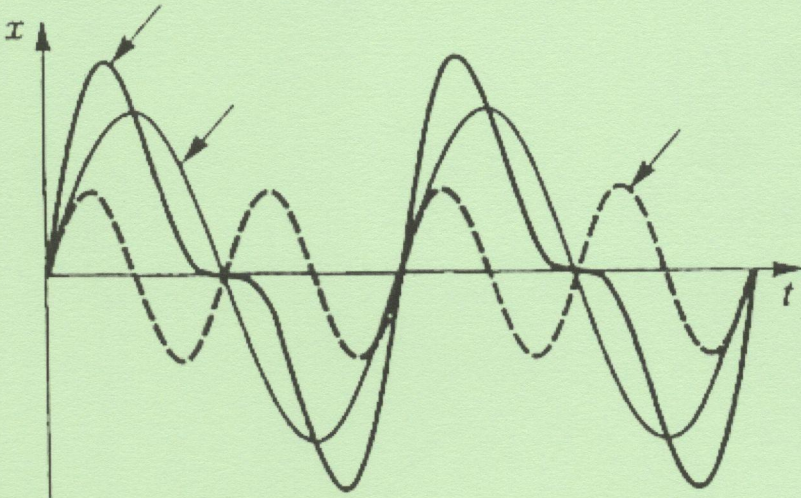


Г. П. Белоусова

ДИНАМИЧЕСКОЕ ПОВЕДЕНИЕ ЖИВЫХ СИСТЕМ



Петрозаводск

2012

Министерство образования и науки
Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего профессионального образования
ПЕТРОЗАВОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Г. П. Белоусова

ДИНАМИЧЕСКОЕ ПОВЕДЕНИЕ ЖИВЫХ СИСТЕМ

Учебное пособие для студентов
медико-биологических специальностей
(020201.65 «Биология», 020400.62 «Биология»,
060101 «Лечебное дело», 060103 «Педиатрия»)

Петрозаводск
Издательство ПетрГУ
2012

УДК 577.35
ББК 28.901
Б438

*Печатается по решению редакционно-издательского совета
Петрозаводского государственного университета
Издается в рамках реализации комплекса мероприятий Программы
стратегического развития ПетрГУ на 2012–2016 гг.*

Рецензенты:

*Л. Г. Курзыкина, канд. биол. наук, доцент ПетрГУ;
В. Ф. Стафеев, канд. мед. наук, доцент ПетрГУ*

Белоусова, Г. П.

Б438 Динамическое поведение живых систем: учебное пособие для студентов медико-биологич. специальностей (020201.65 «Биология», 020400.62 «Биология», 060101 «Лечебное дело», 060103 «Педиатрия») / Г. П. Белоусова. — Петрозаводск : Изд-во ПетрГУ, 2012. — 32 с. : ил.

ISBN 978-5-8021-1559-6

В учебном пособии в кратком изложении приводятся сведения по разделу биологической физики сложных систем, связанному с изучением кинетики биологических процессов. Описываются модели различных типов динамического поведения биосистемы. Практическое значение изучения динамического поведения системы в биомедицинском аспекте раскрывается на примере регуляции сердечной автоматии, с привлечением кибернетического подхода. Описываются современные методы исследования волновой структуры сердечного ритма человека в медицине.

Предназначается студентам медицинского и эколого-биологического факультетов.

УДК 577.35

ББК 28.901

ISBN 978-5-8021-1559-6

© Белоусова Г. П., 2012

© Петрозаводский государственный университет, 2012

ОТ АВТОРА

Основные цели учебного пособия «Динамическое поведение живых систем» — помочь студентам разобраться в вопросах одного из разделов биофизики сложных систем — кинетики биологических процессов, систематизировать знания о типах и механизмах динамического поведения биосистем.

В настоящее время биологическая кинетика является объектом внимания многих дисциплин: биофизики, физиологии, математики, биологии, биохимии, генетики и клеточной патологии. На основе междисциплинарного подхода в пособии рассматриваются наиболее общие вопросы динамического колебательного и волнового поведения биологической системы. С привлечением кибернетического подхода описываются современные методы исследования волновой структуры сердечного ритма у человека.

Усвоение вопросов по биологической кинетике необходимо для формирования профессиональных компетенций у студентов биомедицинского профиля. Владение знанием общих принципов структурной и функциональной организации биологических объектов и механизмов гомеостатической регуляции, применение основных методов анализа и оценки состояния живых систем является залогом успешного выполнения ими своих профессиональных обязанностей.

СЛОВАРЬ КЛЮЧЕВЫХ ТЕРМИНОВ

Кинетика биологических процессов — раздел биофизики сложных систем, связанный с изучением поведения биосистемы во времени, при взаимодействии различных процессов.

Кинетическая система — термин для описания поведения биосистемы в динамике, характеризуется постоянными и переменными величинами.

Математическая модель — совокупность систем дифференциальных уравнений, отображающих условный образ динамического поведения реальной биосистемы (т. е. отображение наиболее общих характеристик поведения).

Негэнтропия (отрицательная энтропия) — условное понятие, обозначает не запас упорядоченности, а свободную энергию, поступающую в организм с пищей (в этом отношении живой организм за счет негэнтропийных процессов выступает системой, которая способна самостоятельно поддерживать и увеличивать свою очень высокую степень упорядоченности в среде с меньшей степенью упорядоченности).

Оперон — группа взаимосвязанных генов, определяющих синтез белков-ферментов, действующих на последовательных этапах какого-либо биохимического процесса.

Открытая система — биосистема, в которой с термодинамической точки зрения постоянно осуществляется обмен веществом, энергией и информацией.

Параметры — величины, которые поддерживаются постоянными в течение времени наблюдения (температура, pH, осмотическое давление и др.).

Переменные — величины, которые изменяются с течением времени наблюдения (концентрации субстратов, численность видов, вариабельность ритма сердца и др.).

Принцип узкого места постулирует, что общая скорость превращения вещества во всей цепи реакций определяется наиболее медленной стадией (т. е. самые медленные звенья реакции являются управляющими).

Ритмограмма — кривая записи длительности кардиоинтервалов от времени.

Самоорганизация — явление утрачивания исходной организации системы и установления новой вследствие неустойчивости состояния.

Синергетика — наука, изучающая возникновение в системе неустойчивости и перехода к новому упорядоченному состоянию.

Система с распределенными параметрами — в такой системе процессы протекают неодинаково, скорости процессов зависят от диффузионных связей между отдельными точками пространства.

Спектрограмма — график зависимости величины мощности (амплитуды) колебаний от частоты, полученный на основе Фурье-преобразования сложного колебания.

Стационарное состояние — состояние, при котором параметры системы со временем не изменяются, но происходит обмен веществом, энергией и информацией со средой (в физиологии такое состояние биосистемы называется гомеостазисом).

Триггерная система — система, обладающая двумя или несколькими стационарными состояниями, между которыми возможны переходы.

Функциональная синусовая дыхательная аритмия — периодические колебания частоты сердечных сокращений у здоровых лиц, не вызванные нарушением функций автоматизма, проводимости или возбудимости.

Энергия активации — избыточная энергия молекулы, вступающей в химическое взаимодействие (молекулы, обладающие энергией активации, называются активными).

Энтропия — функция состояния термодинамической системы, мера рассеивания, деградации энергии, а также мера необратимости процесса.

ВВЕДЕНИЕ В БИОЛОГИЧЕСКУЮ КИНЕТИКУ

В живых системах на разных уровнях интеграции протекают во времени различные биологические процессы: гликолиз, окислительное фосфорилирование, генерация биотоков, биоритмы, накопление биомассы, взаимодействие популяций

в биогеоценозе и др. С термодинамической точки зрения биологические системы являются открытыми системами, в которых осуществляется постоянный обмен веществом, энергией и информацией со средой.

Биологическая кинетика относится к разделу биофизики сложных систем. Предметом кинетики биологических процессов является изучение поведения биосистемы во времени при взаимодействии различных процессов. Описание кинетического поведения биосистемы строится на основных принципах: привлечение конкретных экспериментальных данных механизмов биологических процессов; использование качественных методов теории дифференциальных уравнений; построение и анализ математической модели.

Для изучения состояния биологической системы во времени используют понятие «кинетическая система», которая описывает ее поведение в динамике. Любая кинетическая система характеризуется переменными величинами и параметрами, принимающими в каждый данный момент определенные числовые значения. *Параметрами* кинетической системы называют величины, которые поддерживаются постоянными в течение времени наблюдения, например: температура, рН, осмотическое давление и др. К *переменным* относят такие величины, которые изменяются с течением времени наблюдения, например: концентрация вещества в биохимических исследованиях, численность вида в экологии, вариабельность ритма сердца в физиологии и т. д.

ПРОТЕКАНИЕ ХИМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ В БИОСИСТЕМАХ

Непрерывное движение молекул в биосистеме сопровождается постоянными их соударениями. Если энергия сталкивающихся молекул достаточная, то их столкновение приводит к химическому взаимодействию. Согласно положениям химической

кинетики, избыточная энергия молекулы, вступающей в химическое взаимодействие, при столкновении называется *энергией активации*. Молекулы, обладающие энергией активации, называются активными.

В биосистемах химические реакции превращения классифицируются на основе: молекулярности, порядка и типа.

Молекулярность реакции определяется числом молекул, реагирующих друг с другом (т. е. участвующих в элементарном акте химического превращения).

По молекулярности различают:

- моно-, уномолекулярные реакции: $P \rightarrow A + B$ (в капиллярах легких: $H_2CO_3 \rightarrow CO_2 + H_2O$);
- бимолекулярные реакции: $A + B \rightarrow P$;
- тримолекулярные реакции: $2A + B \rightarrow P$.

В биосистеме наиболее распространены моно- и бимолекулярные реакции, т. к. вероятность взаимодействия большого числа молекул в реакционном акте крайне мала.

Классификация реакций по порядку, на основе зависимости $V = f[C]$, т. е. скорости реакции от концентрации реагирующих веществ:

- реакции 1-го порядка (скорость уменьшения концентрации реагента прямо пропорциональна концентрации реагента):
 $P \rightarrow A + B$; $V = -k_1[P]$;
- реакции 2-го порядка (скорость реакции пропорциональна концентрации реагирующих веществ):
 $A + B \rightarrow P$; $V = -k_2[A] \times [B]$;
- реакции нулевого порядка (скорость не зависит от концентрации реагирующих веществ и определяется только концентрацией фермента).

Классификация реакций по типу:

- последовательные (незамкнутые) $A \rightarrow B \rightarrow C$, где продукт одной реакции является исходным для другой (реакции коагуляционного гемостаза);

- сопряженные реакции (тандемные). Реакция протекает при одновременном протекании другой (мембранные транспортные процессы типа антипорт, симпорт);
 - цепные реакции. Самоподдерживающиеся реакции, при которых первоначально появляются продукты, принимающие участие в образовании новых (реакции при участии гормонов и ферментов, на одну активную молекулу приходится тысяча и сотни тысяч вступающих в реакцию);
 - циклические реакции (в обмене веществ — активация трипсинагена);
 - аутокаталитические реакции. Имеют лаг-фазу — период накопления фермента (активирование трипсинагена трипсином);
 - параллельные реакции. Совместно протекающие реакции, каждая такая реакция идет с уменьшением свободной энергии (превращение церамида, промежуточный продукт биосинтеза сфинголипидов, с образованием цереброзидов, сфингомиэлина, N-ацетилгалактозамина). В таких реакциях образуются разветвленные цепи биохимических превращений, обеспечивают сопряжение метаболических путей.
- Классификация реакций по скорости протекания:*
- гомогенные (протекают с одинаковой скоростью в любом элементарном объеме данной фазы);
 - гетерогенные (скорость протекания реакции определяется скоростью подачи веществ на поверхности раздела фаз).

СТАЦИОНАРНОЕ СОСТОЯНИЕ

Стационарным состоянием биосистемы называется состояние, при котором параметры ее со временем не изменяются, но происходит обмен веществом и энергией со средой. В физиологии такое состояние биосистемы называется гомеостазисом. Организм теплокровных находится в стационарном состоянии по таким параметрам, как:

- химический состав внутренней среды;

- осмотическое давление;
- pH;
- температура тела.

Естественно, что поддержание стационарного состояния организма требует притока свободной энергии. Стационарное состояние организма аутостабилизировано, поэтому при отклонении системы от стационарного состояния в ней наступают изменения, возвращающие ее в стационарное состояние. В химии это известно как принцип Ле Шателье — Брауна, который постулирует, что внешнее воздействие, выводящее систему из термодинамического равновесия, вызывает в ней процессы, стремящиеся ослабить результаты этого воздействия. Сохранение стационарности зависит от силы возмущающих воздействий:

- при небольших внешних воздействиях уровень стационарности сохраняется, а эффект внешнего воздействия ослабляется;
- при значительной силе внешних воздействий система переходит от одного уровня стационарности к другому, энергетически более выгодному при новых условиях (при этом выполняется условие, что все уровни стационарных состояний лежат в пределах физиологических норм отклонений).

Выделяют три типа кривых перехода биосистемы между уровнями стационарного состояния:

- экспоненциальное приближение;
- переход с избыточным отклонением;
- переход с «ложным» стартом.

ТИПЫ СТАЦИОНАРНЫХ СОСТОЯНИЙ

Принято выделять стационарные состояния двух типов: устойчивое и неустойчивое.

Стационарное состояние устойчивого типа характеризуется:

- минимальной скоростью прироста энтропии;
- наличием механизма «отрицательной» обратной связи.

Стационарное состояние неустойчивого типа характеризуется:

- максимальной скоростью прироста энтропии;
- наличием механизма самоусиления, «положительной» обратной связи.

Если при данном изменении внешних условий регуляторные механизмы биосистемы способны поддерживать стационарное состояние, то она адаптируется к ним и выживает, в противном случае в ней происходят изменения, ведущие к дезадаптации, которые способствуют гибели.

ПРИНЦИП УЗКОГО МЕСТА

В биосистемах хорошо выражена временная иерархия протекания процессов. Так, ферментативные процессы протекают в течение миллисекунд; физиологические — насчитывают секунды, минуты; репродуктивные длятся месяцами. Протекающие в биосистемах процессы подчиняются принципу узкого места. Согласно этому принципу, общая скорость превращения вещества во всей цепи реакций определяется наиболее медленной стадией. В этом смысле самые медленные звенья реакции являются управляющими, поскольку воздействие на них влияет на скорость протекания процесса в целом. Так, в управлении ферментативной реакцией медленные переменные — это субстрат, продукт; быстрые переменные — фермент, фермент-субстратный комплекс. Параметром, обеспечивающим принцип узкого места, является отношение концентрации фермента к концентрации субстрата.

В биологической кинетике проблемы стационарных состояний и переходов между ними решаются с привлечением математических методов качественной теории дифференциальных уравнений.

РАЗВИТИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ДИНАМИЧЕСКОМ ПОВЕДЕНИИ БИОСИСТЕМЫ, ФЕНОМЕНОЛОГИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ

Изучение динамического колебательного поведения биосистем всегда привлекало внимание исследователей. Появлению первых аналоговых моделей биосистем в XIX в. предшествовало обнаружение колебаний в ходе протекания химических реакций. В модели «железный нерв», предложенной одним из основателей физической химии Вильгельмом Фридрихом Оствальдом, отмечалось внешнее сходство реакции растворения железной проволоки в азотной кислоте и динамики распространения возбуждения в нерве. Внешнему сходству протекания процессов в сердце была посвящена модель «ртутного сердца», которая была описана Георгом Бредигом в 1903 г. Эти и другие подобные им модели имели только феноменологический характер.

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ПОВЕДЕНИЯ БИОСИСТЕМЫ

В дальнейшем, в ходе научно-технического прогресса, для изучения поведения биосистемы стали создаваться математические модели. В основе метода моделирования лежит сознательное упрощение реальных биосистем, поскольку рассмотрение во всех деталях живой клетки, ткани, организма не представляется возможным. Поэтому модель является условным образом реального объекта, который конструируется с целью отображения наиболее общих характеристик биологического объекта. Для раскрытия динамического поведения биосистемы используют математические модели, представляющие системы дифференциальных уравнений.

По характеристикам математические модели делят на:

- регрессионные (свойственны первому этапу моделирования, когда устанавливаются основные свойства объекта и требуется заключение о характере стационарности биосистемы);
- имитационные (позволяют объединять разнородные сведения о механизмах отдельных стадий процесса; включают большое число переменных, дают качественный и количественный прогноз).

Математическое моделирование предполагает широкое использование ЭВМ, позволяет проводить проверку гипотез в условиях, которые трудно создать в эксперименте или клинике. Построение математической модели включает *основные этапы*:

- формулировка цели моделирования;
- формулировка научной проблемы, построение упрощенной схемы реального процесса на основе известных данных (например: определить концентрацию препарата в органе-мишени в зависимости от времени его нахождения);
- изображение моделируемых процессов в виде блок-схемы;
- формализация модели, составление дифференциальных уравнений, описывающих происходящие процессы;
- этап нахождения функций (решение уравнений), установление зависимости между переменными величинами.

При изучении автоколебательного поведения системы наиболее разработанными были следующие математические модели. Для описания колебательного характера химической реакции в 1926 г. А. Д. Лотка была предложена математическая модель, сформулированная на основе закона действующих масс, а для описания взаимодействия видов в биогеоценозах — модель «хищник — жертва», разработанная в 1931 г. В. Вольтерра.

В настоящее время модель «хищник — жертва» является базовой для описания взаимодействия популяций жертв и хищ-

ников в экологии. Модель создавалась с привлечением конкретных данных взаимодействия видов в биогеоценозах, согласно которым: на замкнутой территории живут зайцы (жертвы) и волки (хищники). Зайцы растительноядные, пищи всегда достаточно. Размножаются со скоростью, пропорциональной их числу (автокаталитическая реакция 1-го порядка). Волки питаются зайцами. Убыль зайцев пропорциональна вероятности встречи с волками. Количество волков нарастает тем быстрее, чем чаще их встречи с зайцами (в химической кинетике это соответствует бимолекулярной реакции, т. е. вероятность появления новой молекулы пропорциональна встрече двух молекул, т. е. произведению их концентраций). Имеет место и естественная смертность волков, при этом скорость убывания пропорциональна их количеству (это соответствует оттоку вещества из сферы реакции).

Взаимодействие «жертв» и «хищников» в модели Вольтерра описывается системой из 2 дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} X^* &= a_1 X - U f(X), \\ Y^* &= \gamma X f(X) - a_2 Y, \end{aligned}$$

где X — численность популяции жертв, Y — численность популяции хищников; X^* , Y^* — скорости изменения численности популяций; $f(X)$ — функция, описывающая зависимость интенсивности питания хищника от численности жертв; a_1 , a_2 и γ — параметры (постоянные); $a_1 X$ — размножение, $U f(X)$ — «выедание» жертвы; $\gamma X f(X)$ — размножение, $a_2 Y$ — смертность хищника.

На основе модели была раскрыта динамика поведения биосистемы. При анализе модели было установлено, что численности зайцев и волков носят колебательный характер, являются периодическими функциями времени. При этом максимум численности жертв всегда опережает максимум численности хищников (рис. 1).

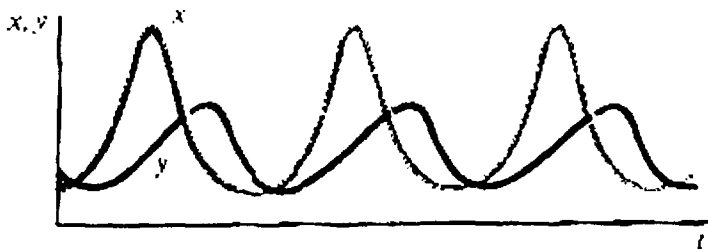


Рис. 1. Зависимость численности хищников (y) и жертв (x) от времени (t)

Данная модель с точки зрения экологии имеет как достоинство, так и недостаток. Достоинством модели Вольтерра является обеспечение совпадений с наиболее существенными характеристиками в реальности. Так, кривые изучения численности зайцев и рыси, построенные на основании данных о числе заготовленных шкурок в Канаде (по К. Вилли, В. Детье, 1974), показывают, что численность зайцев и рыси носит колебательный характер, периоды колебаний составляют 9–10 лет, а максимум численности зайцев опережает максимум численности рыси примерно на 1 год (рис. 2).

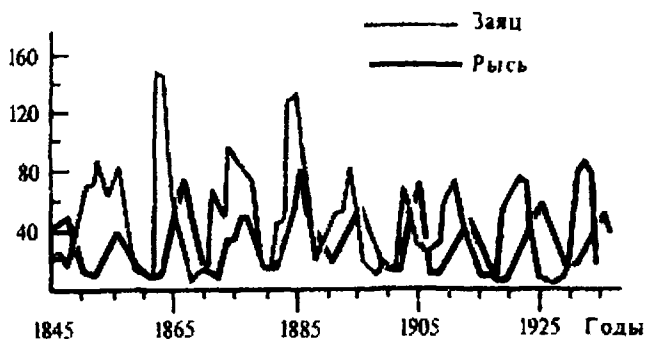


Рис. 2. Кривые численности зайца и рыси (по К. Вилли, В. Детье, 1974), по оси ординат — количество шкурок (тыс.), по оси абсцисс — период наблюдения (годы)

Недостаток модели Вольтерра в том, что любое случайное колебание численности одного из видов приводит к изменению амплитуды колебаний обоих видов. В природе же организмы подвергаются огромному числу случайных воздействий.

В настоящее время модель Вольтерра используется в медицине для изучения межклеточных взаимодействий при онкологической патологии (опухолевые клетки выступают в качестве «жертв», а лимфоциты — в качестве «хищников»).

Таким образом, при анализе математических моделей выявляются общие закономерности динамического поведения биосистемы, дифференцируется тип динамики, на основании чего прогнозируется возможность управления биологическим процессом.

ПРОЦЕССЫ САМООРГАНИЗАЦИИ

Развитие термодинамики неравновесных процессов послужило толчком для дальнейшего изучения поведения открытых систем. Было установлено, что в открытой системе колебания возможны около стационарного состояния, удаленного от термодинамического равновесия. При этом колеблется только величина скорости прироста энтропии, а ее знак всегда остается положительным.

Особенность биосистем, их значительная удаленность от состояния термодинамического равновесия, приводит к появлению нового динамического поведения, которое проявляется в возникновении колебательных и автоволновых режимов их функционирования. Автоволновое поведение, как устойчивое самоподдерживающееся периодическое колебание, лежит в основе самоорганизации биосистем. *Самоорганизация* — это явление утрачивания исходной организации и установления новой вследствие неустойчивости. На смену неустойчивости приходят автоколебания — устойчивые самоподдерживающиеся периодические колебания или волны химической активности.

Начало исследованию явлений самоорганизации биосистем было положено открытием химической периодической реакции Б. П. Белоусовым. Периодическая химическая реакция возникла при взаимодействии лимонной кислоты и соли брома в присутствии катализатора (соли церия) и характеризовалась сменой окраски раствора с желтой на бесцветную в определенном автоколебательном режиме. Химическая цветная колебательная реакция в дальнейшем была детально исследована А. М. Жаботинским на кафедре биофизики физического факультета МГУ. С этого момента начались систематические разработки по изучению явлений самоорганизации в биосистемах.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ТРИГГЕРЫ

Биосистемы с точки зрения динамики поведения относятся к триггерным системам. *Триггерная система* обладает двумя или несколькими стационарными состояниями, между которыми возможны переходы. Переключение триггера может осуществляться двумя способами. Специфический («силовой») способ переключения осуществляется, когда воздействию подвергаются переменные системы. При неспецифическом (параметрическом) способе переключения воздействию подвергаются параметры системы.

Способность триггерной системы к переключениям легла в основу моделирования процессов, ведущих к дифференциации тканей в организме. С этой точки зрения клетка имеет набор устойчивых стационарных состояний, но в данный момент времени функционирует лишь в одном. В процессе жизнедеятельности происходит переход из одного режима в другой, обеспечивая морфогенез и дифференциацию тканей.

На основе оперонной регуляции синтеза белка у прокариот и бактериофагов была создана модель генетического триггера, описывающая взаимную регуляцию двух систем синтеза ферментов (рис. 3).

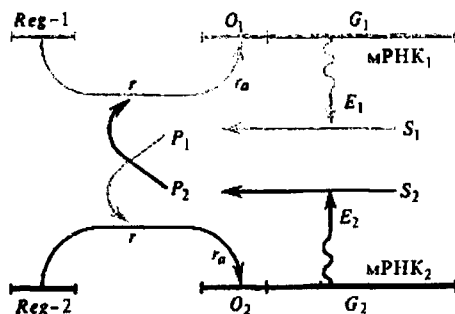


Рис. 3. Взаимная регуляция двух систем синтеза ферментов (схема Ф. Жакоб, Ж. Моно)

Под *опероном* (по Ф. Жакоб, Ж. Моно, 1961) понимается группа взаимосвязанных генов, определяющих синтез белков-ферментов, действующих на последовательных этапах какого-либо биохимического процесса. Согласно модели генетического триггера, ген-регулятор каждой системы кодирует белок-репрессор, обеспечивая синтез неактивного белка-репрессора, который, соединяясь с продуктом системы, образует активный комплекс. Активный комплекс обратимо реагирует с участком структурного гена — оператором. При этом мРНК-полимераза не может «двигаться» вдоль оперона, в результате не происходит транскрипции структурных генов, блокируется синтез мРНК. Продукт 2-й системы является корепрессором 1-й системы, а продукт 1-й системы — корепрессором 2-й системы. Таким образом, проявляется взаимная регуляция двух систем синтеза ферментов. Очевидно, что работа 1-й системы способствует блокаде 2-й системы, и наоборот. Описанная модель генетического триггера удовлетворительно объясняет механизм «включения» и «выключения» генов, в зависимости от потребности клетки в ферментах и метаболитах.

СИСТЕМЫ С РАСПРЕДЕЛЕННЫМИ ПАРАМЕТРАМИ

В биологической кинетике системы условно делятся на «точечные», где процессы протекают одинаково во всех точках пространства, и системы с распределенными параметрами, где процессы протекают неодинаково, зависят от диффузионных связей между отдельными точками пространства.

Систему следует отнести к распределенной, если допустить, что в ней происходит изменение концентрации вещества во времени за счет двух процессов: химического превращения вещества в ходе реакции и диффузии отдельных веществ из области с высокой концентрацией в область с низкой.

Развитие организма, морфогенез, проведение возбуждения — это примеры биосистем, обладающих распределенными параметрами. В открытых системах с распределенными параметрами имеют место процессы самоорганизации, например дифференцировка в эмбриональных тканях. Относительно молодая наука, изучающая возникновение в системе неустойчивости и перехода к новому упорядоченному состоянию, называется *синергетикой*. Основными условиями для протекания самоорганизации является наличие открытой системы, нелинейных динамических зависимостей, отклонения стационарного состояния от равновесия, превышающие критическое, взаимозависимое (кооперативное) протекание микроскопических процессов.

ВОЛНОВАЯ СТРУКТУРА СЕРДЕЧНОЙ АВТОМАТИИ

Периодические колебания частоты сердечных сокращений у здоровых лиц, не вызванные нарушением функций автоматизма, проводимости или возбудимости, называют синусовой аритмией. Наиболее изученной является функциональная дыхательная синусовая аритмия. Синусовая дыхательная аритмия

является результатом влияния фаз дыхания на продолжительность кардиоинтервалов (КИ). В этом процессе, как установлено, участвует ядро блуждающего нерва, торможение и возбуждение которого оказывает влияние на синусовый водитель ритма, в результате чего происходит укорочение КИ на вдохе и удлинение КИ на выдохе. Механизм дыхательной синусовой аритмии лежит в основе работы одного из звеньев сложной системы управления ритмом сердца. В динамической последовательности КИ закодирована информация о процессах, протекающих не в самом сердце, а в различных звеньях системы управления ритмом сердца: нервных центрах в глубоких структурах мозга, железах внутренней секреции. Возникновение волновой периодичности сердечного ритма удовлетворительно объясняется на основе кибернетической модели системы управления сердечным ритмом.

Общепринятая иерархическая структура управления сердечного ритма на основе кибернетического подхода описывается двухконтурной моделью регуляции с условным выделением автономного и центрального контуров управления (рис. 4).

В автономном контуре регуляции выделяют рабочие структуры: синусовый узел, блуждающие нервы и их ядра в продолговатом мозге. В условиях покоя, во время сна, автономная регуляция ритма сердца приводит к выраженной дыхательной аритмии, которая представляет собой волновые колебания с периодами 2,5–6,5 с.

В центральном контуре иерархически выделяют три основных уровня регуляции сердечного ритма.

Уровень А: корковые структуры, отвечающие за взаимодействие организма со средой. Деятельность его отражается суточной периодичностью сердечного ритма, проявляется в переходных процессах, связанных с действием различных факторов среды (физнагрузка, психнагрузка, изменение температуры среды, содержания кислорода и углекислоты).

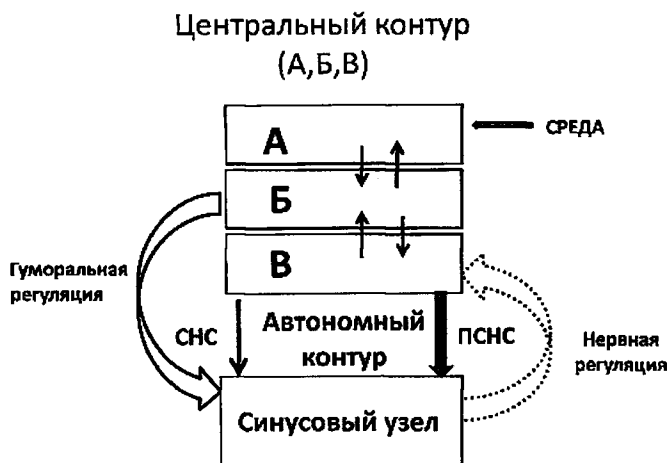


Рис. 4. Структура управления сердечного ритма, двухконтурная модель (Р. М. Баевский и др., 1984)

Уровень Б (межсистемный): структуры гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, координирующие гормонально-вегетативный гомеостаз, гомеостатическое регулирование взаимодействия различных систем внутри организма. Его деятельность отражается в виде изменений сердечного ритма с периодами от нескольких минут до нескольких часов.

Уровень В (внутрисистемный) представляет единое целое с нервными структурами автономного контура регуляции. Включает вазомоторные центры, которые отвечают за приспособление сосудистой системы к изменениям СО и МОК, т. е. за поиск оптимальных соотношений между притоком и оттоком крови и нагнетательной функцией сердца. Структуры сосудодвигательного центра оказывают влияние на сердце через волокна симпатических нервов, обеспечивают гомеостаз на уровне кардиореспираторной системы. Влияние центрального контура регуляции проявляется в формировании недыхательной синусовой аритмии, которая представляет собой колебания сердечного ритма с периодами выше 6–7 с.

МЕТОД РИТМОГРАФИИ

Анализ периодических колебаний (вариабельность) сердечного ритма осуществляется методом кардиоинтервалографии (КИГ), или ритмографии (РГ). Принцип построения ритмограммы заключается в том, что по оси ординат откладывают длительность кардиоинтервалов, а по оси абсцисс — числовые значения динамического ряда КИ (рис. 5).

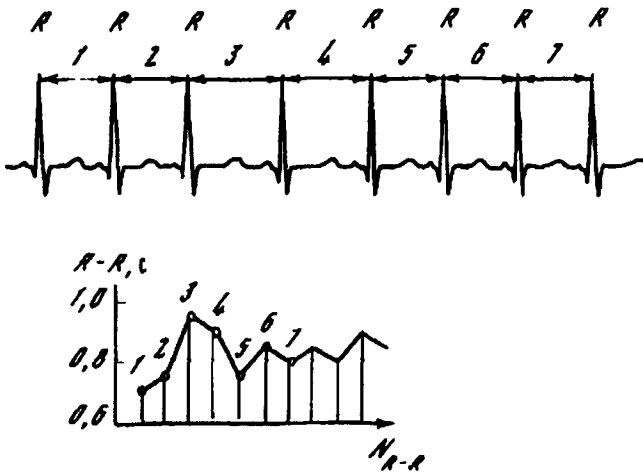


Рис. 5. Принцип построения ритмограммы

Получается как бы забор из ординат с переменной высотой. Кривая записи КИ от порядкового номера КИ получила название *ритмограммы*.

На ритмограмме выделяют постоянную составляющую, которая характеризует длительность КИ, и переменную составляющую — забор, огибающий ординаты кардиоинтервалов. У здорового человека переменная составляющая ритмограммы отражает динамические колебания КИ.

«Неровность» рисунка этой переменной составляющей связана с наличием сложной волновой структуры сердечного ритма, включающей три типа волновых процессов. Высокочастот-

ный (HF) волновой процесс с периодом 2,5–6,7 с отражает функциональное состояние парасимпатической нервной системы. Низкочастотный (LF) — с периодом 6,7–25 с характеризует преимущественно функциональное состояние симпатoadrenalовой системы. Очень низкочастотный (VLF) волновой процесс с периодом ≥ 25 с имеет неоднозначную интерпретацию, большинство исследователей связывают его с гуморально-метаболическими и церебральными эрготропными влияниями.

Обработку динамических рядов кардиоинтервалов ритмограммы проводят на основе визуально-логического анализа, а также с привлечением метода математического статистического (временного) анализа.

Визуально-логический анализ ритмограммы

Для визуально-логического анализа РГ в стационарном состоянии организма используется классификатор Д. И. Жемайтите (1981). Классификатор состоит из 6 классов (типов) ритмограмм. Типы РГ 1-го и 2-го классов характеризуются наличием колебаний с периодами от 2 до 6,7 с («дыхательные» волны), пример записи РГ 1-го типа приводится на рис. 6.

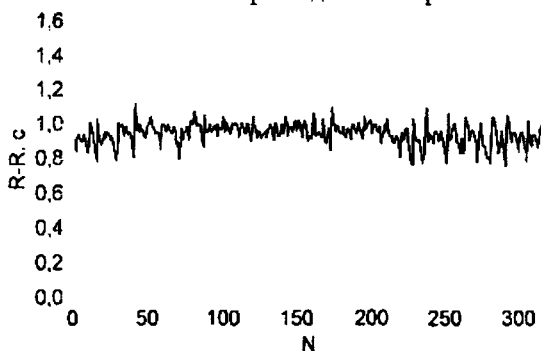


Рис. 6. Пример записи ритмограммы у человека

Типы РГ 3-го и 4-го классов характеризуются колебаниями с периодами 6,7–25 с; 5-й класс РГ отличает наличие медленных волн с периодом более 25 с; для 6-го класса РГ характерно почти

полное отсутствие волновой структуры, стабилизация сердечного ритма. Следует сказать, что нередко встречаются РГ смешанного типа с колебаниями различных периодов. В зависимости от класса РГ можно с большой вероятностью прогнозировать нормальную или сниженную вегетативную регуляцию ритма, а также уровень функциональных резервов сердца.

Статистический (временной) анализ ритмограммы

Проведение статистического математического анализа вариабельности ритма сердца по РГ осуществляется с привлечением вычисления общепринятых статистических характеристик динамических рядов кардиоинтервалов. Рассчитываются следующие показатели ВРС:

- RRNN, мс — средняя длительность интервалов R—R (математическое ожидание — M) и обратная величина этого показателя — средняя ЧСС;
- SDNN, мс — стандартное отклонение (среднее квадратическое отклонение) величин нормальных интервалов R—R;
- RMSSD, мс — квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов R—R;
- pNN50, % — доля соседних синусовых интервалов R—R, которые различаются более чем на 50 мс;
- CV, % — коэффициент вариации.

Статистические показатели в целом удовлетворительно характеризуют в качестве случайного процесса динамическую последовательность КИ, однако не позволяют раскрыть состояние ее внутренней структуры.

МЕТОД СПЕКТРОГРАФИИ

Спектрография — метод исследования структуры спектральной мощности волн периодических составляющих в колебаниях динамической последовательности КИ сердечного ритма.

Спектральный анализ базируется на положениях теории колебаний, согласно которым любая периодическая повторяющаяся кривая сложного вида может быть представлена как ряд простейших синусоидальных колебаний, так называемый ряд Фурье (рис. 7).

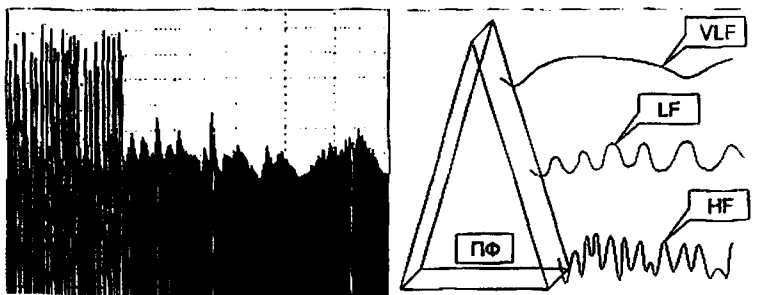


Рис. 7. Волновая структура ритмограммы и формирование спектрограммы в результате Фурье-преобразования, схема (В. М. Михайлов, 2002)

Эти простейшие колебания имеют разную частоту (число колебаний в единицу времени) или период (длительность одного колебания). Важнейшей характеристикой простейшего колебания является его амплитуда или мощность. Чем амплитуда выше, тем больше вклад колебания в основную кривую. Поэтому при Фурье-анализе принято выделять простейшие колебания, имеющие наибольшие амплитуды (мощности), и их отношения. Таким образом, последовательность КИ при Фурье-анализе преобразуется в спектр мощности колебаний длительности КИ. *Спектрограмма* — это график, отражающий величину мощности амплитуды колебаний (в условных единицах) от частоты колебаний (рис. 8).

По спектрограмме оценивают мощность (m^2) колебаний в пределах определенного частотного диапазона. У человека в спектре ритма сердца в норме присутствуют три основных спектральных составляющих (пика): HF, LF и VLF.

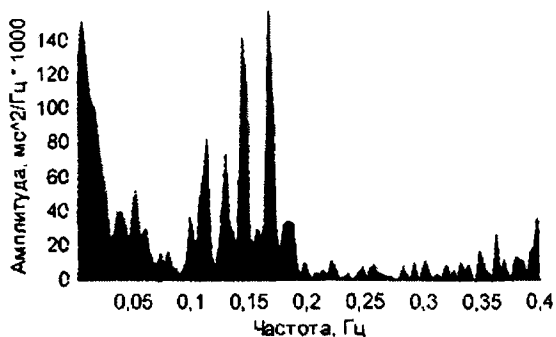


Рис. 8. Пример записи спектрограммы

HF-компонент — высокочастотные колебания, сопряжены с дыханием, наблюдаются в диапазоне 0,15–0,4 Гц (с периодом 2,5–6,7 с), отражают модулирующее влияние парасимпатической нервной системы на пейсмекерную активность синусового узла.

LF-компонент — низкочастотные колебания в диапазоне 0,04–0,15 Гц (с периодом 6,7–25 с), характеризуют функциональное состояние сосудодвигательного центра, также барорефлекторные механизмы колебания ритма артериального давления.

VLF-компонент — колебания очень низкой частоты в диапазоне 0,003–0,04 Гц (с периодом ≥ 25 с), однозначной трактовке не поддаются, предположительно отражают состояние гуморально-метаболических и церебральных эрготропных влияний.

ЗАДАНИЯ

ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО ВЫПОЛНЕНИЯ

Тестовое задание I: Кинетика биологических процессов

1. Кинетика биологических процессов изучает поведение биосистемы во времени на основе:

а) рассмотрения сложного процесса как совокупности элементарных звеньев, подчиняющихся законам физики, химии, математики;

- б) привлечения экспериментальных данных;
 - в) построения и анализа математической модели;
 - г) все ответы верны.
2. Математическая модель биологического процесса, как правило:
- а) отражает действие наиболее существенного фактора, отвечающего за динамическое поведение биосистемы;
 - б) отражает действие практически всех факторов, отвечающих за динамическое поведение биосистемы;
 - в) выявляет наиболее характерные черты поведения биосистемы;
 - г) ответы а) и в) — верны;
 - д) ответы б) и в) — верны.
3. Выберите положения, свойственные математической модели Вольтерра «хищник — жертва»:
- а) численности «жертв» и «хищников» являются периодическими функциями времени;
 - б) численности «жертв» и «хищников» не являются функциями времени;
 - в) максимум численности «жертв» всегда опережает максимум численности «хищников»;
 - г) максимум численности «хищников» всегда совпадает с максимумом численности «жертв»;
 - д) ответы а) и в) — верны;
 - е) ответы б) и г) — верны.
4. Известные данные (Вилли, Детье, 1974) сравнительного изучения численности зайца и рыси на протяжении нескольких десятков лет в Канаде, полученные по количеству заготовленных шкур:
- а) согласуются с выводами математической модели Вольтерра;
 - б) противоречат принципиальным выводам математической модели Вольтерра.
5. Этапами математического моделирования кинетики биологических процессов являются:
- а) формулировка цели;

- б) формулировка научной проблемы;
 - в) изображение процессов в виде блок-схемы;
 - г) формализация модели;
 - д) нахождение функций;
 - е) все перечисленное.
6. Понятие фазовой плоскости (плоскости состояния) системы:
- а) плоскость с осями координат, на которых отложены значения переменных x , y ;
 - б) каждая точка плоскости с соответствующими координатами характеризует определенное состояние системы;
 - в) имеет особые точки, представляет совокупность всех возможных состояний системы;
 - г) все ответы верны.
7. Фазовая траектория:
- а) представляет совокупность точек с определенными координатами на фазовой плоскости;
 - б) является отражением поведения системы во времени;
 - в) оба ответа верны.
8. Особые точки фазовой плоскости:
- а) это точки, в которых одновременно обращаются в нуль производные по времени переменных x и y ;
 - б) отражают стационарное состояние системы;
 - в) оба ответа верны.
9. Фазовый портрет системы «хищник — жертва» характеризуется на фазовой плоскости особой точкой типа:
- а) «центр»;
 - б) «седло»;
 - в) «узел».
10. В фазовом портрете триггерной биологической системы присутствуют особые точки типа:
- а) «центр»;
 - б) «узел»;
 - в) «седло».

Тестовое задание II: Автоволновые процессы в биосистемах

1. Самоорганизация — явление утрачивания исходной организации биосистемы и установления новой. Перечислите условия, необходимые для самоорганизации:
 - а) наличие открытой системы;
 - б) подчинение процессов линейным динамическим уравнениям;
 - в) отклонение биосистемы от состояния равновесия превышает критическое;
 - г) кооперативное протекание микроскопических процессов в биосистеме;
 - д) ответы а), в) и г) — верны;
 - е) все ответы верны.
2. Живые организмы по характеру взаимодействия со средой представляют собой системы:
 - а) замкнутые;
 - б) открытые;
 - в) изолированные.
3. Стационарным состоянием биосистемы называется состояние, при котором:
 - а) параметры ее со временем не изменяются, но происходит обмен веществом и энергией со средой;
 - б) система находится в термодинамическом равновесии;
 - в) оба ответа верны.
4. В биосистемах существует временная иерархия биопроцессов. Принцип «узкого места» гласит:
 - а) общая скорость превращения вещества во всей цепи реакций определяется наиболее медленной стадией;
 - б) общая скорость превращения вещества во всей цепи реакций определяется наиболее быстрой стадией;
 - в) общая скорость превращения вещества во всей цепи реакций является константой.

5. Если в системе, например, происходит изменение концентрации вещества за счет двух процессов: химического превращения в ходе реакции и диффузии — из области высокой концентрации в область с низкой, то ее относят:
 - а) к системе с распределенными параметрами;
 - б) к «точечной» системе.
6. Термин «синергетика» обозначает:
 - а) название науки о возникновении неустойчивости системы и перехода к новому упорядоченному состоянию;
 - б) теорию самоорганизации;
 - в) оба ответа верны.
7. Триггерными системами называют:
 - а) системы с одним устойчивым стационарным состоянием;
 - б) системы с двумя или несколькими устойчивыми стационарными состояниями;
 - в) системы с неустойчивым стационарным состоянием.
8. Предельный цикл характеризуется:
 - а) устойчивым автоколебательным режимом системы;
 - б) неустойчивым автоколебательным режимом системы.
9. К автоколебательным системам относят:
 - а) системы, характеризующиеся незатухающими колебаниями, возникающими эндогенно, в самой системе;
 - б) системы, характеризующиеся незатухающими колебаниями, возникающими в силу периодического воздействия извне;
 - в) оба ответа верны.
10. Выберите биологические процессы, изучение которых может удовлетворительно проводиться на основе модельной системы триггерного типа:
 - а) дифференциация и специализация тканей;
 - б) фотосинтез;
 - в) численность видов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Артюхов В. Г.* Биофизика: учеб. пособие / В. Г. Артюхов, Т. А. Ковалева, В. П. Шмелев. — Воронеж: Изд-во ВГУ, 1994. — 336 с.
2. *Баевский Р. М.* Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р. М. Баевский, О. И. Кириллов, С. М. Клецкин. — М.: Наука, 1984. — 221 с.
3. *Биофизика: учебник для студентов вузов* / [В. Ф. Антонов и др.]; под ред. проф. В. Ф. Антонова. — 3-е изд. — М.: Гуманитар. изд. центр ВЛАДОС, 2006. — 287 с.
4. *Белюсова Г. П.* Активность вегетативной нервной системы в условиях Севера у студенток-алекситимиков / Г. П. Белюсова // *Экология человека*. — 2010. — № 8. — С. 21–27.
5. *Бреус Т. К.* Хроноструктура ритмов сердца и факторы внешней среды: монография / Т. К. Бреус, С. М. Чибисов, Р. М. Баевский, К. В. Щесбухов. — М.: Изд-во РУДН; Полиграф сервис, 2002. — 232 с.
6. *Герман И.* Физика организма человека: пер. с англ. / И. Герман. — Долгопрудный: Издат. Дом «Интеллект», 2011. — 992 с.
7. *Михайлов В. М.* Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода / В. М. Михайлов. — Иваново: Ивановская гос. мед. академия, 2002. — 290 с.
8. *Ремизов А. Н.* Медицинская и биологическая физика: учебник для вузов / А. Н. Ремизов, А. Г. Максина, А. Я. Потапенко. — 6-е изд., стереотип. — М.: Дрофа, 2005.
9. *Рубин А. Б.* Кинетика биологических процессов / А. Б. Рубин, Н. Ф. Пытьева, Г. Ю. Ризниченко. — М.: Дрофа, 1987. — 299 с.

Содержание

От автора	3
Словарь ключевых терминов.....	3
Введение в биологическую кинетику.....	5
Протекание химических реакций в биосистемах	6
Стационарное состояние	8
Типы стационарных состояний	9
Принцип узкого места.....	10
Развитие представлений о динамическом поведении биосистемы, феноменологические модели	11
Математические модели поведения биосистемы	11
Процессы самоорганизации.....	15
Биологические триггеры.....	16
Системы с распределенными параметрами	18
Волновая структура сердечной автоматии	18
Метод ритмографии.....	21
Метод спектрографии.....	23
Задания для самостоятельного выполнения.....	25
Список литературы	30

Учебное издание

Белоусова Галина Павловна

**ДИНАМИЧЕСКОЕ ПОВЕДЕНИЕ
ЖИВЫХ СИСТЕМ**

Учебное пособие

для студентов медико-биологических специальностей
(020201.65 «Биология», 020400.62 «Биология»,
060101 «Лечебное дело», 060103 «Педиатрия»)

Редактор *С. Л. Смирнова*

Компьютерная верстка *Е. В. Иванова*

Подписано в печать 27.12.2012. Формат 60 x 84 ¹/₁₆. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Уч.-изд. л. 1,8. Тираж 100 экз. Изд. № 291.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
ПЕТРОЗАВОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
Типография Издательства Петрозаводского государственного университета
185910, г. Петрозаводск, пр. Ленина, 33

ISBN 978-5-8021-1559-6



9 785802 115596

