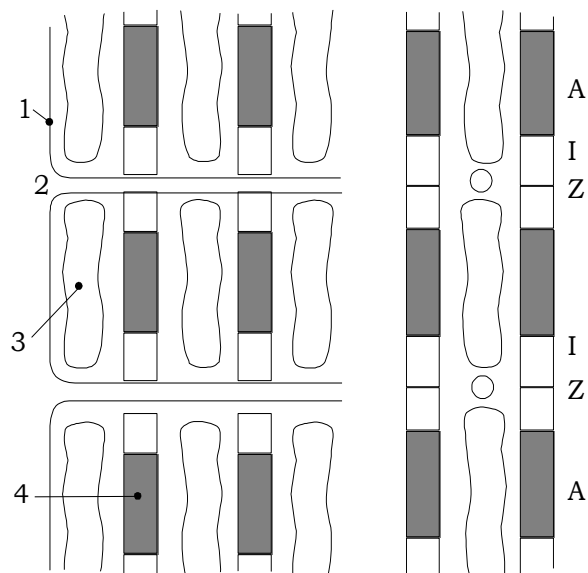


Рис. 7.3. Схематичне зображення взаємин поверхневої мембрани (1), поперечних трубочок (2) Т-системи бічних цистерн саркоплазматичного ретикулуму (3) і міофібрил (4) в м'язовому волокні

Початок м'язового скорочення відбувається у першій третині висхідного коліна потенціалу дії, а саме в момент, коли різниця потенціалів між зовнішньою і внутрішньою сторонами мембрани знижується з початкових 90 мВ до приблизно 50 мВ. Цей потенціал є пороговим для виникнення механічної відповіді. Припускають, що саме при досягненні вказаного рівня деполяризації концентрація вільного Ca^{2+} в міофібрилі досягає критичної величини, необхідної для початку взаємодії актинових і міозінових ниток.

Процес звільнення Ca^{2+} припиняється після закінчення піка потенціалу дії. Тим не менш, скорочення продовжує ще наростати до тих пір, поки не вступає в дію механізм, що забезпечує розслаблення міофібрил. Сутність його роботи полягає в тому, що він "перекачує" вільні іони Ca^{2+} з протоплазми в саркоплазматический ретикулум. Для здійснення цієї роботи використовується, енергія що виходить при розщепленні АТФ.

Таким чином, послідовність подій, що ведуть до скорочення, а потім до розслаблення м'язового волокна, наступна:

- подразнення;
- виникнення потенціалу дії;

- проведення його вздовж клітинної мембрани всередину волокна по трубочках саркоплазматичного ретикулуму;
- звільнення Ca^{2+} з триад і дифузія його до міофібрил;
- взаємодії (ковзання) актинових і міозінових ниток, що призводять до укорочення міофібрили;
- активація кальцієвого насоса;
- зниження концентрації вільних іонів Ca^{2+} в саркоплазмі;
- розслаблення міофібрил.

7.3. Моделювання електромеханічних процесів в міокарді. Моделювання струмів кардіоміоцитів.

Серце – центральний орган системи кровообігу, який складається з 3-х оболонок: внутрішньої – ендокарду, середньої – міокарду та зовнішньої – епікарду. Міокард серця являє собою особливу поперечно-смугасту м'язову тканину, яка, складається, з клітин, що формують і проводять нервові імпульси (волокон провідникової системи серця) та клітин робочого міокарда, що забезпечують скорочення серця (кардіоміоцитів). Фізіологічними властивостями міокарду є: збудливість, рефрактерність, автоматизм, провідність, скоротливість.

Міоцити робочого міокарда і провідникової системи з'єднуються між собою за допомогою вставних дисків - спеціалізованих міжклітинних контактів. В області вставних дисків прикріплюються актинові скоротливі філаменти, присутні десмосоми і щілинні контакти (нексуси). Десмосоми сприяють міцному зчепленню скорочувальних міоцитів в функціональні м'язові волокна, а нексуси забезпечують швидке поширення хвиль деполяризації з однієї м'язової клітини на іншу і існування серцевого м'язового волокна, як єдиної функціональної одиниці (функціонального синцитія).

В межах серцевих клітин найменшими одиницями поширення хвиль збудження є кластери від 50 до 100 клітин. Збудження виникає при розповсюдженні потенціалів дії вздовж клітинних мембран, але властивості

поширення залежать від того, як групи клітин з'єднані між собою, результатом чого є колективні властивості.

Протягом багатьох років спостерігається значний інтерес до моделі Ходжкіна-Хакслі для серцевої мембрани, який виникає через увагу до хвороб серця. За останні роки додатково проведено багато досліджень поверхневих та прямих сигналів електричної активності серця з метою діагностики серцевих захворювань. Ці дані використано в теоретичних дослідженнях, щоб вдосконалити клінічну інтерпретацію електрокардіограм для виявлення порушень серцевого ритму та інших патологічних процесів.

Рівняння Ходжкіна Хакслі виявляються корисними для різних збудливих клітин, але недостатніми для кардіоміоцитів, тому що біофізичні процеси виникнення серцевих потенціалів дії є складнішими. На рис. 7.4 наведено потенціал дії кардіоміоцита та процеси обміну іонів K^+ , Na^+ , Ca^{2+} між внутрішньоклітинним та позаклітинним середовищем, які обумовлюють зміни потенціала. Основна відмінність потенціалу дії кардіоміоцита полягає в тому, що його тривалість на два порядки більше ніж тривалість потенціалу дії нервових і м'язових волокон.

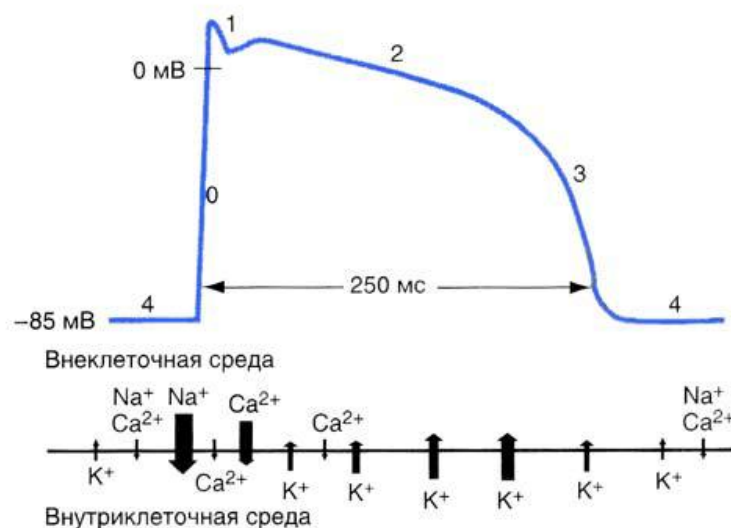


Рис.7.4. Потенціал дії кардіоміоцита

Потенціал спокою мембрани кардіоміоцитів, як і мембрани клітин інших збудливих тканин, дорівнює в типових кардіоміоцитах від -80мВ до -90 мВ, а в волокнах провідникової системи (атипових кардіоміоцитах) -60 мВ.

Потенціал дії скоротливих кардіоміоцитів, який виникає за рахунок збудження від кардіоміоцитів провідникової системи серця, має 5 фаз: 0 – фаза деполяризації, 1 – фаза швидкої ранньої реполяризації, 2 – фаза повільної реполяризації (плато), 3 – фаза швидкої кінцевої реполяризації, 4 – фаза спокою.

Фаза швидкої деполяризації зумовлена короточасним підвищенням проникності мембрани для іонів Na^+ . В фазі швидкої ранньої реполяризації відбувається короточасне відкриття калієвих каналів. Фаза повільної реполяризації зв'язана із відкриттям повільних Ca -каналів і переміщенням іонів Ca^{2+} всередину клітини. В фазі швидкої кінцевої реполяризації відкриваються Ca -залежні калієві канали, а іони K^+ виходять із клітини, відновлюючи початковий рівень потенціалу спокою.

Потенціал дії збільшує проникність сарколеми та мембран саркоплазматичного ретикулуму для іонів Ca^{2+} і викликає процес входу іонів Ca^{2+} з позаклітинного середовища та вивільнення Ca^{2+} з цистерн. Наступне їх переміщення у міжфібрилярний простір забезпечує взаємодію актину з міозином при підвищенні концентрації Ca^{2+} в саркоплазмі, що призводить до процесу скорочення саркомерів кардіоміоцита. В фазі плато головне значення в підтриманні високої концентрації Ca^{2+} має повільний Ca -струм, зв'язаний із відкриттям повільних Ca -каналів, які одночасно забезпечують тривалу деполяризацію сарколеми. При активації кальцієвого насоса виникає зниження концентрації іонів Ca^{2+} (шляхом відкачуванням Ca^{2+} в цистерни саркоплазматичного ретикулуму), що викликає процес реполяризації та приводить до розслаблення міокарду.

Першою з сучасних кардіологічних моделей вважається модель Франческо і Нобла, тому що вона включає всі мембранні струми, для яких існує

експериментальне підтвердження, а також - внутрішньоклітинні струми кальцію, що тісно пов'язані з м'язами.

Однією з останніх спеціалізованих моделей міокарду є модель Луо і Руді (рис.7.5). Модель Луо і Руді (L-R) являє собою сучасну модель мембрани серця, яка розширює попередні моделі шляхом використання вимірів одноканальних і одноклітинних параметрів. У фундаментальних відносинах підхід до моделювання Ходжкіна і Хакслі, який був запропонован понад п'ятдесят років тому, залишається незмінним. Вдосконалення моделі виконано шляхом додавання нових функцій через більшу складність кардіальної мембрани.

При розробці моделі заважали труднощі, що виникають з міжз'єднань кардіологічних клітин, які мають занадто малий розмір (близько 100 мкм в довжину і 15 мкм в діаметрі).

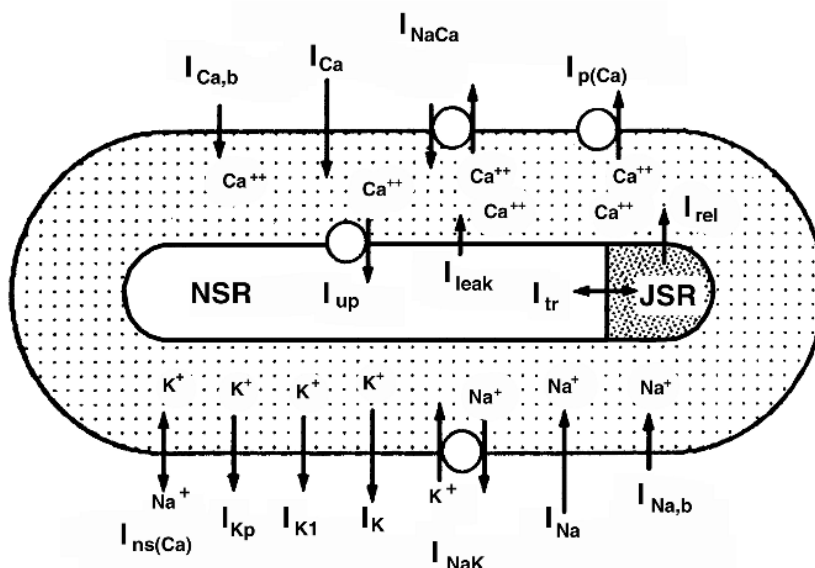


Рис.7.5. Модель кардіоміоцита

Вважається, що Ca^{2+} є основним іоном, який забезпечує зв'язок процесів збудження і скорочення міокарду, а також завдяки струму іонів Ca^{2+} забезпечуються міжконтактні сполучення кардіоміоцитів через нексуси. Тому при побудові моделей міокарду приділяється велика увага моделюванню іонних струмів Ca^{2+} .

Для кардіоміоцита струми іонів Ca^{2+} можна умовно поділити на 2 основні складові:

- перша складова вносить значний вклад у довготривале плато потенціалу дії – кальцієві струми L-типу;

- друга складова відіграє важливу роль в ініціюванні скорочення та розслаблення м'язів міокарду.

Динаміка кальцієвих струмів L-типу описується виразом:

$$I_{Ca} = fdf_{Ca}\bar{I}_{Ca}$$

де d – функція активації кальцієвих каналів, f - функція інактивації кальцієвих каналів, f_{Ca} - функція інактивації кальцієвих каналів, залежних від концентрації іонів Ca^{2+} .

Внутрішньоклітинну динаміку іонів Ca^{2+} можна подати наступними рівняннями:

$$I_{leak} = V_{leak} (Ca_{sr} - Ca_i)$$

$$I_{up} = \frac{V_{max\ up}}{1 + K_{up}^2 / Ca_i^2}$$

$$I_{rel} = \left(a_{rel} \frac{Ca_{sr}^2}{b_{rel}^2 + Ca_{sr}^2} + c_{rel} \right) dg$$

$$Ca_{ibufc} = \frac{Ca_i \times Buf_c}{Ca_i + K_{bufc}}$$

$$\frac{dCa_{itotal}}{dt} = \frac{I_{CaL} + I_{bCa} + I_{pCa} - 2I_{NaCa}}{2V_c F} + I_{leak} - I_{up} + I_{rel}$$

$$Ca_{srbufsr} = \frac{Ca_{sr} \times Buf_{sr}}{Ca_{sr} + K_{bufsr}}$$

$$\frac{dCa_{srtotal}}{dt} = \frac{V_C}{V_{SR}} (-I_{leak} + I_{up} - I_{rel})$$

де I_{leak} - струм витоку з саркоплазматичного ретикулу (СР) в цитоплазму;

I_{up} - струм через насос, який накачує кальцій в СР;

I_{rel} – струм вивільнення кальцію з СР, який індукується вільним кальцієм;

d – функція активації для I_{CaL} ; g – функція інактивації кальцієвих каналів, незалежних від концентрації іонів Ca^{2+} .

Ca_{itotal} – сумарна концентрація кальцію в цитоплазмі, яка складається з концентрації зв'язаного кальцію Ca_{ibufc} , який накопичено в цитоплазмі, та вільного кальцію в цитоплазмі Ca_i .

$Ca_{srtotal}$ – сумарна концентрація кальцію у СР, яка складається зі зв'язаного $Ca_{srbufsr}$ та вільного кальцію Ca_{sr} .

7.4. Поширення збудження у м'язових волокнах

Виникнувши при подразненні рухового нерва в області м'язового з'єднання, або в ділянці, до якої прикладені електроди для прямого роздратування м'язів, потенціал дії і хвиля скорочення поширюються вздовж всього м'язового волокна. Тривалість скорочення в кожній точці в десятки разів перевищує тривалість потенціалу дії. Це відповідає моменту укорочення (або напруги) м'язового волокна.

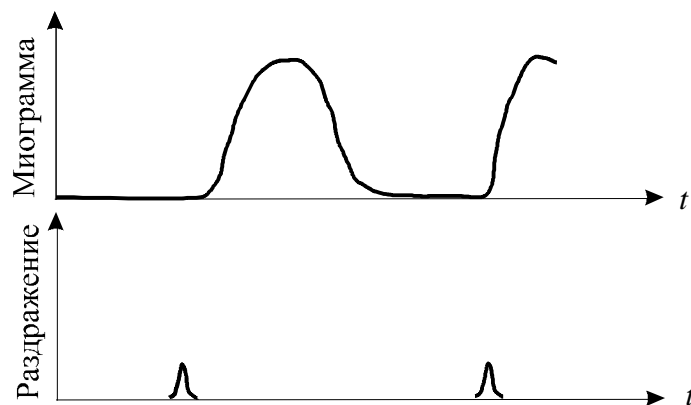


Рис. 7.6. Криві одиночних скорочень ізольованого волокна

Скорочення кожного окремого м'язового волокна при рідкісних одиночних подразненнях підкоряються закону "все або нічого". Це означає, що скорочення, що виникають як при пороговому, так і при надпороговому стимулюючому впливі, має максимальну амплітуду. Величина ж одиночного скорочення всього скелетного м'яза залежить від сили подразнення. При

пороговому роздратуванні скорочення ледь помітно; зі збільшенням ж сили роздратування ледь наростає, поки не наздожене відомої висоти, після чого амплітуда скорочення залишається незмінною, не дивлячись на збільшення роздратування. Тому настає момент, коли потенціал дії пройшов вздовж усього волокна і закінчився (мембрана реполяризувалася), хвиля ж скорочення охопила все волокно і воно ще продовжує бути скороченим. Це пояснюється тим, що збудливість окремих м'язових волокон, з яких складається м'яз, неоднакова і тому тільки частина їх збуджується при слабкому роздратуванні. Чим сильніше роздратування, тим більша кількість волокон збуджена. При максимальному збудженні всі м'язові волокна скорочені.

Якщо на окреме м'язове волокно або на весь м'яз швидко діють один за одним два сильних одиночних стимули, то скорочення, що виникає, матиме більшу амплітуду, ніж максимальне одиночне скорочення, скоротливі ефекти, викликані першим і другим стимулом, як би складаються. Це явище називається сумацією скорочень. Для виникнення сумації, необхідно, щоб інтервал між подразненнями мав певну тривалість: він повинен бути довшим за рефрактерний період і він повинен бути коротшим за тривалість скорочувальної відповіді, щоб друге роздратування подіяло на м'яз раніше, ніж він встигне розслабитися після першого роздратування. Слід зазначити, що потенціал дії при сумації скорочень не сумується.

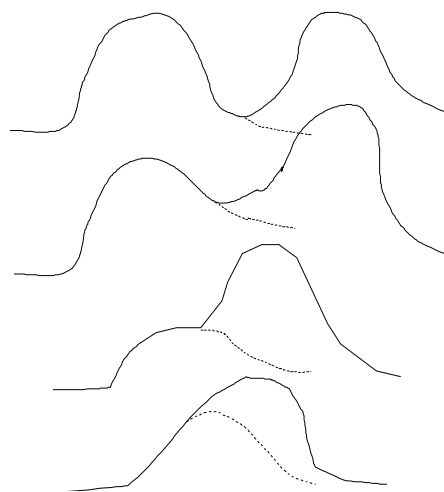


Рис. 7.7. Сумація м'язових скорочень у відповідь на 2 стимули

Якщо на окреме м'язове волокно або на весь м'яз діють ритмічні роздратування з такою частотою, що їх ефекти сумуються, настає сильне і тривале скорочення м'яза, яке зветься титанічним скороченням або тетанусом. Амплітуда його може в кілька разів бути більше величини максимального одиночного скорочення.

При тетанусі скоротливі відповіді м'яза сумуються, електричні ж його реакції — потенціали дії — не сумуються, і їх частота відповідає частоті ритмічного подразнення, що викликало тетанус.

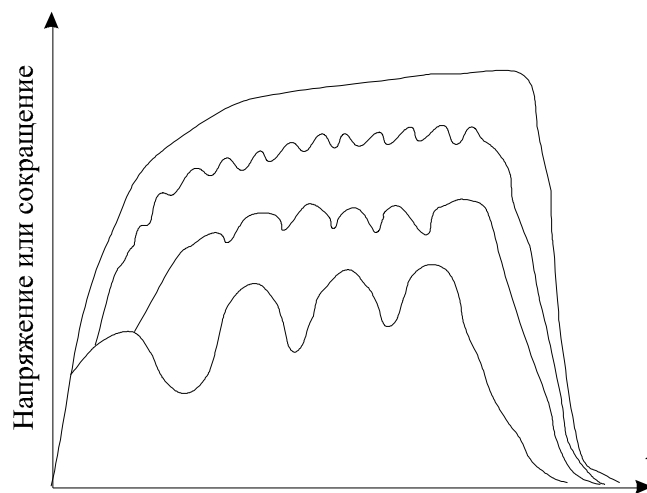


Рис. 7.8. Скорочення м'яза при різній частоті роздратування

Після припинення тетанічного роздратування волокна спочатку розслабляються не повністю, і їх початкова довжина відновлюється лише після деякого часу. Це явище називається післятетанічною або залишковою контрактурою. Потенціал дії м'язових волокон досягає 110-130 мВ. Тривалість його в м'язах кінцівок і тулуба дорівнює 3...5 мс, в м'язах очного яблука, здатних до найбільш швидкого скорочення тривалість потенціалу дії становить близько 1 мс. Відповідна цьому максимальна кількість імпульсів, яку можуть стійко відтворювати м'язові волокна, становить для більшості м'язів тулуба і кінцівок 200...250 за секунду, а для м'язів ока — понад 500 за секунду. Швидкість поширення потенціалу дії в скелетних м'язах становить ~ 5 м/с.

Тема 8. Лекція № 14

Біоелектричні процеси в нервово-м'язових з'єднаннях та нервових волокнах

Структура нервових волокон

Проведення нервових імпульсів є спеціалізованою функцією нервових волокон, тобто відростків нервових клітин. Нервові волокна поділяють на м'якотні та безм'якотні. М'якотні волокна входять до складу чутливих і рухових нервів, що постачають органи чуття і кісткову мускулатуру; вони є також у вегетативній нервовій системі. Безм'якотні волокна у хребетних тварин належать в основному до симпатичної нервової системи.

До складу змішаних нервів входять як мієлінізовані, так і безм'якотні нервові волокна, причому співвідношення між числом тих і інших в різних нервах різне. Так у багатьох шкірних нервах число безм'якотних нервових волокон в 3-4 рази перевищує кількість мієлінізованих волокон. У нервах вегетативної нервової системи, наприклад в блукаючого нерва кількість безм'якотних волокон досягає 80-95%. Навпаки, в нервах що іннервують скелетні м'язи є лише відносно невелика кількість безм'якотних волокон.

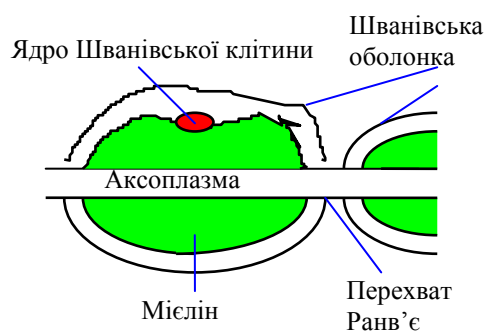


Рис. 8.1. Схематична будова мієлізованого нервового волокна

На рис. 8.1 схематично показано будову мієлінізованого нервового волокна. Як видно, воно складається з осьового циліндра та мієлінової і шванівської оболонок, що його покривають. Поверхня осьового циліндра

утворена плазматичною мембраною, і його вміст являє собою аксоплазму, пронизану найтоншими (діаметром 100-400 Å) нейрофібрилами, між якими у великій кількості знаходяться мітохондрії і мікросоми. Діаметр нервових волокон коливається в межах 0.5-25 мкм.

Мієлінова оболонка створюється в результаті того, що шванівська клітина багаторазово обгортає осьовий циліндр. Після такого обгортання цитоплазма шванівської клітини зникає, а шари її мембрани зливаються, утворюючи щільний жировий футляр — мієлінову оболонку. Ця оболонка крізь проміжки рівної довжини переривається, залишаючи відкритими ділянки мембрани шириною приблизно 1 мкм. Ці ділянки отримали назву перехоплень Ранв'є.

Довжина ділянок перехоплень, вкритих мієліновою оболонкою, приблизно пропорційна діаметру волокна. Так в нервових волокнах, що мають діаметр 10-20 мкм довжина межперехватних проміжків 1-2 мкм. У найбільш тонких волокнах діаметром 1-2 мкм ці ділянки мають довжину близько 0.2 мкм. Безм'якотні нервові волокна не мають мієлінової оболонки, вони ізольовані один від одного тільки шванівськими клітинами.

У найпростішому випадку одиночна шванівська клітина оточує одне безм'якитне волокно. Часто, однак, в складках шванівської клітини знаходяться кілька тонких безм'якитних волокон. У процесах виникнення і поширення нервового імпульсу основну роль грає поверхнева мембрана осьового циліндра. Мієлінова оболонка виконує двояку функцію: функцію електричного ізолятора і трофічну функцію.

Ізольовані властивості мієлінової оболонки пов'язані з тим, що мієлін перешкоджає проходженню іонів і тому має дуже високий опір. Це має важливе значення для поширення нервового імпульсу вздовж волокна. Трофічна функція мієлінової оболонки, тобто її участь в процесі обміну речовин осьового циліндра, вивчена поки що недостатньо. Існує думка, що мієлінова оболонка бере участь в утворенні фізіологічно активних речовин типу ацетилхоліну.

Розповсюдження збудження в нервових волокнах

При вивченні розповсюдження збудження в нервових волокнах встановлено кілька законів протікання цього процесу.

1. *Закон фізіологічної неперервності.* Згідно з цим законом, проведення імпульсів вздовж нервових волокон можливе лише за умови їх фізіологічної неперервності, тобто анатомічної та функціональної цілісності збудливої мембрани осьового циліндра. Тому як перерізання нервових волокон, так і будь-який вплив, що порушує цілісність мембрани осьового циліндра, наприклад, перев'язка нерва або надмірний натяг нервових волокон, викликають непровідність. Непровідність настає також при впливах, що порушують генерацію нервового імпульсу. Так, надмірне охолодження або зігрівання, припинення кровопостачання, дія різних хімічних агентів, зокрема місцевих знеболюючих — новокаїну, кокаїну, дікоїну, — порушують функціональну цілісність збудливої мембрани і припиняють проведення імпульсу вздовж нерва.

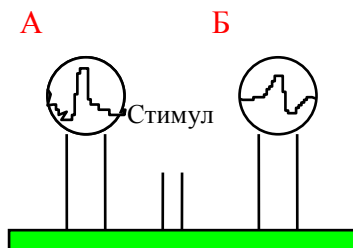


Рис. 8.2. Експеримент для доведення двостороннього проведення

2. *Закон двостороннього розповсюдження.* При роздратуванні нервового волокна збудження поширюється по ньому двосторонньо. Це доводиться наступним експериментом. До нервового волокна прикладають дві пари електродів (рис. 8.2), що викликають роздратування. У результаті двостороннього проведення збудження прилади реєструють

проходження імпульсу як під електродами А, так і під електродами Б. Закон двостороннього проведення в нерві не суперечить тому факту, що в рефлекторних дугах центральної нервової системи і в нервових закінченнях на периферії збудження поширюється однобічно. Ця однобічність є властивістю не нервового волокна, а синапсу, тобто місця переходу збудження з одного нейрона на інший або з нейрона на іннервовану їм тканину.

3. *Закон ізольованого проведення.* Нервові імпульси поширюються вздовж кожного волокна ізольовано, тобто не переходячи з одного волокна на інше і, діючи тільки на ті клітини, з якими контактують закінчення даного нервового волокна. Це має важливе значення у зв'язку з тим, що всякий периферичний нервовий стовбур, включаючи до свого складу велике число нервових волокон, рухових, чутливих і вегетативних, іннервує різні, іноді далеко віддалені і різнорідні за структурою і функціями клітини і тканини (наприклад, блукаючий нерв іннервує всі органи грудної та значну частину органів черевної порожнини; сідничний нерв іннервує всю мускулатуру, кістковий апарат, судини і шкіру нижньої кінцівки).

Якби збудження переходило в середину нервового стовбура з одного нервового волокна на інше, тоді нормальне функціонування периферичних органів і тканин було б неможливим. Ізольоване проведення нервового імпульсу обумовлено тим, що опір рідини, який заповнює міжклітинні щілини, є значно нижчим за опір мембрани нервових волокон. Тому основна частина струму виникає між збудженими (деполяризованими) і недеполяризованими ділянками збудливої мембрани, проходить по міжклітинних щілинах, не заходячи в сусідні волокна.

У безм'якотних нервових волокнах збудження поширюється неперервно вздовж всієї мембрани, від однієї збудженої ділянки до іншої, розташованої поруч. На відміну від цього в мієлінізованих волокнах потенціал дії може поширюватися тільки стрибкоподібно, "перестрибуючи" крізь ділянки волокна, покриті ізолюючою мієліновою оболонкою. Таке поширення називають сальтаторним.

Прямі електрофізіологічні дослідження, проведені Като, а потім Тасакі на одиночних мієлінових нервових волокнах жаби, показали, що потенціали дії в цих волокнах виникають тільки в перехоплення Ранв'є, а межперехватні ділянки, покриті мієліном, практично не збуджуються. Схема, показана на рисунку 8.3, дозволяє зрозуміти, яким чином відбувається "перестрибування" нервового імпульсу з одного перехоплення на інший.

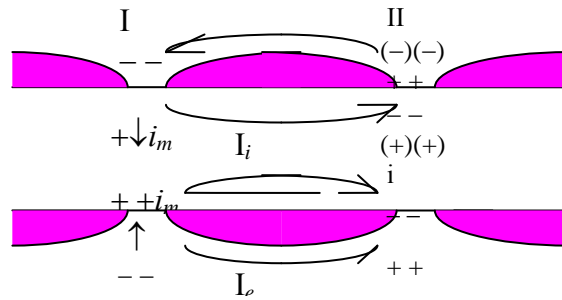


Рис. 8.3 Схема сальтаторного поширення збудження в м'якотному нервовому волокні від перехоплення до перехоплення. Стрілками показаний напрям локальних струмів, що виникають між збудженим (I) і сусіднім незбудженим (II) перехопленням.

У стані спокою зовнішня поверхня збудливої мембрани всіх перехоплень Ранв'є заряджена позитивно. Різниці потенціалів між сусідніми перехопленнями не існує. У момент збудження поверхня мембрани перехоплення I стає зарядженою електронегативно по відношенню до поверхні мембрани сусіднього перехоплення II. Це призводить до виникнення локальних струмів у позаклітинному I_e та внутрішньоклітинному I_i середовищі. Ці струми призводять до деполяризації мембрани в області перехоплення II за рахунок заряду ємності мембрани і протікання струмів витоку.

Якщо потенціал при деполяризації перевищить пороговий, то мембрана в області перехоплення II збуджується, викликаючи приплив іонів Na^+ всередину клітини (струм i_m II). У перехопленні ж I збудження ще триває, і на деякий час настає рефрактерність. Тому перехоплення II здатне викликати збудження тільки у наступному перехопленні III і т.д.

"Перестрибування" потенціалу дії крізь ділянку між перехопленнями виявляється можливим тільки тому, що амплітуда потенціалу дії в кожному перехопленні перевищує в 5-6 разів мінімальну (порогову) величину, необхідну для збудження сусіднього перехоплення.

За певних умов потенціал дії може перестрибнути не тільки крізь один, а й крізь дві міжперехватні ділянки. Це має місце, зокрема, у тому випадку, коли

збудливість сусіднього перехоплення знижена яким-небудь фармакологічним агентом, наприклад новокаїном, кокаїном та інш.

Час, необхідний для передачі збудження від одного перехоплення Ранв'є до іншого, приблизно однаковий у волокон різного діаметру. Довжина ж міжперехватних ділянок, як зазначалося вище, пропорційна діаметру нервового волокна. Звідси випливає, що в мієлінізованих волокнах швидкість проведення нервового імпульсу прямо пропорційна їх діаметру. У цьому відношенні мієлінізовані волокна відрізняються від безм'якотних, у яких швидкість поширення пропорційна не діаметру, а квадратному кореню з його величини.

Стрибкоподібне поширення збудження в нервових волокнах має ряд переваг у порівнянні з неперервним поширенням у безм'якотних волокнах: у перших, "перестрибуючи" крізь порівняно великі ділянки волокна, збудження може поширюватися зі значно більшою швидкістю, ніж при неперервному поширенні.

По-друге, стрибкоподібне поширення є енергетично більш економним, оскільки в стан активності приходить не вся мембрана в цілому, а тільки її невеликі ділянки в області перехоплень, що мають ширину менше 1 мкм. Втрати іонів, які супроводжують виникнення потенціалу дії в таких обмежених ділянках мембрани, дуже невеликі, а отже, малими є й енергетичні витрати на роботу натрій-калієвого насоса, необхідні для відновлення збуджених іонних співвідношень між внутрішнім вмістом нервового волокна і тканинної рідиною.

Особливості поширення потенціалу дії в нервовому стовбурі

Класифікація нервових волокон

Амплітуда електричних імпульсів, що відводяться від нервового стовбура, залежить від сили прикладеного роздратування. Роздратуванню слабкої сили відповідає невелика відповідь. З посиленням роздратування амплітуда піку зростає, досягає максимальної величини і потім залишається постійною,

незважаючи на подальше збільшення сили подразника. Пояснюється це тим, що електрична відповідь цілого нервового стовбура є алгебраїчною сумою потенціалів дії окремих його волокон. У кожному волокні амплітуда дії не залежить від сили подразнення відповідно до закону "все або нічого".

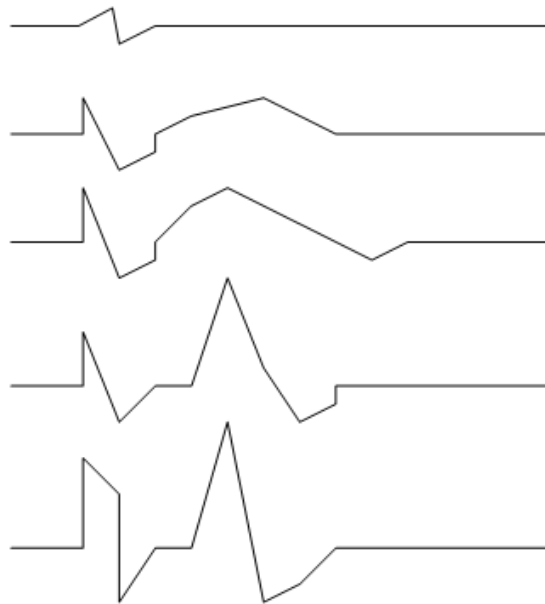


Рис. 8.4. Відповіді сідничного нерва жаби на електричні стимули зростаючої сили. На початку кожного запису видно артефакт стимула

Пороги подразнення окремих волокон відрізняються один від одного. При слабкій силі стимула збудження виникає в найбільш збудливих поверхнево розташованих нервових волокнах. Посилення стимула призводить до збільшення числа збуджених волокон, тому сумарна відповідь на подразнення збільшується до тих пір, поки всі волокна не залучаються до реакції. Таку картину можна спостерігати, якщо відвідні електроди розташувати на нерві поблизу дратуючих електродів.

При збільшенні відстані між стимулюючими і відвідними електродами сумарний потенціал дії починає розчленуватися на кілька окремих коливань (рис.), які стають найбільш чітко вираженими при видаленні відвідних електродів на 10-15 см від місця роздратування. Причиною розчленування сумарного потенціалу дії на компоненти є неоднакова швидкість поширення потенціалу дії за різними волокнам внаслідок чого до відвідних електродів нервові імпульси надходять по цих волокнам неодноразомно.

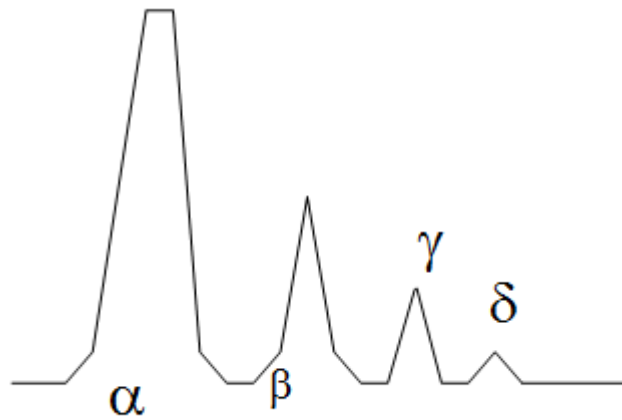


Рис. 8.5. Комплекс складеного потенціалу дії змішаного нерва

Нервові волокна по швидкості розповсюдження збудження, тривалості різних фаз потенціалу дії і будовою прийнято поділяти на три основних типи, що позначаються буквами А, В і С (табл. 8.1).

Табл. 8.1. Властивості різних нервових волокон

Тип волокна	Діаметр волокна, мкм	Швидкість розповсюдження потенціалу дії, м/с	Тривалість піка потенціалу дії, мс	Тривалість слідової деполаризації, мс	Тривалість слідової гіперполяризації, мс	Функція
A(α)	12-22	70-120	0.4-0.5	15-20	40-60	Моторні волокна скелетних м'язів, еферентні волокна від м'язових рецепторів
A(β)	8-12	40-70	0.4-0.6	-		Аферентні волокна від рецепторів дотику
A(γ)	4-8	15-40	0.5-0.7	-		Аферентні волокна від дотику та тиску. Еферентні волокна до м'язових веретен.
A(δ)	1-4	5-15	0.6-1			Аферентні волокна від деяких рецепторів тепла, тиску, болі
B	1-3.5	3-18	1-2	відсутня	100-300	Прегангліонарні вегетативні волокна
C	0.5-2	0.5-3	2	50-80	300-1000	Постгангліонарні вегетативні волокна, аферентні волокна від рецепторів болі, тиску, тепла

Волокна типу А діляться на чотири підгрупи: α , β , γ , δ . Вони покриті мієліновою оболонкою. Найбільш товсті з них називаються альфа-волокнами

(А). Вони мають діаметр 12-22 мкм і характеризуються значною швидкістю розповсюдження: 70-120 м/с. Такі волокна проводять збудження від моторних нервових центрів спинного мозку до скелетних м'язів ("рухові" волокна) і від рецепторів м'язів до відповідних нервових центрів. Пік потенціалу дії волокон А триває 0.4-0.5 мс. Після його закінчення розвивається слідова деполяризація, яка триває 15...20 мс і переходить в слідову гіперполяризацію близько 40-60 мс.

Три інші групи волокон типу А (бета (А), гамма (А) і дельта (А)) мають менший діаметр, меншу швидкість розповсюдження і більш тривалий потенціал дії. Це переважно чутливі волокна, які проводять збудження від різних рецепторів (тактильних, деяких больових, температурних і рецепторів внутрішніх органів) в центральну нервову систему. Виняток становлять лише гамма-волокна, значна частина яких проводить збудження у відцентровому напрямку від клітин спинного мозку до так званих інтрафузальних м'язових волокон, що входять до складу рецепторів м'язів - м'язових веретен.

До волокон типу В відносяться міелінізовані волокна, переважно прегангліонарних волокон автономної нервової системи. Швидкість поширення збудження у таких волокнах 3-18 м/с. Тривалість потенціалу дії волокон типу В приблизно в 3 рази перевищує тривалість потенціалу дії волокон типу А. Відмінною рисою цих волокон є те, що в них не виявляється фаза слідової деполяризації: спадне коліно піку безпосередньо переходить у слідову гіперполяризацію, яка в ряді випадків триває понад 100 мс.

До волокон типу С відносять безм'якотні нервові волокна дуже малого діаметру (~ 1 мкм). Швидкість поширення збудження в них не більше 3 м/с. Більшість з них відносяться до постгангліонарних волокон симпатичної нервової системи. До С-волокон відносять також ті нервові волокна, які беруть участь у проведенні збудження від больових рецепторів і деяких рецепторів холоду, тепла і тиску. Потенціали дії С-волокон характеризуються найбільшою тривалістю. Вони мають тривалу фазу слідової деполяризації (50-80 мс), що супроводжується ще більш тривалою слідовою гіперполяризацією.

Механізм передачі збудження з нерва на скелетний м'яз

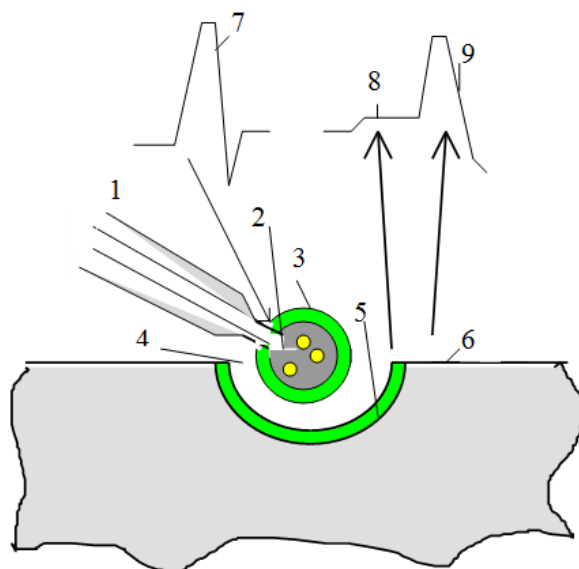


Рис. 8.6. Схематичне зображення синапсу:

- 1- мієлінізоване нервово волокно; 2- нервово закінчення з бульбашками медіатора;
3- пресинаптична мембрана; 4- синаптична щілина; 5- постсинаптична мембрана;
6 -позасинаптична мембрана; 7- потенціал дії нервового волокна;
8- постсинаптичний потенціал; 9- потенціал дії м'язового волокна

Передача збудження з нервового волокна на м'язове заснована зовсім на іншому механізмі, ніж розповсюдження потенціалу дії в нервових і м'язових волокнах. Вона здійснюється в результаті виділення нервовими закінченнями високоактивних хімічних сполук, які називаються медіаторами (передавачами) нервового імпульсу. Структура, яка забезпечує перехід збудження волокна на іннервовану їм клітину - м'язову, нервову або железісту, отримала назву синапсу. Всі синапси, як в центральній нервовій системі, так і на периферії, складаються з трьох основних елементів: пресинаптичної мембрани, постсинаптичної мембрани і синаптичної щілини.

Пресинаптичною називається мембрана, що покриває нервово закінчення, яке являє собою своєрідний нейросекреторний апарат. Тут синтезується і виділяється медіатор, що надає збудливу і гальмівну дію на іннервовану клітину. У стані спокою синаптичні бульбашки містять медіатор (для скелетних м'язів це ацетилхолін).

При деполяризації пресинаптичної мембрани при надходженні потенціалу дії ці бульбашки лопаються, медіатор звільняється і виливається через мембрану в синаптичну щілину. Ширина її становить приблизно 200-1000 Å.

Медіатор швидко дифундує крізь щілину, впливаючи на мембрану іннервованого м'язового волокна. Та частина мембрани цього волокна, яка безпосередньо межує з нервовим закінченням, називається постсинаптичною. Вона за своїми властивостями відрізняється від мембрани, що покриває іншу частину клітини. Головна відмінність полягає в тому, що вона має дуже високу хімічну чутливість до медіатора і не має збудженості по відношенню до електричного струму. На взаємодії медіатора з постсинаптичною мембраною і заснований механізм синаптичної передачі збудження.

Наявність хімічної ланки в механізмі цієї передачі робить зрозумілими дві загальні властивості синапсів:

- 1) однобічність поширення збудження через синапси (на відміну від двостороннього проведення в нервових волокнах);
- 2) наявність синаптичної затримки.

Однобічність проведення в синапсах пов'язана з тим, що медіатор, який виділяється нервовим закінченням, збуджує постсинаптичну мембрану м'язового волокна або нервової клітини. Потенціал дії, що виникає в м'язовому волокні або в нервовій клітині, внаслідок наявності синаптичної щілини не може викликати збудження нервового закінчення і нервового волокна.

Синаптична затримка визначається головним чином часом дифузії медіатора від мембрани нервового закінчення до мембрани м'язового волокна. У нервово-м'язових з'єднаннях скелетних м'язів синаптична затримка дорівнює приблизно 0.2-0.5 мс. У нервових закінченнях гладкого м'яза синаптична затримка триває значно довше 5-10 мс.

Висока чутливість постсинаптичної мембрани до ацетилхоліну обумовлена тим, що в мембрані знаходиться особлива холінорецепторна субстанція — холінорецептор. Ацетилхолін, взаємодіючи з холінорецептором, змінює його структуру, в результаті чого проникність постсинаптичної мембрани для іонів

Na^+ та K^+ значно зростає. Підвищення іонної проникності постсинаптичної мембрани зумовлює її деполяризацію, що призводить до появи постсинаптичного потенціалу.

Постсинаптична мембрана не здатна до генерації потенціалу дії. Він виникає тільки в сусідніх (позасинаптичних) ділянках мембрани м'язового волокна, на яке постсинаптичний потенціал діє подібно катода дратівного струму. Умовою для виникнення цього потенціалу дії є зростання постсинаптичного потенціалу до критичної величини. Постсинаптичний потенціал за своїми властивостями значно відрізняється від потенціалу дії. Його величина залежить від медіатора, який виділяється в нервовому закінченні і від чутливості постсинаптичної мембрани до ацетилхоліну.

Процес передачі збудження з нервового волокна на м'язове може бути схематично зображен у вигляді наступного ланцюга явищ:

- нервовий імпульс;
- вивільнення медіатора нервовим закінченням;
- взаємодія ацетилхоліну з холінорецептором постсинаптичної мембрани;
- підвищення іонної проникності постсинаптичної мембрани;
- виникнення постсинаптичного потенціалу;
- виникнення потенціалу дії, що поширюється вздовж м'язового волокна.

Слід зазначити, що ацетилхолін секретується нервовим закінченням не тільки при збудженні, але і в спокої. Різниця полягає в тому, що в спокої виділяються окремі малі порції - "кванти" ацетилхоліну, а під впливом нервового імпульсу в синаптичну щілину викидається значна кількість таких "квантів". Виділення окремих квантів в синаптичну щілину в стані спокою викликає короточасну слабку деполяризацію постсинаптичної мембрани м'язового волокна. Така деполяризація отримала назву мініатюрного потенціалу, оскільки вона за своєю амплітудою (0.5 В) в 50-80 разів менше збудливого постсинаптичного потенціалу, що викликається одиночним нервовим імпульсом. Мініатюрні потенціали виникають зазвичай у випадкові моменти часу з частотою 1 раз в секунду.

Тема 9. Лекція №15

Моделювання біологічних нейронів та нейронних мереж

Термін «нейронні мережі» сформувався у середині 50-х років ХХ століття. Основні результати в цій області пов'язані з іменами У. Маккалоха, Д. Хебба, Ф. Розенблатта, М. Мінського, Дж. Хопфілда. Штучні нейронні мережі будуються за принципами організації та функціонування їх біологічних аналогів. Вони здатні вирішувати широке коло завдань: розпізнавання образів, ідентифікація, прогнозування, оптимізація, управління складними об'єктами. Подальше підвищення продуктивності комп'ютерів пов'язують з нейронними мережами, зокрема, з нейрокомп'ютером, основу яких складає штучна нейронна мережа.

Модель нейрона є ключовим елементом нейронної мережі і від її вибору багато в чому залежатимуть не тільки архітектура мережі і алгоритм її навчання але й можливості мережі в цілому, її швидкодія і точність отриманих за її допомогою результатів.

Біологічний нейрон

Всі процеси обміну інформацією (передачі подразнень від шкіри, вух і очей до мозку, процеси мислення та управління діями) реалізовано в живому організмі як передача електричних імпульсів між нейронами.

Нейрон (нервова клітина) є особливою біологічною клітиною, яка обробляє інформацію (рис. 9.1). Він складається з тіла (cell body), або соми (soma), і відростків нервових волокон двох типів — дендритів (dendrites), за якими приймаються імпульси, і єдиного аксона (axon), за яким нейрон може передавати імпульс. Тіло нейрона має ядро (nucleus), яке містить інформацію про спадкові властивості, і плазму, що володіє молекулярними засобами для виробництва необхідних нейрону матеріалів.

Нейрон отримує сигнали (імпульси) від аксонів інших нейронів за допомогою дендритів (приймачів) і передає сигнали, згенеровані тілом клітки, вздовж свого аксона (передавача), що наприкінці розгалужується на волокна (strands). На закінченнях цих волокон знаходяться спеціальні утворення — синапси (synapses), які впливають на величину імпульсів.

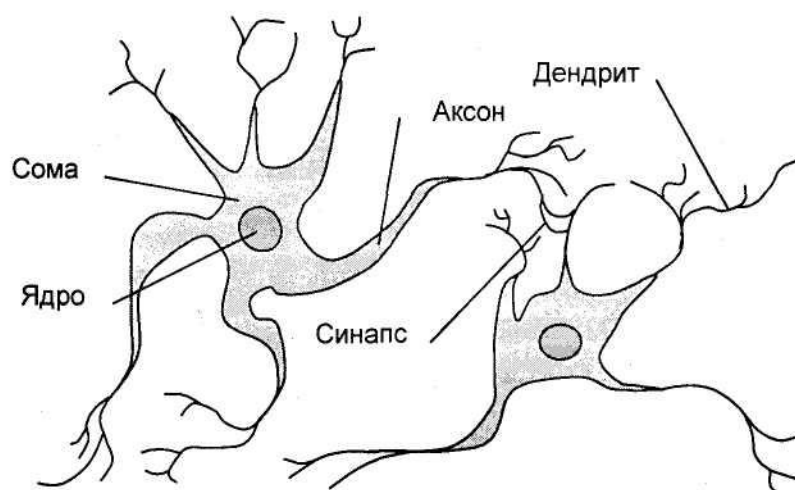


Рис. 9.1. Взаємодія біологічних нейронів

Синапс є елементарною структурою і функціональним вузлом між двома нейронами (волокно аксона одного нейрона і дендрит іншого). Коли імпульс досягає синоптичного закінчення, вивільняються хімічні речовини нейротрансмітери. Нейротрансмітери дифундують крізь синоптичну щілину, збуджуючи або гальмуючи, залежно від типу синапсу, здатність нейрона-приймача генерувати електричні імпульси. Результативність передачі імпульсу синапсом може налаштовуватися проходять крізь нього сигналами так, що синапси можуть навчатися в залежності від активності процесів, у яких вони приймають участь. Ця залежність від передісторії діє як пам'ять, яка, можливо, відповідальна за пам'ять людини. Важливо відзначити, що ваги синапсів можуть змінюватися з часом, а значить, змінюється і поведінка відповідних нейронів.

Кора головного мозку людини містить близько 10^{11} нейронів і являє собою протяжну поверхню товщиною від 2 до 3 мм з площею близько 2200 см^2 .

Кожен нейрон пов'язаний з 10^3 - 10^4 іншими нейронами. В цілому мозок людини містить приблизно від 10^{14} до 10^{15} взаємозв'язків.

Нейрони взаємодіють короткими серіями імпульсів тривалістю, як правило, кілька мілісекунд. Повідомлення передається за допомогою частотно-імпульсної модуляції. Частота може змінюватися від декількох одиниць до сотень герц, що в мільйон разів повільніше, ніж робота швидкодіючих електронних схем з перемиканням. Тим не менш складні задачі розпізнавання людина вирішує за кілька сотень мілісекунд. Ці рішення контролюються мережею нейронів, які мають швидкість виконання операцій всього кілька мілісекунд. Це означає, що обчислення вимагають не більше 100 послідовних стадій. Іншими словами, для таких складних завдань мозок «запускає» паралельні програми, що містять близько 100 кроків. Міркуючи аналогічним чином, можна виявити, що кількість інформації, що посилається від одного нейрона іншому, має бути дуже малим (кілька біт). Звідси випливає, що основна інформація не передається безпосередньо, а захоплюється і розподіляється у зв'язках між нейронами.

Персептрон

Простий персептрон — це модель нейрона Маккаллока-Пітса з відповідною стратегією навчання.

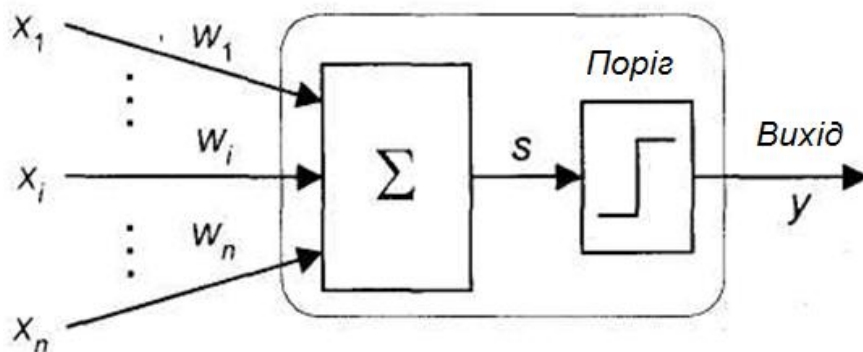


Рис. 9.2. Модель персептрона

Вагові коефіцієнти входів суматора, на які надходять вхідні сигнали x_j , позначаються w_{ij} , а порогове значення, яке надходить з так званого поляризатора, - w_{i0} . Нелінійна функція активації персептрона являє собою дискретну функцію сходячись частого типу, внаслідок чого вихідний сигнал нейрона може приймати тільки два значення — 0 або 1 відповідно до правила

$$y_i(u_i) = \begin{cases} 1, \rightarrow u \geq 0 \\ 0, \rightarrow u < 0 \end{cases}, \quad (9.1)$$

де u_i — вихідний сигнал суматора

$$u_i = \sum_{j=0}^N w_{ij} x_j. \quad (9.2)$$

У наведеній формулі мається на увазі, що вектор x , який має довжину N , доповнений нульовим членом $x_0=1$, що формує сигнал поляризації:

$$x = [x_0, x_1, \dots, x_N].$$

Навчання персептрона вимагає наявності вчителя і полягає в такому підборі вагів w_{ij} , щоб вихідний сигнал y_i був найбільш близький до заданого значення d_i . Це навчання гетеросоціативної типу, при якому кожній навчальній вибірці, що подається вектором x , апріорі поставлено у відповідність очікуване значення d_i на виході i -го нейрона.

По завершенні уточнення вагових коефіцієнтів представляються черговий навчальний вектор x і пов'язане з ним очікуване значення d , і значення вагів уточнюються заново. Цей процес багаторазово повторюється на всіх навчальних вибірках, поки не будуть мінімізовані відмінності між усіма значеннями y_i і відповідними їм очікуваними значеннями d_i .

Слід зазначити, що правило персептрона являє собою окремий випадок запропонованого набагато пізніше правила Відрой-Хоффа. Відповідно до цього

правила підбір вагових коефіцієнтів нейрона (необов'язково персептронного типу) проводиться за формулами:

$$w_{ij}(t+1) = w_{ij}(t) + \Delta w_{ij}, \quad (9.3)$$

$$\Delta w_{ij} = x_j(d_i - y_i). \quad (9.4)$$

Аналогічні співвідношення використовуються при підборі ваги поляризатора w_{i0} , для якого вхідний сигнал завжди дорівнює 1, у зв'язку з чим

$$\Delta w_{i0} = x_j(d_i - y_i). \quad (9.5)$$

Легко помітити, що якщо сигнали y_i , і d_i приймають тільки двійкові значення 0 і 1, то правило Відроу-Хоффа перетворюється на правило персептрона. Мінімізація відмінностей між фактичними реакціями нейрона y_i і очікуваними значеннями d_i може бути представлена як мінімізація конкретної функції похибки (цільової функції) E

$$E = \sum_{k=1}^p (y_i^{(k)} - d_i^{(k)})^2, \quad (9.6)$$

де p означає кількість запропонованих навчальних вибірок. Така мінімізація при використанні правила персептрона проводиться за методом безградієнтної оптимізації. Ефективність методу при великій кількості навчальних вибірок відносно невелика, а кількість циклів навчання і його тривалість зростають дуже швидко, причому без жодної гарантії досягнення мінімуму цільової функції. Усунути ці недоліки можна тільки у разі застосування неперервної функції активації, при якій цільова функція E також стає неперервною, що дає можливість використовувати в процесі навчання інформацію про величину градієнта.

Сигмоїдальний нейрон

Нейрон сигмоїдального типу (рис. 9.3) має структуру, подібну моделі Маккаллока-Пітса, з тією різницею, що функція активації є неперервною і може бути виражена у вигляді сигмоїдальної уніполярної або біполярної функції. Уніполярна функція, як правило, представляється формулою

$$f(x) = \frac{1}{1 + e^{-\beta x}}, \quad (9.7)$$

тоді як біполярна функція має вигляд

$$f(x) = \tanh(\beta x). \quad (9.8)$$

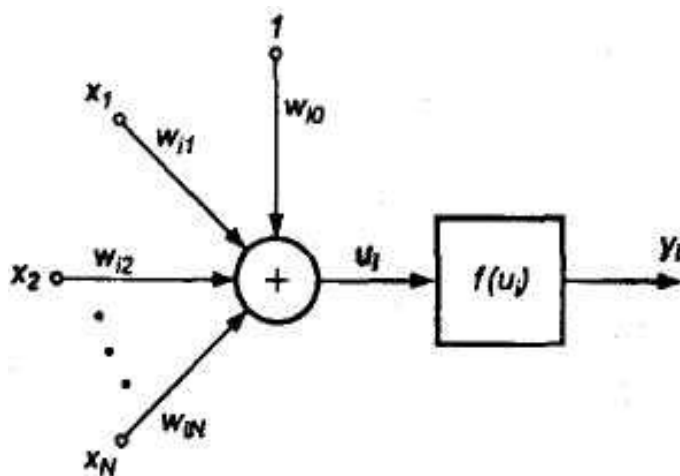


Рис. 9.3. Модель сигмоїдального нейрона

У цих формулах параметр β підбирається користувачем. Його значення впливає на форму функції активації. На рис. 9.4 представлені графіки сигмоїдальної функції від змінної x для різних значень β , причому на рис. 9.4а показана уніполярна, а на рис. 9.4б — біполярна функція.

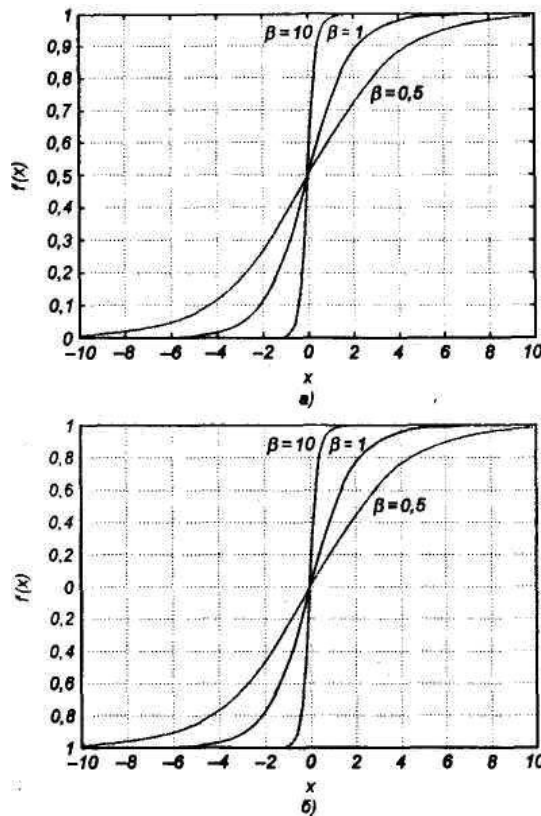


Рис. 9.4. Графік сигмоїдальної функції:

а) уніполярної; б) біполярної при різних значеннях коефіцієнта β

Важливою властивістю сигмоїдальної функції є її диференціюємість. Для уніполярної функції маємо

$$\frac{df(x)}{dx} = \beta f(x)(1 - f(x)), \quad (9.9)$$

тоді як для біполярної функції

$$\frac{df(x)}{dx} = \beta(1 - f^2(x)). \quad (9.10)$$

І в першому, і в другому випадку графік зміни похідної щодо змінної x має колоколоподібну форму, а його максимум відповідає значенню $x = 0$ (рис. 9.5).

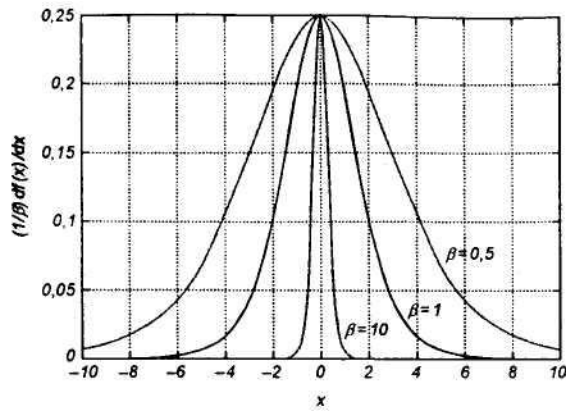


Рис. 9.5. Графік похідної від сигмоїдальної функції при різних значеннях коефіцієнта β

Сигмоїдальний нейрон, як правило, навчається з учителем за принципом мінімізації цільової функції, яка для i -го нейрона визначається у вигляді

$$E = \frac{1}{2} (y_i - d_i)^2, \quad (9.11)$$

де

$$y_i = f(u_i) = f\left(\sum_{j=0}^N w_{ij} x_j\right). \quad (9.12)$$

Функція $f(u_i)$ є сигмоїдальною, x — це вхідний вектор зі значенням $x_0 = 1$ при наявності поляризації і $x_0=0$ при її відсутності, d_i — відповідне йому очікуване значення на виході i -го нейрона. Застосування неперервної функції активації дозволяє використовувати при навчанні градієнтні методи. Найпростіше реалізувати метод найшвидшого спуску, відповідно до якого уточнення вектора вагів $w = [w_{i0}, w_{i1}, \dots, w_{iN}]^T$ проводиться в напрямку негативного градієнта цільової функції. Якщо ця функція визначена виразом (9.11), j -та складова градієнта має вигляд:

$$\nabla_j E = \frac{dE}{dw_{ij}} = e_i x_j \frac{df(u_i)}{du_i}, \quad (9.13)$$

де $e = (y_i - d_i)$ означає різницю між фактичним і очікуваним значенням вихідного сигналу нейрона. Якщо ввести позначення $\delta_i = e_i \frac{df(u_i)}{du_i}$, то можна отримати вираз, що визначає j -ту складову градієнта у вигляді

$$\nabla_j E = \delta_i x_j. \quad (9.14)$$

Значення вагових коефіцієнтів також можуть уточнюватися дискретним способом:

$$w_{ij}(t+1) = w_{ij}(t) - \eta \delta_i x_j, \quad (9.15)$$

де η — це коефіцієнт навчання, значення якого, як правило, вибирають емпірично з інтервалу (0,1).

Модель нейрона типу WTA

Нейрони типу WTA (англ.: англ.: Winner Takes All — Переможець отримує все) мають вхідний модуль у вигляді стандартного суматора, який розраховує суму вхідних сигналів з відповідними вагами w_{ij} . Вихідний сигнал i -го суматора визначається згідно з формулою

$$u_i = \sum_{j=0}^N w_{ij} x_j. \quad (9.16)$$

Група конкуруючих між собою нейронів (рис. 9.11) отримує одні й ті ж вхідні сигнали x_j . Залежно від фактичних значень вагових коефіцієнтів сумарні

сигнали u_i окремих нейронів можуть розрізнятися. За результатами порівняння цих сигналів переможцем визнається нейрон, значення u_i у якого виявилось найбільшим. Нейрон-переможець виробляє на своєму виході стан 1, а решта нейронів (переможені) переходять у стан 0.

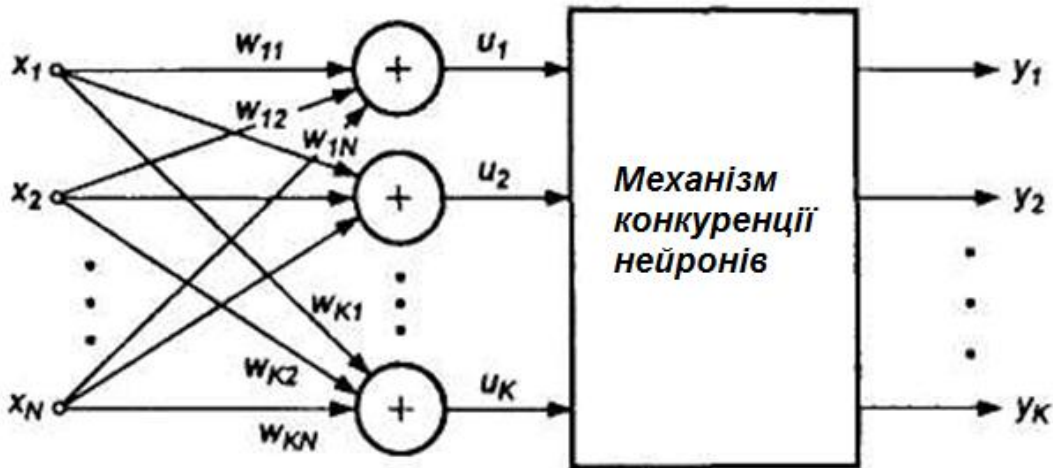


Рис. 9.11. Схема з'єднання нейронів типу WTA

Для навчання нейронів типу WTA не вимагається вчитель, воно протікає з використанням нормалізованих вхідних векторів x . На початковому етапі випадковим чином генеруються вагові коефіцієнти кожного нейрона, нормалізовані щодо 1. Після подання першого вхідного вектора x визначається переможець етапу. Нейрон, який переміг в цьому змаганні, переходить у стан 1, що дозволяє йому провести уточнення вагів його вхідних ліній w_{ij} (за правилом Гросберга).

Переможені нейрони формують на своїх виходах стан 0, що блокує процес уточнення їх вагових коефіцієнтів. Внаслідок бінарності значень вихідних сигналів конкуруючих нейронів (0 або 1) правило Гросберга може бути дещо спрощено:

$$w_{ij}(t+1) = w_{ij}(t) + \eta[x_j - w_{ij}(t)]. \quad (9.17)$$

На функціонування нейронів типу WTA істотно впливає нормалізація вхідних векторів і вагових коефіцієнтів. Вихідний сигнал u_i i -го нейрона може бути поданий як

$$u_i = w^T x = \|w\| \|x\| \cos \varphi_i. \quad (9.18)$$

Оскільки $\|w\| = \|x\| = 1$, значення u_i визначається кутом між векторами x і w , $u_i = \cos \varphi_i$. Тому переможцем виявляється нейрон, вектор вагів якого виявляється найбільш близьким до поточного навчального вектора x . У результаті перемоги нейрона уточнюються його вагові коефіцієнти, значення яких наближаються до значень поточного навчального вектора x . Якщо на вхід мережі буде подаватися безліч близьких за значеннями векторів, перемагати буде один і той же нейрон. Тому його ваги стануть рівними усередненим значенням тих вхідних векторів, завдяки яким даний нейрон виявився переможцем. Переможені нейрони не змінюють своїх вагів. Тільки перемога при черговому поданні вхідного вектора дозволить їм провести уточнення вагових коефіцієнтів і продовжити процес навчання у разі ще однієї перемоги.

Наслідком такої конкуренції стає самоорганізація процесу навчання. Нейрони уточнюють свої ваги таким чином, що при пред'явленні групи близьких за значеннями вхідних векторів переможцем завжди виявляється один і той же нейрон. У процесі функціонування саме цей нейрон завдяки суперництву розпізнає свою категорію вхідних даних. Системи такого типу найчастіше застосовуються для класифікації векторів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Плонси Р. Биоэлектричество. Количественный подход / Р. Плонси, Р. Барр; пер. с англ. Ю. С. Левик, К. Е. Попов, Л. И. Титомир. — М.: Мир, 1991. — 366 с.
2. Plonsey R. Bioelectricity. A Quantitative Approach / R. Plonsey, R. Barr; Third Edition. — Springer, 2007. — 528 p.
3. Романовский Ю.М., Степанов Н.В., Чернавский Д.С. Математическое моделирование в биофизике. М.: Наука, 1975.
4. Иваницкий Г.Р., Кринский В.И., Сельков Е.Е. Математическая биофизика клетки. М.: Наука, 1978.
5. Антонов В.Ф., Черныш А.М, Пасечник В.И и др. Биофизика: Учеб. для студ. высш. учеб. заведений. — М.: Гуманит. изд. Центр ВЛАДОС. — 1999. — 288 с.
6. Волькенштейн М.В. Общая биофизика. — М.: Наука. — 1978. — 593 с.
7. Кузьмінський Є. В. Біофізика / Є. В. Кузьмінський, Н. Б. Голуб. — К.: Комп'ютерпрес, 2007. — 421 с.
8. Ремизов А. Н. Медицинская и биологическая физика / А. Н. Ремизов, А. Г. Максина, А. Я. Потапенко. — М.: Дрофа, 2003.— 560 с.
9. Руководство по кардиологии / [под ред. В. Н. Коваленко]. — К.: Морион, 2008. — 1404 с.
10. Зайченко К. В. Съём и обработка биоэлектрических сигналов / К. В. Зайченко, О. О. Жаринов, А. Н. Кулин. — СПб.: РИО ГУАП, 2001. — 140 с.
11. Абакумов В. Г. Біомедичні сигнали. Генезис, обробка, моніторинг / В. Г. Абакумов, О. І. Рибін, Й. Сватош. — Київ: Нора—принт, 2003. — 426 с.
12. Рангайян Р.М. Анализ биомедицинских сигналов. Практический подход / Р. М. Рангайян; пер. с англ. под ред. А. П. Немирко. — М.: ФИЗМАТЛИТ, 2007. — 440 с.