Базовые механизмы аритмий сердца

Ю.Е.Елькин, А.В. Москаленко

В любой отрасли научных знаний существует система утверждений, которые сами ни из чего не следуют, но при том логически приводят ко множеству различных выводов, совокупность которых и формирует данную науку: и ее язык, и ее повести и рассказы, сказки и легенды. Такого рода утверждения создают основу данной науки, — или, иными словами, являются для данной науки основополагающими (фундаментальными, базовыми). В такой строгой науке, как математика, базовые утверждения оформляются в виде системы аксиом. В физике — в виде постулатов. В науках менее точных базовые утверждения обычно оказываются оформленными менее аккуратно, однако они легко позволяют себя обнаружить тем, что исследователи на них ссылаются, когда пытаются высказывать какие-то иные утверждения.

Аритмией сердца следует называть любые отклонения в сердечной деятельности от его нормальной деятельности. Под нормальной сердечной деятельностью обычно понимают усредненные по популяции типы поведения сердца в условиях комфорта. Аритмию, возникающую в условиях комфорта, безусловно принято признавать патологической. Однако разные типы аритмии, которые возникают в далеких от комфорта условиях, могут быть как проявлением патологии, так и реакциями нормальной адаптации, причем различаться эти состояния могут лишь внешними условиями своего возникновения и существования. Некоторые типы аритмии сердца представляют опасность для жизни целого организма, поскольку они влекут гемодинамические нарушения, которые в свою очередь приводят к нарушению функций тех или иных жизненно важных органов. Для правильной диагностики типа аритмии необходимо глубокое понимание базовых механизмов сердечной деятельности и в норме, и при ее различных нарушениях.

Отметим, что данное выше расширенное определение аритмии сердца является авторским, и оно несколько расходится с традиционно сложившимися к настоящему времени врачебными представлениями об аритмиях, под которыми более принято понимать нарушение лишь электрической активности сердца и проводимости импульсов, и при этом нарушение других его функций (например, сократительной) в понятие сердечных аритмий не входят. Недостаток традиционных представлений и преимущество "расширенного" обсуждается в конце этой главы, в разделе, посвященном рассмотрению аритмической деятельности сердца. Но обо всем по порядку...

1. Базовые физиологические механизмы работы сердца

Весьма важным этапом в понимании причин нарушений деятельности сердца, несомненно, явилось открытие «животного электричества». Это открытие довольно быстро привело к разработке нового языка, удобного для обобщенного описания таких свойств биологической материи, которые прежде казались несопоставимыми. Действительно, что можно было прежде углядеть общего в деятельности мозга и мышц? Что общего, казалось бы, может быть между мышечной силой и силой мысли? Открытие же «животного электричества» позволило зарегистрировать и в нервной ткани, и в мышечной ткани некий процесс, которому было дано название «возбуждение». Развитие представлений о возбудимых тканях явилось важным обобщением тех экспериментальных данных, которые удалось накопить к концу 19 века. Еще в 1900 году T.W. Engelmann, K.F. Wenckebach и Bowditch постулировали основные свойства сердечной мышцы [1], а именно: 1) автоматию; 2) рефрактерный период; 3) ответ на стимулы разной силы по принципу "все или ничего"; 4) феномен лестницы после

стимуляции. Именно представления о существовании «животного электричества» явились основополагающими для физиологических исследований.

Здесь мы не станем подробно останавливаться на особенностях физиологического языка описания биологических объектов, так как об этом довольно много и подробно написано в учебниках по физиологии (см. напр. [2, 3]). Отметим лишь, что, вытеснив прежние представления об особой «живой субстанции», в течение всего 20-го века физиологический язык всецело господствовал среди специалистов, чей труд был связан с биологическими объектами. Но, в сущности, это господство явилось лишь манифестацией проникновения в науки о живой материи механистического подхода.

2. Базовые биофизические механизмы работы сердца

К концу 20 века накопилось довольно много результатов наблюдений и экспериментов, которые плохо укладывались в рамки ограничений, установленных физиологическим языком. Настало время для нового обобщения. Физикам и математикам удалось усмотреть, что процессы, которые происходят в «чисто физических» системах (например, в лазерах или даже просто в кипящей воде) по некоторым свойствам похожи на процессы, которые физиологи наблюдают в возбудимых биологических тканях. Постепенно появилось понимание того, что такие явления, как возбудимость, проводимость, ответ по типу «всё или ничего», рефрактерность и т.п. присущи вовсе не только исключительно биологическим объектам, но свойственны также и неживой природе. Обращу внимание читателя, что речь в данном случае идет вовсе не просто о каких-то аналогиях, а именно о новом обобщении накопленного научного знания. Это обобщение повлекло разработку нового, более универсального языка — языка биофизического. Новый язык позволил не только воспроизвести описание всего того, что уже было описано ранее в рамках физиологии, но он также позволил в единых терминах представить широкий круг экспериментального материала, с описанием которого язык физиологов уже плохо справлялся. Именно об этом новом расширенном описании сердечной деятельности и пойдет дальше рассказ в данной главе.

2.1. Исторические замечания

Затронем вначале кратко историю возникновения этого нового биофизического языка. Из курса физиологии вы уже хорошо знаете, что в 1952 году А.Л. Ходжкиным и А.Ф. Хаксли была предложена система математических уравнений для нервной ткани, состоящая из 4-х уравнений [4]. Эта модель описывает процесс возбуждения мембраны аксона гигантского кальмара в терминах ионной проводимости мембранных каналов. Шестью годами ранее Н. Винер и А. Розенблют [5] для описания процесса распространения волны возбуждения в сердечной ткани предложили модель клеточного автомата. Модель Винера-Розенблюта была весьма упрощенной; кардиомиоцит, элемент модели, описывался набором дискретных состояний, которые по заданным правилам сменяли друг друга через дискретные промежутки времени. "Клетка" может находиться в одном из трех состояний: покой, возбуждение или рефрактерность. В результате внешнего воздействия или спонтанно (в зависимости от установленных экспериментатором правил) "клетка" переходит из состояния покоя в состояние возбуждения, которое длится заданное время. По правилам этого автомата состояние возбуждения может передаваться соседним покоящимся "клеткам". По прошествию заданного времени возбуждение сменяется состоянием рефрактерности, в котором "клетка" снова в состояние возбуждения переходить неспособна, а по прошествию времени рефрактерности элемент снова возвращается в состояние покоя. Несмотря на свою простоту, модель Винера-Розенблюта качественно воспроизводит многие феномены, наблюдаемые в реальном миокарде. Однако добиться количественного соответствия результатов, получаемых в этой модели, данным, получаемым в экспериментах на реальном миокарде, оказалось невозможно.

Поэтому исследователи-теоретики пошли по пути усложнения математических моделей, привнося в них все больше деталей, соответствующих тем или иным процессам в реальном миокарде. В результате появились модели Нобла [6], Билера-Рейтера [7], Лео-Руди [8], — каждая из которых содержит уже около десятка переменных. В последующих все более усложняющихся математических моделях кардиомиоцитов исследователи учитывали не только поведение ионных каналов клеточных мембран, но и ионных обменников ("натриевый насос", Na-Ca-обменник, Ca-обменник саркоплазматического ретикулума), а также, в наиболее поздних моделях, и участие транспортеров, вовлеченных в контролирование внутриклеточного pH. Такое усложнение моделей оказалось весьма существенным при модельном исследовании некоторых болезней сердца, например, при исследовании ишемической болезни сердца [9]. К началу 21-го века были разработаны модели всех типов кардиомиоцитов из всех областей сердца, и не только крысы, собаки и некоторых других млекопитающих, но также и человека, — и теперь они встроены в анатомически точную модель целого органа, при помощи которой исследователи 21-го века стремятся постичь тайны работы сердца и причины сердечных аритмий [9, 10]. Весьма успешно показал себя подход к моделированию миокарда, получивший название "бидоменная модель" [11], и именно при помощи этого подхода удалось проникнуть в тайны процесса дефибрилляции [12, 13]. А в ходе совсем недавних исследований [14, 15] в результате объединения электрофизиологической модели Д. Нобла и модели механической активности миокарда, разработанной в Екатеринбурге сотрудниками лаборатории В.С. Мархасина, была получена новая модель миокарда, имеющая революционное значение для понимания механизмов регуляции сердечной деятельности и природы аритмий сердца.

Некоторое время моделирование возбудимых биологических тканей развивалось параллельно с исследованиями, проводимыми в рамках математической физики. Более того, многие исследователи придерживались точки зрения, что развиваемая в теоретической биологии теория возбудимых сред представляет собой феноменологический подход, отражающий лишь специфику конкретных биологических систем. Сегодня мы знаем, что это не так. Уже давно известно большое число возбудимых сред небиологического происхождения, в основе которых лежат простые физические или физико-химические процессы. Наиболее наглядный пример — волна горения в среде, способной восстанавливать исходное состояние [16]. Задача о движении фронта горения (волны распространения пламени) была решена еще в 1938 г. Я. Б. Зельдовичем и Д. А. Франк-Каменецким. Ими было установлено, что в однородной по своим свойствам среде фронт горения движется с постоянной скоростью, однозначно определяемой параметрами самой среды и не зависящей от начальных условий; универсальна и форма профиля такой волны. Процесс распространения волны горения можно описать на языке, близком модели Винера-Розенблюта. Например, в степи весной можно наблюдать движение фронта пламени по высохшей прошлогодней траве (возбуждение), затем в течение года на месте сгоревшей травы вырастает новая трава (рефрактерность), которая к следующей весне снова отмирает и высыхает, и снова готова к возгоранию (восстановление состояния покоя).

Сравнение математических описаний этих, казалось бы, разных явлений (возбуждение миокарда и пожар в степи) показало, что подобные природные явления описываются однотипно. А это означает, что за всеми этими явлениями стоят одни и те же природные процессы. Через некоторое время за обнаруженным новым классом природных процессов устойчиво закрепилось название «*автоволновые процессы*». Подчеркнем еще раз, что отдельные проявления автоволновых процессов были известны очень давно, хотя их общность, конечно же, не осознавалась. Например, нервный импульс, служащий типичным примером автоволны в активной среде с восстановлением, изучался еще Гельмгольцем в 1850 г. В последние два десятилетия 20 века удалось понять, что многие уже ранее известных явления имеют на самом деле автоволновую природу. Примерами

таких явлений могут служить концентрационные волны в химической реакции Белоусова-Жаботинского [17], волны химической сигнализации в колониях некоторых микроорганизмов [18], волны в межзвездном газе, приводящие к образованию спиральных галактик [19], и многие другие. Недавно появилась попытка описать коррупцию в социальной среде при помощи [20] автоволнового подхода. Даже воспроизведение ДНК в живых клетках — самый основополагающий процесс жизни — имеет, похоже, автоволновую природу [21]! Но более того, открытие автоволновых явления явилось революционным, поскольку позволило, наконец, подойти к научному объяснению основной тайны жизни: почему возможно устойчивое длительное существование систем вдали от термодинамического равновесия и каким образом смогла спонтанно зародиться жизнь. Удалось показать, что в открытых системах автоволновой природы возникает *самоорганизация материи*! В результате даже появилась новая наука *синергетика*, которая как раз и занимается изучением самоорганизации материи [22]. О том, что такое синергетика, весьма образно сказал А.П. Никонов (см. его книгу "Апгрейд обезьяны. Большая история маленькой сингулярности"): «Если в разнообразную систему закачивать энергию, то под действием этой энергии в системе неизбежно начнутся процессы самоорганизации материи. Впервые на это обратил внимание в середине XX века бельгийский физик Илья Пригожин, который занимался неравновесной термодинамикой. Он и положил начало новой науке о процессах организации материи, идущих в открытых системах. Позже ее назвали синергетикой, хотя самому Пригожину это слово не очень нравилось. По сути, синергетика — наука об эволюции. Наука об усложнении материальных структур в открытых системах».

2.2. Математические аспекты

Коснемся немного математики. Под *автоволнами* принято сейчас понимать самоподдерживающийся волновой процесс в неравновесной среде, остающийся неизменным при достаточно малых изменениях как начальных, так и граничных условий [23]. Однотипность описания автоволновых явлений различной природы заключается в том, что все они описываются параболическими дифференциальными уравнениями в частных производных с нелинейным свободным членом которые в общем виде можно записать следующим образом [23]: $\vec{u}_t = \vec{f}(\vec{u}) + D\Delta\vec{u}$, где $\vec{u}$ — вектор переменных состояния, $\vec{u}$ — вектор функций, описывающих компоненты системы; $\vec{u}_t$ — производная по времени от $\vec{u}$, $\vec{f}(\vec{u})$ — вектор свободных членов (нелинейных функций), D — диагональная матрица коэффициентов, которые описывают диффузию каждого компонента, Δ — лапласиан. Мы не станем здесь углубляться в детали математического описания автоволновых процессов, поскольку желающие углубить свои математические знания в этой области смогут легко найти обилие литературы на эту тему. Поэтому мы затронем здесь лишь моменты, наиболее существенные для понимания природы сердечной аритмии. Здесь важно понять, что обобщение, которое логика исследователей сделала в отношении особых типов живых и неживых систем, базируется на неких реальных свойствах самих таких систем. Отметим, что общее свойство таких систем, независимо от того, являются ли они объектами живой или неживой природы, состоит в том, что они представляют собой распределенные в пространстве внешние источники энергии, то есть с термодинамической точки зрения это открытые системы далекие от термодинамического равновесия [23, 24], — и такие особые системы получили название «*активные среды*». Именно это качество и делает поведение активных сред принципиально иным, чем поведение систем, которые были привычны для физиков 19-го и 20-го веков. Даже волны в активных средах распространяются совсем по иным законам, чем хорошо известные всем еще из школьного курса звуковые или электромагнитные

волны. С тех пор, как удалось понять глубинные особенности активных сред, автоволновые процессы попали под пристальное внимание математиков, физиков и биологов, а накопленный прежде опыт физиологов оказался очень полезной базой для построения нового биофизического языка описания явлений, наблюдаемых в активных средах.

В 1973 году было показано [25], что любая известная к тому времени система математических дифференциальных уравнений, описывающих процесс возбуждения биологических тканей, при проведении стандартной математической процедуры упрощения системы этих уравнений сводится всего лишь к двум уравнениях, которые с приемлемой точностью описывают реальный объект, для которого была составлена «точная» система из многих уравнений. Оказалось, что такого рода системы являются весьма важной разновидностью активных сред, и за ними было закреплено название «*активные среды с восстановлением*».

Таким образом, *базовой моделью активных сред с восстановлением* является система двух уравнений [23]:

$$\varepsilon \cdot u_t = f_1(u,v) + D_1 \Delta u$$

$$v_t = f_2(u,v) + D_2 \Delta v,$$

где $\varepsilon << 1$ — малый параметр. Для химических систем отличны от нуля оба коэффициента диффузии D_1 и D_2; для возбудимых биологических мембран $D_2 = 0$. Смысл переменных для биологических мембран: u — трансмембранный потенциал, v — проводимость медленной компоненты мембранного тока. И хотя для точного описания конкретной активной среды может потребоваться намного больше уравнения (так, например, современная модель миокарда человека состоит более чем из двадцати уравнений), наиболее важные базовые свойства автоволновых процессов достаточно хорошо описываются уже в рамках базовой модели активных сред.

Важно отметить, что активные среды характеризуются не только наличием связи между отдельными точками среды, ее элементами, (наличием потоков вещества и/или энергии, например диффузии или теплопроводности — член $D\Delta\vec{u}$ в системе уравнений). Важной особенностью возбудимых сред является достаточно сложное *нелинейное* поведение отдельного элемента, описываемым как раз нелинейным свободным членом в системах математических уравнений — функцией $f_1(u,v)$, которая, как правило, имеет N-образный вид (**рис. 1**). Можно выделить три простейших типа таких элементов [22]: *бистабильный*, *возбудимый* и *автоколебательный*, — которым соответствуют типы составленных из этих элементов активных сред. Рассмотрим каждый из этих типов подробнее.

Возбудимый элемент (**рис. 1.А**) имеет только одно устойчивое стационарное состояние (состояние покоя — точка **О**, являющаяся пересечением нуль-изоклин). Внешнее воздействие, превышающее пороговый уровень (т.е. большее, чем отрезок ОА), способно вывести элемент из устойчивого состояния и заставить его совершить некоторую эволюцию (на фазовом портрете показано оранжевой линией), прежде чем он вновь вернется в это состояние. Возбужденный элемент может повлиять на связанные с ним элементы и в свою очередь вывести их из стационарного состояния. В результате по такой среде распространяется *автоволна возбуждения*. Из возбудимых элементов состоят *возбудимые среды*, подобные рабочему миокарду; по ним бегут волны возбуждения [26]. Автоволнами возбуждения являются и импульсы в нервной ткани [27].

Бистабильный элемент (**рис.1.Б**) обладает двумя стационарными состояниями (устойчивыми или неустойчивыми — точки $\mathbf{O_1}$ и $\mathbf{O_2}$, в то время как точка **О** в данном случае всегда неустойчива), переходы между которыми происходят при внешнем воздействии, превышающем некоторый порог (аналогично тому, как это происходит и в возбудимом элементе). В таких средах возникают *волны переключения* из одного

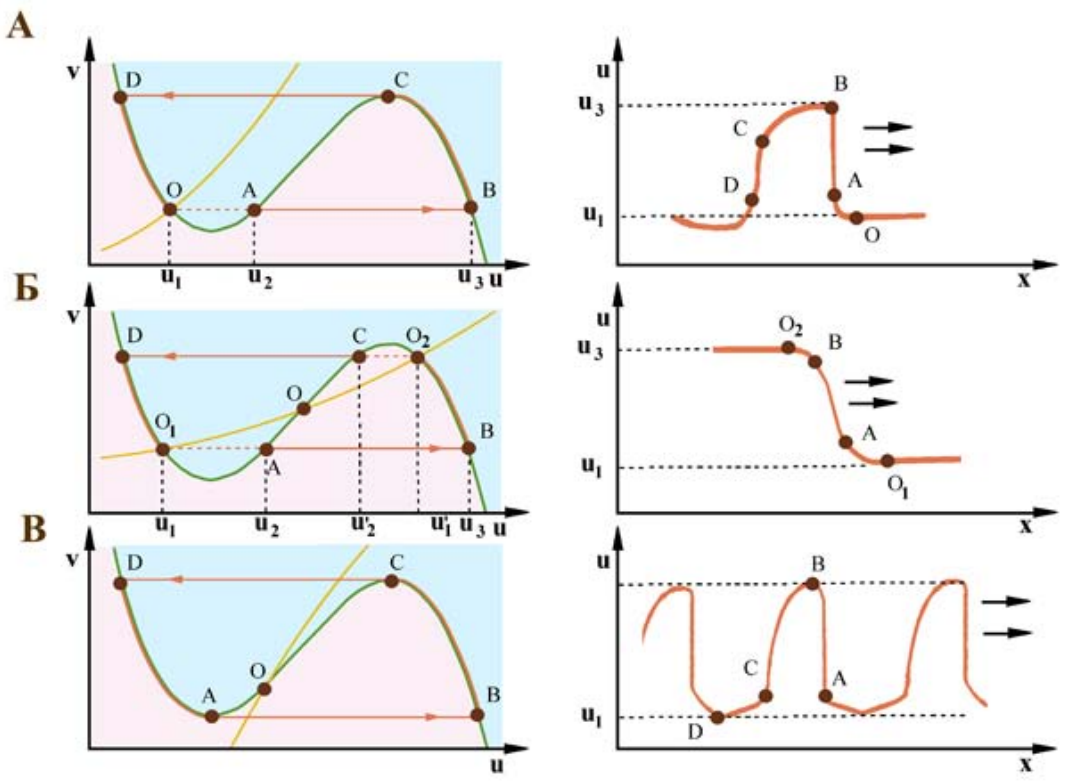

Рис. 1. Фазовые портреты (левая колонка) и соответствующее им поведение (правая колонка) элемента активной среды: ряд **А**— возбудимый, **Б** — бистабильный, **В** — автоколебательный типы элементов. Описание в тексте.

состояния в другое. Например, классическим примером автоволны переключения, — пожалуй, самого простого автоволнового явления, — является падающее домино. Другим простейшим примером *бистабильной среды* является горящая бумага: по ней в виде пламени распространяется волна переключения бумаги из нормального состояния в ее золу [16].

Примером *автоколебательной среды* является синусовый узел сердца, в котором спонтанно возникают импульсы возбуждения. Автоколебательный элемент (**рис. 1.В**) не имеет устойчивых состояний (точка **О** в данном случае всегда неустойчива), и поэтому постоянно совершает колебания определенной формы, амплитуды и частоты. Внешнее воздействие способно возмутить эти колебания, однако по прошествию некоторого времени (*времени релаксации*), все характеристики этих колебаний, кроме их фазы, вернутся к своему устойчивому значению, но фаза может измениться. В итоге, в таких средах могут распространяться фазовые волны, как это происходит, например, в электрогирлянде [24].

Таким образом, из фазового портрета базовой системы уравнений, описывающей активную среду, хорошо видно, что существенное различие между этими тремя типами поведения среды вызвано количеством и положением особых точек. Форма же наблюдаемых в реальности автоволн может быть весьма схожей, и по форме импульса возбуждения определить теп элемента может быть затруднительно. Естественно, возможно существование и комбинированных активных сред, которые составленных из разных типов элементов. Сердце как раз и является одним из примеров высокоорганизованной комбинированной активной среды.

Кроме автоволн возбуждения в активных средах возможно наблюдать множество других интересных автоволновых явлений. Например, недавно было показано, что свертывающая система крови также является типичной активной средой, и в ней образование кровяного тромба в месте повреждения ткани протекает как особый тип автоволнового импульса, и что именно автоволновой процесс является существенным для формирования тромба, а вовсе не просто смесь многочисленных "факторов свертывания" [28, 29]. А совсем недавно удалось обнаружить, что переход полиморфной тахикардии в мономорфную может быть обусловлен собственной динамикой автоволнового вихря [30], хотя прежде было принято считать, что такой переход возможен лишь при взаимодействии вращающейся волны возбуждения с анатомическим препятствием (например, рубцом или кровеносным сосудом). Общей теории активных сред пока не существует, и каждое достаточно глубокое исследование какого-либо образца активной среды, как правило, дает примеры новых типов динамики и самоорганизации, однако нет оснований думать, что эти примеры уникальны, поскольку весь предыдущий опыт исследований активных сред показывает скорее обратное — найденные новые режимы обнаруживаются затем и в других системах, причем нередко и в уже давно изучаемых [29].

Но вернемся к теме сердечной деятельности. Как описывается сердечная деятельность на новом биофизическом языке? Ниже мы попытаемся показать, что все те явления, которые хорошо известны из физиологии, на новом биофизическом языке описываются примерно так же, как и на физиологическом.

2.3. Пейсмейкеры

В комбинированной активной среде та ее область, которая состоит из автоколебательных элементов, называется *пейсмейкером*. Такая область испускает автоволны с некоторым устойчивым периодом. Примером биологического пейсмекера является в сердце человека синусовый узел, который представляет собой группу клеток, работающих в автоколебательном режиме.

В достаточно тонких слоях активных сред пейсмейкер создает картину в виде кольцевых волн, расходящихся из некоторого центра (**рис. 2**). Период пейсмейкера определяется его собственными свойствами и может быть произвольным, но не меньше времени абсолютной рефрактерности. При наличие в среде нескольких пейсмейкеров с разными периодами, низкочастотные оказываются подавленными активностью наиболее высокочастотных [22]. Этот математически полученный результат был уже давно хорошо известен физиологам как существующая в сердце иерархия водителей ритма. Пейсмейкерами в сердце является синусовый узел, предсердно-желудочковый узел, а также клетки пучка Гисса и волокон Пуркинье, однако в норме сердечный ритм задается наиболее высокочастотным генератором волн возбуждения — синусовым узлом, а остальные пейсмейкеры в норме находятся в подавленном состоянии, что физиологический язык отразил в названии «латентные водители ритма». Если синусовый узел вдруг "вышел из строя", то в работу вступает наиболее быстрый из запасных пейсмекеров — и в результате работа сердца почти не нарушится. Такое дублирование частей системы повышает ее надежность.

2.4. Бегущие волны

В новом биофизическом языке, автоволнами возбуждения (*бегущими автоволнами*) называют волновые процессы, имеющие устойчивые («самоподдерживающиеся») параметры — скорость, амплитуду, форму импульса [24, 23]. Это является существенным отличием автоволн от привычных волн звуковых или электромагнитных. Автоволны возбуждения являются, пожалуй, самыми распространенными в природе автоволновыми явлениями, они возникают в самых различных средах физической, химической, биологической природы.

Анализ систем математических уравнений, описывающих активные среды, привел к обнаружению множества интересных свойств активных сред, а также дал объяснение известным из физиологии явлениям [23]. Например, в результате такого анализа была получена зависимость скорости автоволны возбуждения от кривизны ее фронта: скорость уменьшается с ростом кривизны, и существует *критическое значение кривизны*, при превышении которого распространение волн возбуждения становится невозможным. Наличие критической кривизны приводит, в частности, к тому, что автоволны возбуждения не могут проходить сквозь достаточно малых размеров отверстия в невозбудимой перегородке (например, в постинфарктном рубце). Еще более любопытным феноменом, обусловленным наличием критической кривизны, является *односторонняя проводимость возбуждения* через отверстие в невозбудимой перегородке, возникающая в том случае, если стенки перегородки расположены под углом друг к другу [31], — а это уже отдельный механизм возникновения рециркуляторных аритмий!

Еще одним интересным свойством активных сред оказалось то, что для периодических автоволн скорость падает с увеличением частоты; были получены и явные выражения для ее величины. Так, математически было показано, что стационарное распространение автоволн оказывается возможным лишь до тех пор, пока период волны T больше некоторого T_{min} и что существует математическая зависимость скорости волны от свойств среды. Распространение при $T < T_{min}$ оказывается своеобразным: волны распространяются без затухания, но не все, а выпадает (не распространяется), например, каждая третья или четвертая (в зависимости от T) волна.

Существование T_{min} обусловлено тем, что волна не может распространяться до тех пор, пока не закончатся процессы восстановления, описываемые медленной переменной —.это свойство активных сред называется *рефрактерностью*, а характерное время восстановления называется *рефрактерным периодом*. В некоторых случаях возможно проведение следующей волны и до полного восстановления среды — так называемое *состояние относительной рефрактерности*, но скорость волны при этом будет несколько меньше в зависимости от времени, прошедшего с момента прохождения предыдущей

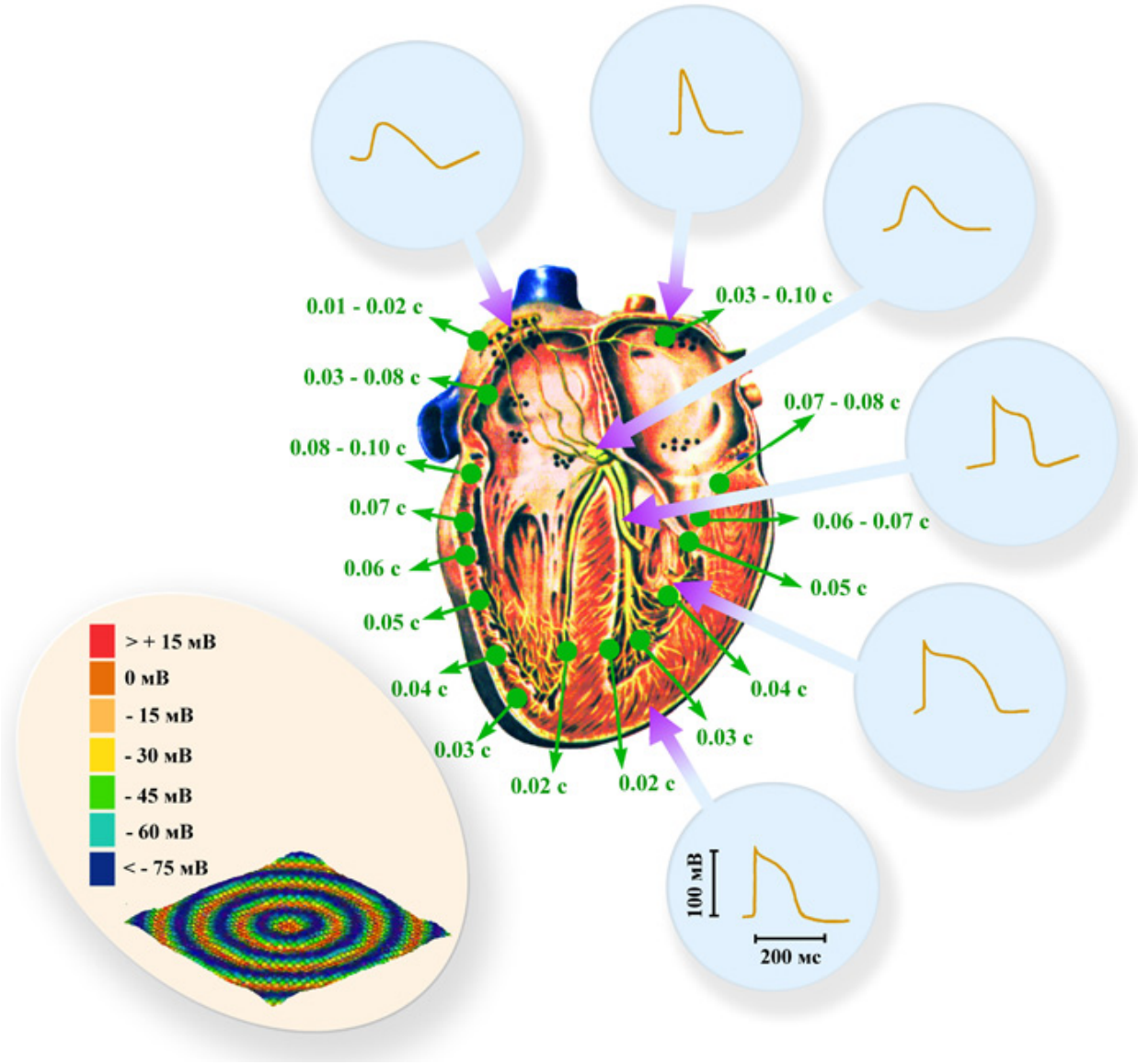

Рис. 2. Пространственно-временная организация нормальной сердечной деятельности. Зеленые надписи и стрелки указывают время прихода волны возбуждения в данную область сердца (использованы данные из [##70]). Голубые врезки показывают форму профиля бегущей волны ("потенциала действия") в разных областях сердца, обусловленную различием свойств элементов возбудимой среду, которая образует ткани сердца. Бежевая врезка — нормальное распространение бегущей волны возбуждения из пейсмейкерной зоны в центре (синусового узла) в сторону краев (по рабочему миокарду) в простейшей имитационной модели.

волны. Для периодических импульсов это приводит к *дисперсии* — зависимости скорости автоволн от их частоты [32, 33]. Если время после прохождения предыдущей волны слишком мало, то проведение последующей волны вообще невозможно, так что для каждой возбудимой среды существует некоторый минимальный интервал между соседними волнами — *время абсолютной рефрактерности*. Но даже в полностью восстановленной возбудимой среде скорость распространения автоволны возбуждения не может превысить некоторого максимального для данной среды величины.

Отметим, что существование рефрактерного периода в сердечной мышце еще в 1876 году установил E.J. Marey, чрезвычайно одаренный французский исследователь в области физиологии сердца; им же был и введен данный термин, а также отмечено, что рефрактерный период в сердечной мышце длится дольше, чем в скелетной мышце или нерве, а A.J. Carlson первым использовал в 1906 г. термины "абсолютный рефрактерный период" и "относительный рефрактерный период" [1].

Для многих активных сред характерна сильная *релаксантность*, т.е. значительное превышение времени рефрактерности над временем возбуждения. В базовой системе уравнений релаксантность задается малым параметром ε [23]. Например, для сердечной ткани время рефрактерности превышает время возбуждения примерно в 300 раз. Это приводит к тому, что волна возбуждения в сердце имеет резкий передний фронт, но не имеет выраженного заднего фронта. Наличие длительной рефрактерности объясняет, например, *аннигиляцию волн возбуждения* при их столкновении. Из-за того, что в релаксантных активных средах вслед за передним фронтом волны возбуждения распространяется ее длинный рефрактерный хвост, где возбуждение невозможно, две волны не могут пройти одна сквозь другую и гаснут.

2.5. Пространственно-временная организация сердечной деятельности

Для обеспечения эффективной насосной функции сердца весьма важна *пространственно-временная организация* (ПВО) процесса возбуждения. Нормальная ПВО сердечной деятельности в первую очередь обусловлена самой структурой сердца, то есть пространственным взаиморасположением автоволновых элементом (кардиомиоцитов), обладающих существенно различным собственным поведением (которое описывается, как уже говорилось выше, при помощи нелинейного свободного члена $\vec{f}(\vec{u})$). Благодаря особой структуре сердца как органа, хорошо известной из курсов анатомии и физиологии, в нормальном сердце осуществляется лишь режим бегущих волн, инициируемых из области синусового узла (**рис. 2**).

Именно нарушение пространственно-временной организации процесса сокращения миокарда и является обобщенным механизмом сердечных аритмий (который обычно манифестирует различными специфическими электрическими проявлениями, используемыми врачом для установки правильного диагноза). Наиболее простым и хорошо известным примеров нарушений ПВО являются блокады проведения. А возникающие при патологических изменениях тех или иных областей миокарда источники дополнительных автоволн могут приводить к тяжелым аритмиям сердца.

Механизм частичной блокады проведения был описан выше с биофизической точки зрения. Из такого описания становится очевидным, что частичная блокада может возникать не только в том случае, когда элемент проводниковой системы сердца "ослаблен" (то есть описывающая его функция $\vec{f}(\vec{u})$ изменилась таким образом, что T_{min} данного участка проводниковой системы становится значительно большим, чем T_{min} вышележащего участка проводниковой системы сердца). Хотя это звучит несколько и неожиданно, но совершенно очевидно, что другой причиной частичной блокады проведения может быть и "слишком хорошая" работа пейсмейкеров синусового узла! То есть, возможна ситуация, когда параметры каждого элемента проводниковой системы сердца остаются в пределах нормы, однако состояние пейсмейкеров синусового узла

изменено таким образом, что частота генерации синусовым узлом импульса возбуждения оказывается выше той, которую способны проводить нижележащие элементы проводниковой системы сердца.

Отметим тут и то обстоятельство, что биофизический язык дает более широкое понимание причин возникновения нарушений в работе сердца, потому что функция $\vec{f}(\vec{u})$ может измениться однотипным образом при самых разных сочетаниях значений отдельных параметров кардиомиоцита, — но при каждом из этих различных сочетаний нарушений отдельных параметров клинические проявления нарушений сердечной деятельности будет одинаковые, поскольку они определяются состоянием функции $\vec{f}(\vec{u})$, а не каким-либо отдельным параметром миокарда. **Вовсе не натриевой, калиевой, кальциевой и т.п. проводимостью ионных каналов мембран кардиомиоцитов (как это привычно для физиологов) обуславливается режим нормальной сердечной деятельности, а именно таким их сочетанием, которое является оптимальным для данных условий функционирования организма.** Биофизический язык описания предлагает интегральные характеристики биологических объектов, и это как раз и придает ему дополнительную мощность. Физиологический язык стал фактически языковым подмножеством биофизического языка, и это вполне естественный процесс в развитии познания.

В следующей части данной главы мы более подробно рассмотрим, какие нарушения ПВО сердечной деятельности могут лежать в основе тех или иных аритмий сердца.

3. Базовые биофизические механизмы аритмий сердца

Число известных типов источников сердечных аритмий значительно увеличилось за последнее время. Это увеличение связано не только с обнаружением новых механизмов аритмий, но и с различением тех механизмов, которые прежде отождествлялись. Так для реентри, известного еще с 19-го века механизма аритмий, теперь различают как минимум четыре типа: бег по кольцу, спиральная волна, ревербератор и фибрилляция как хаос спиральных волн. Было обнаружено, что в активных средах существуют, кроме пейсмейкеров, еще два типа источников автоволн — это ведущие центры и автоволновые вихри. Эти источники интересны тем, что они не привязаны к структуре среды и могут возникать и исчезать в разных ее местах. Что касается третьего классического механизма аритмогенеза — повышенного автоматизма, то и тут были обнаружены новые виды автоматийной природы: вызванная автоматия, а также триггерная автоматия по механизму ранней постдеполяризации и триггерная автоматия по механизму поздней постдеполяризации. Ведется изучение различных трехмерных режимов циркуляции волн возбуждения в толще миокарда — и на этом поле исследований тоже уже получены некоторые существенные и принципиально новые результаты. И каждый из источников аритмий может стать механизмом нарушения ПВО сердечной деятельности.

Весьма специфическим новым механизмом аритмии является так называемое *расщепление волны возбуждения* [23]. Проходя по поврежденному участку сердца, волна возбуждения может расщепиться на два идущих друг за другом компонента. Исследование с помощью специальных блокаторов показало, что первый компонент обусловлен активацией Na^{+}-тока, а второй — задержанной во времени активацией Ca^{2+}-тока.Возникший в результате такого расщепления добавочный компонент может стать источником внеочередной волны возбуждения.

Следует отметить, что встречающихся в литературе названий разных типов источников аритмий и их механизмом несколько больше, чем мы используем в этой главе, но тщательный анализ приводит к выводу, что многие из этих названий являются, по сути, синонимами, введенными в обиход разными авторами по тем или иным соображениям. Ниже мы при помощи нового биофизического языка попытаемся описать известные на

сегодняшний день типы источников аритмий сердца и некоторые механизмы сердечных аритмий.

3.1. Эктопические источники

В основе автоматии — спонтанной генерации потенциала действия (ПД) отдельными группами клеток миокарда — лежат три механизма [34]. Первый — *собственная автоматия* клеток проводящей системы сердца. Второй — *вызванная автоматия*, возникающая или усиливающаяся на фоне внешних воздействий. Третий — *триггерная активность* — это автоматия, провоцируемая серией электрических стимулов.

О собственной автоматии проводящей системы сердца мы уже рассказали выше: она обеспечивает нормальную ПВО. Здесь лишь следует еще добавить, что латентные водители ритма могут становиться источниками аритмий даже в том случае, когда их нормальная собственная автоматия сохранена, однако в поврежденной болезнью сердечной ткани низкочастотный пейсмейкер всё же не синхронизируется волнами, идущими от синусового узла [23]. В результате на фоне нормальных комплексов ЭКГ появляются искаженные внеочередные желудочковые комплексы, порождаемые таким источником. Механизмом такой аритмии (варианта желудочковой экстрасистолии) может стать так называемые участки однонаправленного блока проведения, когда в поврежденном месте автоволна возбуждения способна распространяться в одном направлении и затухать в противоположном [31]. Причины такого однонаправленного блока могут быть разные; одной из таких причин может быть критическое значения кривизны, о котором мы рассказывали выше.

Вызванная автоматия связана либо с переходом участка миокарда (или даже отдельного миокардиоцита) из ждущего в автоколебательный режим, либо с усилением автоколебательной активности латентных водителей ритма [23]. В обоих случаях причины вызванной автоматии сходны: изменения характеристик и соотношений ионных токов в клеточной мембране при помощи гормонов, ядов, внешних источников тока, и т.д. Будет ли клетка спонтанно генерировать ПД или нет, зависит от соотношения входящих и выходящих ионных токов. Спонтанная деполяризация, ведущая к спонтанному возникновению ПД после достижения пороговой величины трансмембранного потенциала, происходит тогда, когда в состоянии покоя суммарная величина входящих токов начинает превышать выходящие токи [2, 3, 34]. Следовательно, любые воздействия, увеличивающие входящие токи или уменьшающие выходящие токи в фазе покоя, должны вызывать или усиливать автоматию мембран миокардиальных клеток, и наоборот, уменьшение входящих токов и увеличение выходящих токов должно ослаблять автоматию. Одним из факторов уменьшения выходящих токов являются ионы Ba^{2+}, и, вероятно, именно усиление автоматии является одним из основных механизмов, лежащих в основе $BaCl_2$-модели экспериментальных аритмий [34]. Существует много способов увеличить входящий ток и вызвать автоматию мембран сердечных клеток. Так, в основе аконитиновой модели аритмий лежит способность молекул аконитина препятствовать закрыванию натриевых каналов, а адреналин, изопротеренол и другие β-адреномиметики увеличивают Са-ток, а также пейсмейкерный ток I_f и этим усиливают автоматию клеток проводящей системы сердца [34]. К появлению автоматии приводит также и растяжение сердечной ткани и как следствие этого и мембран сердечных клеток [34].

Триггерная активность является особым видом автоматии, когда спонтанная деполяризация мембран отсутствует, клетки находятся в ждущем режиме и переходят в автоколебательный режим в ответ на стимул или серию стимулов. Колебания потенциала, возникающие в волокнах после генерации ПД, называют постдеполяризацией. При достаточно большой амплитуде этих колебаний постпотенциала достигается порог возбуждения, и возникает ПД, не вызванный ни внешним стимулом, ни током спонтанной деполяризации. Различают два типа постдеполяризации: ранняя постдеполяризация (РПД)

и поздняя, или задержанная, постдеполяризация (ППД). РПД возникает в фазы 2 и 3 потенциала действия, тогда как ППД возникает в фазе 4 ПД уже после реполяризации мембраны и при потенциалах, соответствующих потенциалу покоя. РПД может возникать в условиях гипотермии, низкого pH, высокой концентрации катехоламинов, под действием аконитина, CsCl и др.; способствовать появлению РПД могут такие удлиняющие ПД воздействия, как сниженная концентрация ионов K^+, антиаритмик соталол и т.д. [34]. ППД связывают с открыванием неспецифических катионных Na^+- и K^+-каналов ответ на повышение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+}. Считается, что колебания примембранной концентрации Ca^{2+} возникают при перегрузке клетки ионами Ca^{2+} и обусловлены в первую очередь выбросом и обратной закачкой Ca^{2+} саркоплазматическим ретикулумом.

Двумя наиболее изученными воздействиями, приводящими к перегрузке клеток ионами Ca^{2+} и триггерной автоматии, являются катехоламины и интоксикация сердечными гликозидами (например, дигиталисом) [34]. Дигиталис ингибирует работу Na^+/K^+-насоса, в результате этого увеличивается внутриклеточная концентрация ионов Na^+, что, в свою очередь, приводит к увеличению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} вследствие работы Na^+/Ca^{2+}-обменника. Катехоламины напрямую увеличивают вход Ca^{2+} в клетки, активируя ток I_{Ca}. Вследствие разных механизмов, лежащих в основе дигиталисовой и катехоламиновой триггерной автоматии, возникающие источники аритмий ведут себя по-разному. Так, приступ катехоламиновой ППД часто спонтанно прекращается в результате постепенного увеличения диастолического потенциала. При этом межимпульсный интервал плавно возрастает. Эти эффекты объясняются активацией электрогенного Na^+/K^+-насоса вследствие увеличения внутриклеточной концентрации Na^+ во время приступа тахикардии.

При дигиталисовом механизме ППД Na^+/K^+-насос заингибирован. Поэтому, как правило, во время приступа наблюдается не гиперполяризация клеточной мембраны и замедление ритма, а, напротив, диастолический потенциал и амплитула ПД уменьшается, а частота может расти. Самопроизвольное окончание приступа тахикардии наступает в результате снижения возбудимости.

Следует отметить, что роль триггерной активности в клинических случаях аритмий сердца изучена пока недостаточно [35].

3.2. Ведущие центры

В двумерной и в трехмерной возбудимых средах ведущие центры (ВЦ) посылает концентрические волны, похожие на волны, инициируемые пейсмейкером в возбудимой среде [23, 36]. Из теоретических исследований известно, по крайней мере, три различных механизма ВЦ. Один из них описан для сред, состоящих из автоколебательных элементов с жестким возбуждением. Такая среда может находиться в состоянии покоя, но то место среды, где было приложено внешнее воздействие подходящей амплитуды, переходит в автоколебательный режим и становится источником волн [37].

Два других механизма ВЦ описаны под названиями «эхо» и «деление фронта». В работах [38, 39, 40] при помощи микроэлектродной техники было показано существование механизма «эха» в миокарде. Оба эти механизма являются, по сути, перезапуском двух соседних элементов (например, возбудимых клеток), то есть предельным случаем ре-ентри [23, 34].

Хотя в экспериментах на миокарде эти источники автоволн были обнаружены лишь при весьма специфических экспериментальных условиях, тем не менее, врачу следует иметь в виду, что эктопическим очагом возбуждения в миокарде, дающим характерные концентрические волны возбуждения, может быть не только вышедший из-под контроля латентный водитель ритма. Это замечание всецело справедливо и в отношении так называемых политопных тахикардий, существование которых, а также их природа остаются во многом гипотетическими.

3.3. Циркулирующие волны (ре-ентри)

Концепция циркуляции волны возбуждения, столь важная для понимания механизмов высокочастотных аритмий сердца (тахикардий), была экспериментально подтверждена в 1926 г. D. Scherf и C. Schockhoff, и в настоящее время общепризнан тот факт, что *циркуляция возбуждения* (*reentry*, *ре-энтри*, *риэнтри* — у разных авторов) не ограничивается только проводящими тканями и может иметь место в любой области сердца [1].

В литературе, посвященной изучению ре-ентри, для описания различных режимов циркуляции волн возбуждения используют следующие термины: бег по кольцу, спиральная волна, ротор, ревербератор, фибрилляция как хаос спиральных волн, автоволновой вихрь. Причем, следует отметить, что авторы довольно часто склоны легко подменять один из этих терминов другим, близким по смыслу, — что порождает трудности понимания у читателя, который в тонкостях развивающейся теории активных сред мало искушен. Как было уже упомянуто в разделе данной главы, посвященном математическим аспектам, общую теорию активных сред все еще создать не удалось, и это отчасти является причиной исторически сложившейся терминологической путаницы. Существуют и вполне объективные трудности четкого разделения перечисленных режимов ре-ентри. С одной стороны, все или некоторые из перечисленных режимов подчиняются тем или иным сходным законам, и потому при обсуждении в литературе именно этих сходных законов случайная или намеренная подмена термина оказывается малосущественной для смысла авторских утверждений (или завуалированных обобщений). С другой стороны, эти режимы при определенных условиях достаточно легко способны сменять друг друга, — и авторы работ, посвященных смене режимов циркуляции, видимо, просто ленятся аккуратно изменять название изучаемого явления при смене режимов ре-ентри или же просто таким способом пытаются избежать лишних разъяснений по поводу вынужденной замены одного термина другим в ходе изложения своих результатов.

Ниже при описании разных режимов ре-ентри мы постараемся более детально указать терминологические тонкости при описании разных режимов циркуляции автоволн.

3.4. Одиночный двумерный автоволновой вихрь

Наличие рефрактерности делает возможным существование в достаточно тонких слоях (в двумерных средах, говоря математическим языком) особых вращающихся автоволн, эволюционирующих из волновых фронтов со свободным концом, т.е. из обрывов фронта. В тонких слоях достаточно большой протяженности ("бесконечных" с точки зрения математики, то есть таких, дальнейшее увеличение протяженности которых никак не сказывается на поведении изучаемого объекта) вращающиеся автоволны имеют вид вращающихся спиралей, в которых *кончик* спирали — обрыв волны возбуждения — вращается «вокруг самого себя» (**рис. 3**).. Уже в аксиоматических моделях типа Винера-Розенблюта [5] было показано, что разрыв плоской волны возбуждения при ее встрече с достаточно большим невозбудимым препятствием в среде приводит к образованию *спиральной волны* (СВ), вращающейся вокруг этого препятствия. Позже было выяснено, что спиральные волны возникают в сходных условиях не только в возбудимых, но и в автоколебательных средах [24]. Кроме того, оказалось, что наличие препятствия не является обязательным и что СВ возникает также и при создании подходящих начальных условий [24]. Например, неоднородность ткани по рефрактерности может привести к тому, что при высокой частоте следования волн возбуждения могут возникать разрывы фронта волны на неровностях хвоста предыдущей волны, и эволюция этих разрывов приводит к формированию СВ.

На сегодняшний день описано три типа ре-ентри типа "спиральная волна" (см. например [1, 23]):

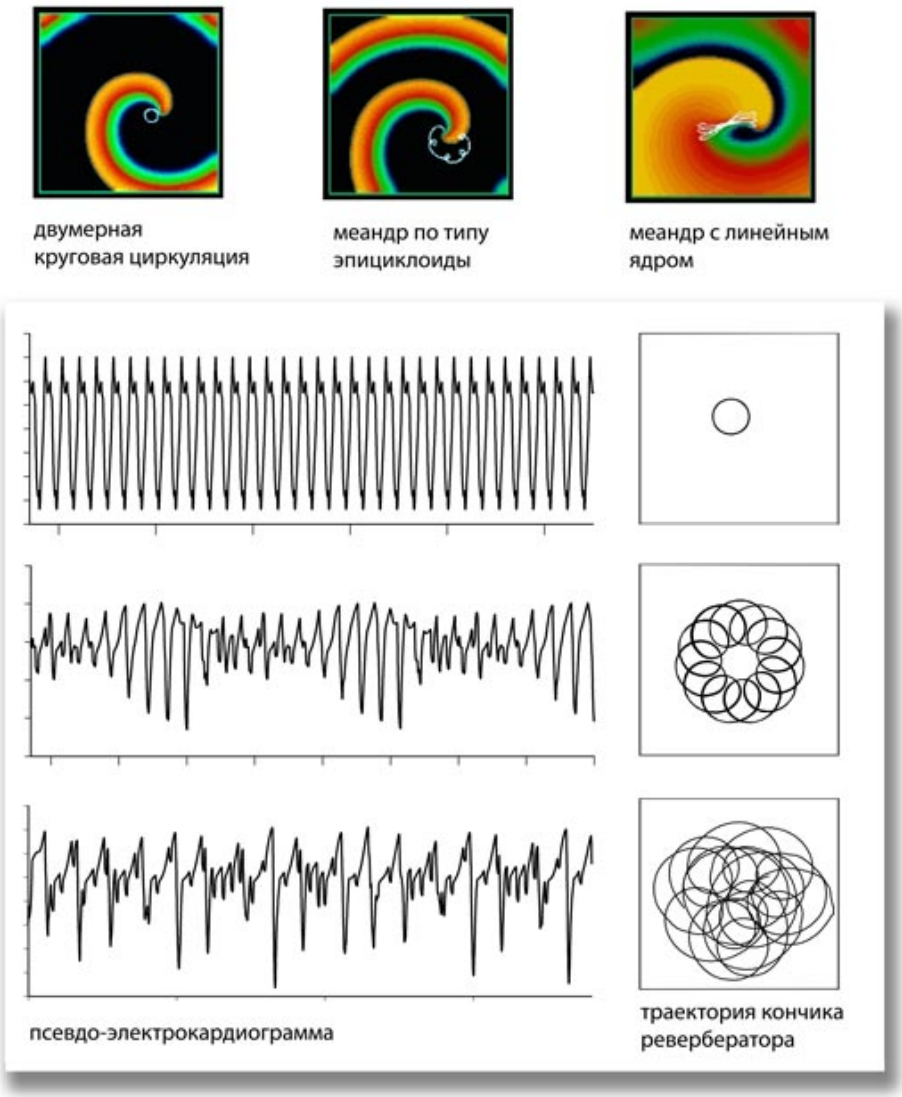

Рис. 3. Классические типы эволюции реверберратора. На врезке — вид ЭГК при разных типах эволюции реверберратора: круговой циркуляции (вверху), меандре (посередине) и гипермеандре (внизу).

1. *Волна возбуждения, циркулирующая вокруг анатомического препятствия*. Например, это может быть трепетание предсердий при движении волны вокруг полых вен.

2. *Бег по кольцу* (синоним: *режим одномерной циркуляции*). Примерами аритмий, обусловленных таким ре-ентри, может служить: циркуляция волны между предсердиями и желудочками сердца с участием дополнительного предсердно-желудочкового пути при тахикардиях, связанных с WPW-синдромом; наджелудочковая тахикардия, вызванная циркуляцией возбуждения в АВ-узле; внутрижелудочковые циркуляции волны по пути, состоящем из специализированной проводящей системы сердца.

3. *Двумерная циркуляция волны в плоскости стенки сердца на участке миокарда без анатомического препятствия*. В отличие от циркуляции вокруг препятствия, положение центра вращающейся спиральной волны в данном случае может перемещаться по сердечной ткани (то есть *дрейфовать*) во время приступа аритмии. При помощи как многоэлектродного, так и оптического картирования существование таких источников аритмий в реальном миокарде показано в области СА-узла, в предсердной и желудочковой тканях сердца.

Отметим здесь же некоторые тонкости установившейся терминологии. Разные авторы называют вращающиеся в двумерной среде автоволны *спиральными волнами* (spiral wave), *ревербераторами*, *роторами* (rotor), *автоволновыми вихрями* (vortex) или даже *свитками* (scroll wave). Однако следует учитывать, что всё же эти термины не являются полными синонимами. Вкратце различия между ними следующие.

Термином "спиральная волна" обозначают обычно лишь автоволны, вращающиеся вокруг невозбудимого препятствия в среде достаточно большой протяженности, то есть в данном случае такой протяженности, в которой препятствие является малым по сравнению с размером среды, однако достаточно большим, чтобы обеспечивать разрыв автоволны. В спиральной волне ее *кончик* движется по границе невозбудимого препятствия.

Важнейшим отличием реверберратора от близкой к нему по форме спиральной волны, вращающейся вокруг отверстия, является то, что реверберратор не привязан к какой-либо структуре в среде [23]. Благодаря этому свойству ревербераторы могут возникать в разных местах среды, причем не только при отсутствии невозбудимых препятствия, но и вообще в полностью однородной среде (при подходящих начальных условиях). В англоязычной литературе наиболее близким по смыслу является термин "ротор". Однако в своем изложении мы будем предпочтение отдавать термину реверберратор: хотя оно в настоящее время менее используется, чем термин «ротор», однако имеет два преимущества, одновременно являясь и достаточно коротким, и не занятым другими значениями (в то время как ротором, например, принято уже называть движущуюся часть электромотора, и, кроме того, этот термин широко используется в математической теории поля). Недостатком термина "реверберратор" является отсутствие его англоязычного эквивалента. Исторически так сложилось, что термин "реверберратор" был введен советскими биофизиками во второй половине 20-го века, когда советская биофизика лидировала в исследовании автоволновых явлений. Однако, как это часто бывало в советской истории, советская (а затем российская) наука утратила первенство и на этом поле исследований, а термин "реверберратор" так и не успел прижиться в англоязычной литературе. Чтобы устранить путаницу в использовании терминов "спиральная волна" и "реверберратор", A. Winfree в одной из своих классических работ [41] предложил термин "ротор", который так и не прижился (вероятно, по указанным чуть выше причинам).

Что же до терминов "автоволновой вихрь", то с некоторыми натяжками (особенно легкими для математиков) можно утверждать, что реверберратор — это двумерный вихрь (и это с точки зрения математики абсолютно верно). Для естественных наук, каковыми являются и биофизика, и современная медицина, двумерных объектов не существует в реальном мире, и поэтому о двумерных объектах в этих науках говорят лишь очень

условно, подразумевая при этом лишь то, что в контексте обсуждаемых вопросов толщина среды не сказывается на поведении рассматриваемого или изучаемого явления.

Забегая вперед, скажем, что свитком (простым свитком) называют такой трехмерный вихрь, который в каждый момент времени в сечении, перпендикулярном своей оси вращения, являет собой идентичные ревербераторы, и поэтому его поведение в каждом из сечений практически тождественно поведению ревербератора. Но это происходит лишь в очень ограниченных условиях, а в остальных случаях простой свиток трансформируется в более сложные объекты. Поэтому в данном случае подмена терминов "свиток" и "ревербератор" является совершенно неуместной, и термин "свиток", по мнению авторов, уместно использовать лишь при описании автоволн, вращающихся в трехмерных средах, — то есть в тех случаях, когда нельзя пренебречь эффектами, обусловленными толщиной рассматриваемой среды.

В свете этих терминологических замечаний мы в дальнейшем изложении, говоря вообще о вращающихся в двумерной среде автоволнах, будем использовать сокращение *2D-автовихрь* (двумерный автоволновой вихрь), а в частных случаях описания поведения *2D-автовихря* мы будем использовать соответствующий уточняющий термин: например, "спиральная волна" или "ревербератор".

Итак, от обсуждения имен вращающихся автоволн вернемся к обсуждению их самих. Спиральная волна, возникшая в среде, приводит к возникновению в ней периодической последовательности волн, похожей на испускаемую пейсмейкером. В такой последовательности обычно оказывается, что каждая последующая волна движется в среде, находящейся в состоянии относительной рефрактерности после прохождения предшествующей волны. Поэтому скорость ее распространения связана зависимостью с периодом СВ. Однако в случае спиральных волн с достаточно большим ядром [23] период вращения СВ оказывается значительно больше рефрактерного периода, и вся автоволна, вплоть до самого ее кончика, движется в среде, находящейся в состоянии покоя, а не рефрактерности.

Условия, когда автоволна вращается вокруг достаточно большого ядра, с одной стороны, и когда, с другой стороны, размер двумерной среды достаточно мал, — такие условия соответствуют теоретической задаче о движении автоволны по кольцу. Этот, пожалуй, самый простой случай вращающихся автоволн был исследован наиболее подробно, а полученные при его исследовании результаты помогли понять и закономерности более сложных режимов ре-ентри. В частности, было показано [42], что существование этого типа ре-ентри возможно лишь при условии, что размер замкнутого контура, в котором происходит циркуляция, больше некоторого *минимального критического размера.* Отметим, что в миокарде при нормальной скорости волны, $V \approx 1$ м/с и при нормальной рефрактерности $R \approx 0{,}2$ с длина волны($\lambda = R \cdot V$) составляет около 20 сантиметров, и такой циркулирующей волне трудно уместиться в сердце человека, если не возникают какие-то специальные условия, увеличивающие рефрактерный период или замедляющие распространение волны возбуждения.

Из известных в настоящее время 2D-автовихрей ревербератор представляет собой наиболее интересный и сложный режим ре-ентри. Возникновение ревербератора является примером самоорганизации материи, поскольку существование и местоположение такого вихря в среде может быть не связано с какой-либо неоднородностью среды или каким-либо внешним воздействием, а определяется только эволюцией системы. Как было уже сказано выше, ревербератор возникает в результате эволюции обрыва фронта плоской автоволны. Обрыв фронта автоволны может появляться, например, при столкновении фронта с невозбудимым препятствием — и в этом случае в зависимости от условий возможно возникновение либо спиральной волны, вращающейся вокруг этого препятствия, либо же автоволнового вихря со свободным концом, т.е. ревербератора. Обрыв фронта автоволны может возникать не только на анатомических невозбудимых препятствиях, но также и на так называемых "функциональных блоках", т.е. на участках

среды, в момент столкновения с фронтом находящихся в состоянии рефрактерности. Например, при высокой частоте следования автоволн фронт волны возбуждения может разорваться на неровностях хвоста предыдущей волны, что и приведет к возникновению реверберратора. Заметим, что в здоровом сердце человека волны распространяются с периодом, приблизительно равным 1 секунде, что значительно больше периода рефрактерности сердечных клеток (примерно 0,2 секунды). Поэтому при нормальном синусовом ритме сердца разрывов фронта последующей волны на неровностях хвоста предыдущей волны и последующего образования реверберратора не происходит. Разрыв волн и возникновение реверберраторов становится возможным, например, при физической или психоэмоциональной нагрузке, когда ритм синусового узла значительно возрастает (что, к слову, приводит и к нарастанию в миокарде неоднородности по рефрактерному периоду!), либо же когда возникает экстрасистолическая волна с ненормально малым интервалом от предыдущей. Таков механизм возникновения одной из тяжелых сердечных аритмий — пароксизмальной тахикардии.

В классических работах [34, 41, 43] различают следующие основные типы поведения реверберратора в однородной изотропной среде: 1) равномерное движение его кончика по окружности (*режим круговой циркуляции*, circular movement); 2) *меандр* (meander) — двухпериодное движение реверберратора, при котором траектория его кончик похожа на циклоидальную кривую (эпициклоиду и гипоциклоиду); 3) *гипермеандр* (hyper-meander) — сложное многопериодное движение реверберратора с хаотической траекторией его кончика. Недавно удалось обнаружить новый тип эволюции реверберратора, названный *серпантин* (lacet), при котором наблюдается самопроизвольная смена движения реверберратора по типу меандра на его круговую циркуляцию [30, 44]. Рассмотрим все эти типы поведения реверберратора более подробно.

В простейшем случае отсутствия дрейфа (то есть в режиме круговой циркуляции), кончик реверберратора вращается вокруг фиксированной точки по окружности определенного радиуса (круговое движение кончика реверберратора). Внутрь круга, ограниченного этой окружностью, автоволна не приникает (**рис. 3**). По мере приближения к центру вращения реверберратора амплитуда импульса возбуждения уменьшается, и при достаточно низкой возбудимости среды (напомним, что речь идет об однородной среде, в каждой точке которой ее свойства одинаковы) в центре реверберратора возникает область конечных размеров, где амплитуда импульса возбуждения равна нулю. Эту область пониженной амплитуды в центре реверберратора обычно называют *ядром реверберратора*. Наличие такой области в центре реверберратора на первый взгляд кажется совершенно непонятным, так как она все время граничит с возбужденными участками. Детальное исследование этого феномена показало, что покоящаяся область в центре реверберратора сохраняет свою нормальную возбудимость, а наличие покоящейся области в центре реверберратора связано с явлением критической кривизны [23]. В случае "бесконечной" однородной среды, радиус ядра и скорость вращения спирали определяются только свойствами самой среды, а не начальными условиями. Форма фронта спиральной волны вдали от центра вращения близка к эвольвенте окружности — границы ее ядра [5]. *Размер ядра реверберратора* обусловлен тем, что циркулирующая по замкнутому пути волна возбуждения должна целиком уместиться на этом пути, не натолкнувшись на собственный рефрактерный хвост. Вероятность возникновения реверберратора в сердце человека при нормальном состоянии миокарда мала, однако уменьшение периода рефрактерности или скорости проведения волны возбуждения (под влиянием метаболизма, при фармакологическом воздействии и т.п.) способствуют появлению в миокарде циркулирующих волн [34].

Размер ядра реверберратора обычно оказывается меньше, чем минимальный критический размера контура круговой циркуляции, что связано с явлением критической кривизны. Кроме того, оказалось, что рефрактерный период больше для волн с ненулевой кривизной (реверберратор) и при уменьшении возбудимости среды начинает возрастать

раньше, чем рефрактерный период для плоских волн (при круговой циркуляции). Эти и другие существенные отличия ревербератора от круговой циркуляции волны возбуждения заставляют различать эти два режима ре-ентри.

Под *критическим размером ревербератора* понимают минимальный размер среды, в которой ревербератор может существовать бесконечно долго в условиях однородной среды. В литературе (например, [36]) для оценки критического размера ревербератора часто используется размер его ядра, в предположении, что прилегающей к ядру области среды должно быть достаточно для существования устойчивого ре-ентри. Однако количественное исследование зависимости поведения ревербератора от проводимости быстрого трансмембранного тока (характеризующего возбудимость среды) показало [23], что критический размер ревербератора и размер ядра ревербаратора — разные его характеристики, и критический размер ревербератора во многих случаях оказывается намного больше размера его ядра (т.е. ревербератор погибает даже в том случае, когда его ядро легко умещается в границах среды и его дрейф отсутствует). В той же работе было показано, что при одних и тех же локальных характеристиках возбудимой среды (возбудимости, рефрактерности и т.п., задаваемых нелинейным членом) наблюдаются значительные количественные расхождения зависимостей характеристик ревербератора и режима одномерной циркуляции импульса, хотя качественно соответствующие зависимости совпадают (**рис. 4**). Предполагается, что более ранний рост периода и критического размера ревербератора при уменьшении возбудимости обусловлен кривизной фронта волны ревербератора. Имитационные компьютерные эксперименты показали также, что можно качественно судить об изменении критического размера ревербератора по изменению его периода. Знание закономерностей, определяющих критический размер ревербератора, может оказаться весьма полезным для поиска новых антиаритмических средств.

Ревербератор способен свободно дрейфовать по среде, притом направленность его дрейфа обусловлена как свойствами среды, так и в значительной степени собственными свойствами ревербератора (т.е. ревербератор сам "решает", куда ему двигаться). Простейший случай самопроизвольного дрейфа ревербератора в однородной среде достаточно большой протяженности (исключающей влияние границ среды на поведение ревербератора) получил название *меандр*. Классическим меандром считается двухпериодное движение ревербератора, при котором его кончик равномерно движется по окружности, центр которой в свою очередь равномерно движется по другой окружности. Указывают [43] также на то, что в нормальном миокарде ревербератор вращается вокруг линейного ядра, и этот тип эволюции ревербератора следует рассматривать как разновидность меандра, обусловленную очень большой релаксантностью среды. Предполагается, что именно ревербератор является причиной желудочковых тахикардий. В реальных экспериментах или при клиническом обследовании все еще оказывается весьма затруднительным одновременно регистрировать ЭКГ и проводить электрофизиологическое картирование миокарда, чтобы затем сопоставить эти данные. Поэтому о влиянии того или иного поведения ревербератора на вид ЭКГ судят по результатам имитационных компьютерных экспериментов. Таким способом удалось прийти к выводам, что меандр ревербератора дает картину тахикардии типа torsade de pointes (**рис. 3**), хотя следует отметить, что дискуссия о том, каков механизм лежит в основе этой тахикардии: ре-ентри или политопия, — все еще не утихла [1]. Имитационные эксперименты заставляют также полагать, что ревербератор может давать ЭКГ, типичную для мономорфных тахикардий, в том случае, если он стационарно вращается в миокарде желудочков в режиме круговой циркуляции (**рис. 3**). В режиме же гипермеандра ревербератор порождает хаотические колебания электрического поля, которые на ЭКГ часто выглядят как типичная фибрилляция (хотя, забегая вперед, скажем, что современные научные знания ведут к иному пониманию механизма *истинной фибрилляции*).

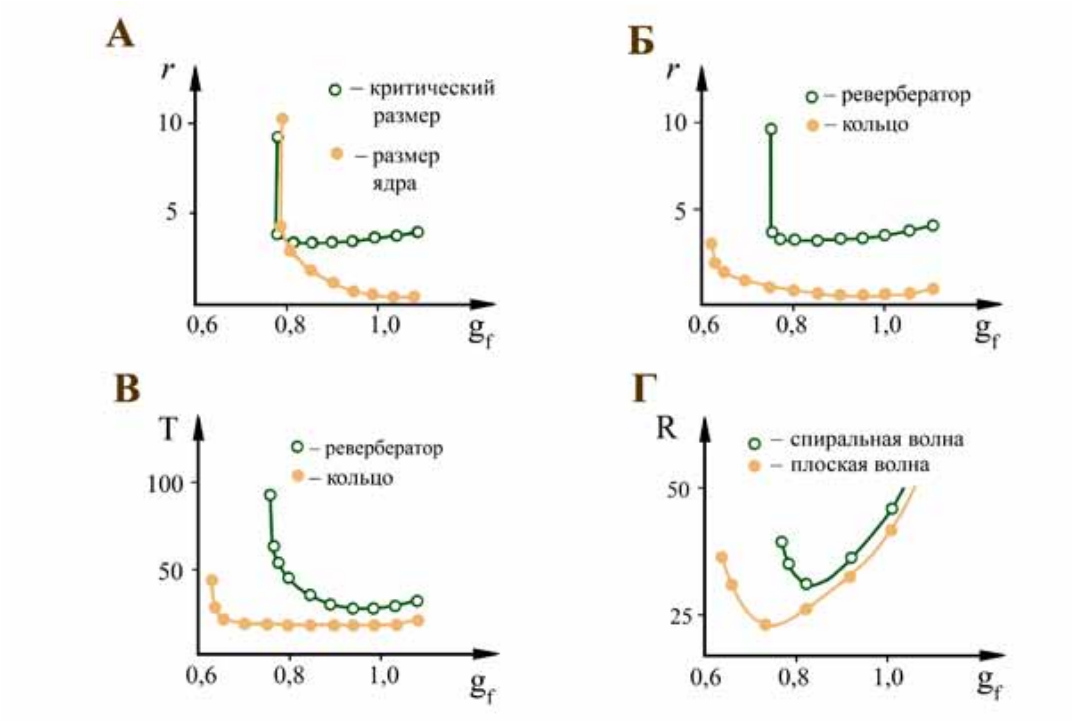

Рис. 4. Критический размер реверберратора (построено на основании данных А.М. Перцова и А.В. Панфилова [##28], полученных для модели ФитцХью-Нагумо). **А.** Соотношение между критическим размером и размером ядра. **Б.** Зависимость критических размеров реверберратора и бегающей по кольцу автоволны от проводимости быстрого тока $\mathbf{g_f}$. **В.** Зависимость периода реверберратора и кольца от $\mathbf{g_f}$. **Г.** Зависимость рефрактерности среды (**R**) от $\mathbf{g_f}$ для спиральной (кривизна k=0.83) и плоской волн.

В ходе имитационных экспериментов недавно удалось обнаружить весьма своеобразный тип эволюции ревербератора, названный серпантином [30]. Своеобразие этого автоволнового режима состоит в том, что ревербератор спонтанно изменяет свое поведение: поначалу вихрь дрейфует подобно тому, как он это делает в режиме меандра, а затем, после нескольких оборотов дрейфа, он вдруг резко останавливает свой дрейф так, словно он наткнулся на какое-то препятствие (**рис. 5**). Однако все это происходит в условиях однородной среды, т.е. такое поведение ревербератора происходит самопроизвольно и оно обусловлено исключительно собственными свойствами ревербератора! Когда был обнаружен автоволновой серпантин, то в первую очередь встал вопрос: а существует ли вообще меандр, или же остановку дрейфа ревербератора можно было бы при достаточно длительном наблюдении увидеть во всех тех случаях, которые принято называть меандром? Сравнительный количественный анализ скорости дрейфа ревербератора в режимах меандра и серпантина позволил выявить четкое различие этих двух типов эволюции ревербератора: в то время как при меандре скорость дрейфа достаточно быстро выходит на стационарное значение, при серпантине наблюдается постоянное снижение скорости дрейфа вихря, в котором можно четко выделить фазу медленного торможения и фазу быстрого торможения. С точки зрения кардиологии обнаружение автоволнового серпантина может оказаться важным по следующим соображениям. Известно, что ревербераторы демонстрируют удивительную стабильность своих свойств, они ведут себя «по собственному усмотрению», и на их поведение могут существенно влиять только события, которые происходят вблизи кончика ревербератора. То обстоятельство, что на поведение ревербераторов могут существенно влиять только события, которые происходят вблизи ядра, приводит, например, к тому, что при встрече ревербератора с невозбудимой неоднородностью (например, небольшой постинфарктный рубец) кончик спиральной волны «прилипает» к этой неоднородности, и ревербератор начинает стационарно вращаться вокруг этого невозбудимого препятствия. На ЭКГ при этом будет наблюдаться переход полиморфной тахикардии в мономорфную. Это явление получила название «заякоривание» спиральной волны [45]. Однако в имитационных экспериментах было обнаружено, что автоволновой серпантин также характеризуется спонтанным переходом аритмии из полиморфной в мономорфную (**рис. 5**), т.е. серпантин может являться еще одним механизмом трансформации желудочковой тахикардии из полиморфной в мономорфную [44].

Различные типы эволюции ревербератора соответствуют определенным сочетаниям параметров активной среды. Для некоторых моделей (например, для модели ФитцХью-Нагумо, см. [41] и **рис. 6**) уже были построены достаточно подробные диаграммы, на которых указаны области сочетания параметров активной среды для получения тех или иных автоволновых режимов, в том числе были выделены области меандра, гипермеандра, больших круглых ядер. Такие диаграммы позволяют лучше понимать сущность реальных автоволновых процессов. Например, результаты теоретических исследований, проведенные с использованием известных математических моделей миокарда: модель Билера-Рейтера [43] и ФицХью-Нагумо [41], — показывают, что при постепенном подавлении возбудимости среды (мембранного натриевого тока) сначала развиваются состояния, характерные для полиморфных ЖТ (режим меандра), и лишь при значительном подавлении натриевого тока становятся возможными состояния миокарда, характерные для мономорфных аритмий (режим стационарного кругового вращения волны возбуждения вблизи так называемой границы ∂R). Иными словами, ревербераторы с большим ядром, которые на ЭКГ будут выглядеть как мономорфные низкочастотные аритмии, существуют лишь вблизи такого состояния активной среды, когда способность к возбуждению почти полностью подавлена, — что, очевидно, для многих живых тканей, в том числе и для миокарда, является состоянием, очень далеким от нормального физиологического состояния. В кардиологической практике для подавления приступов желудочковых тахикардий еще недавно широко практиковалось внутривенное капельное

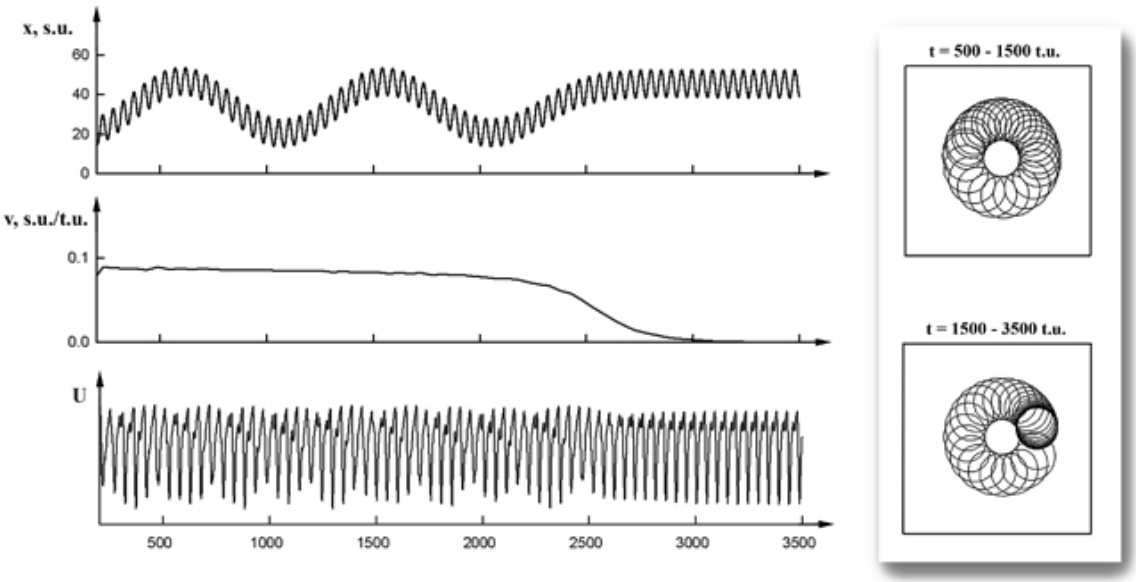

Рис. 5. Переход полиморфной аритмии в мономорфную по механизму серпантина. Динамика координаты ***x*** и скорости **v** кончика реверберратора, а также соответствующая ЭКГ. На врезке — траектория кончика ротора (для удобства разбита на две части).

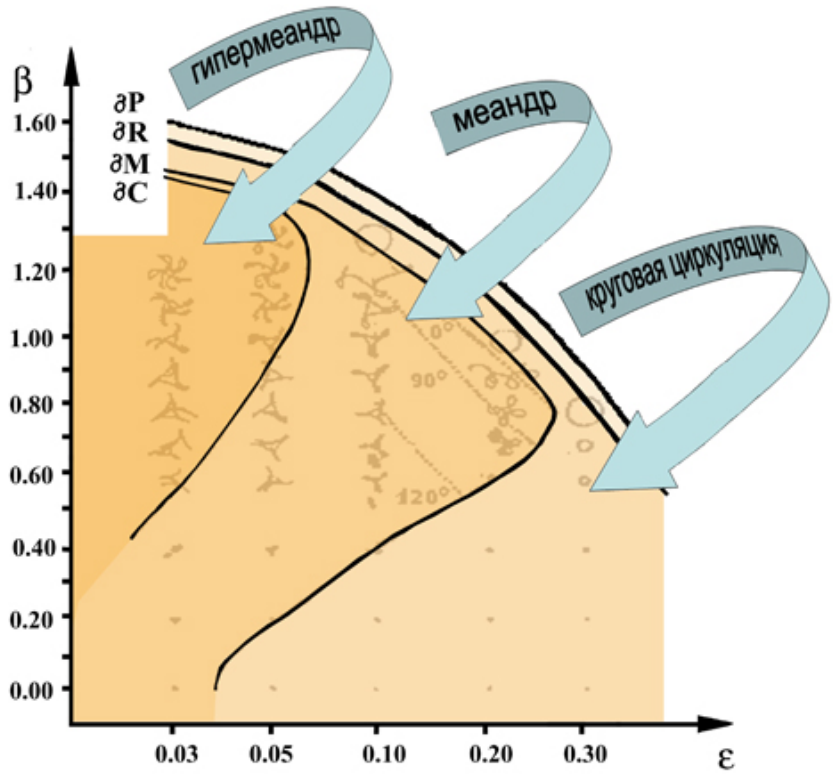

Рис. 6.Диаграмма эволюции ревербератора для модели ФитцХью-Нагумо (по результатам А. Винфри [##48]): **β** — параметр модели, соответствующий порогу возбуждения, ε — параметр модели, соответствующий релаксантности среды, **∂P** — "граница возбуждения", за которой возбуждение среду невозможно, **∂R** — граница области существование реверберратором, **∂M** — граница области, где возникает меандр реверберратора, **∂C** — область гипермеандра.

введение лидокаина для достижения в крови концентрации примерно 50-70 μM [46]. Природа действия лидокаина, по-видимому, выяснена далеко не исчерпывающе. Так, например, А.К. Гренадер [34] относит лидокаин к блокаторам Na-каналов и связывает его антиаритмическое действие с увеличением времени реактивации этих каналов, что приводит к удлинению рефрактерного периода. Сходного мнения на действие антиаритмиков придерживаются и авторы теоретических исследований [47]. В то же время М.Д. Машковский указывает [46], что антиаритмические «препараты второй группы (местные анестетики — лидокаин, тримекаин и др., а также дифенин) увеличивают проницаемость мембран для ионов калия и улучшают проводимость», однако лидокаин «блокирует медленный ток ионов натрия в клетках миокарда и способен в связи с этим подавлять автоматию эктопических очагов» и «способствует выходу ионов калия из клеток миокарда и ускоряет процесс реполяризации, укорачивает продолжительность потенциала действия и эффективного рефрактерного периода». Несмотря на имеющиеся в литературе противоречивые взгляды на механизм его антиаритмического действия, все же является бесспорным, что близкие к лидокаину по структуре местные анестетики (новокаин, например) понижают возбудимость мышцы сердца [46]. Мы провели исследование влияния лидокаина на степень полиморфности ЭКГ, в результате которых было обнаружено [48], что низкие концентрации лидокаина (10 и 20 μM) приводят к увеличению вероятности появления более полиморфных аритмий по сравнению с контролем, а концентрация 30 μM, напротив, приводит к выраженному снижению полиморфности ЭКГ (**рис. 7**). После отмывки лидокаина в конце экспериментов вероятность появления полиморфных аритмий была выше, чем в контроле, что можно объяснить не полной отмывкой лидокаина (поскольку контрольный эксперимент без лидокаина показал отсутствие существенной собственной динамики препарата миокарда в условиях эксперимента). Эти результаты можно рассматривать как экспериментальное подтверждение полученных ранее теоретических результатов биофизиков: A. Winfree [43], а также И.Р. Ефимова и В.И. Кринского [41],.

Упомянутое ранее свойство устойчивости типично для автоволновых вихрей в различных моделях как возбудимых, так и автоколебательных сред. Хотя оно никогда не было доказано строго математически, а только постулировано, это свойство позволяет для некоторых видов поведения СВ рассматривать их как квазичастицы в двумерных средах [49] или как нити в трехмерных средах [50, 51]. Математическим выражением этой идеи стало введение В.Н. Бикташевым *функции чувствительности* [52], являющейся ядром интегрального оператора, определяющего *дрейф реверберратора при внешнем воздействии*. В отличие от волн, генерируемых пейсмейкером, последовательность импульсов в 2D-вихре имеет фиксированный период, детерминированный свойствами самой среды. В силу этого спиральные волны не подавляют друг друга, но могут взаимодействовать иным способом, например, вызывая взаимный дрейф своих ядер или изменение скоростей вращения; к подобным же эффектам приводят взаимодействие реверберратора с невозбудимой границей среды, с неоднородностью среды, а также периодическое изменение свойств среды (см. список литературы в [24]).

Рассмотрим теперь несколько более подробно условия, способствующие возникновению ре-ентри в сердце человека. Как уже упоминалось ранее, в качестве таких условий рассматриваются три [34]: 1) уменьшение периода рефрактерности сердечной ткани, 2) уменьшение скорости волны возбуждения и 3) повышение электрической неоднородности сердечной ткани.

Величина рефрактерности обычно близка к длительности ПД. Существенно влияют на длительность ПД выходящие калиевые токи. Так, ацетилхолин (АХ), открывая АХ-чувствительные калиевые каналы, значительно укорачивает ПД предсердных волокон и этим может способствовать появлению циркулирующих автоволн — источников аритмий. Значительное укорочение ПД может также наблюдаться при гипоксии, ишемии, реперфузии, действии метаболических ядов. Эти эффекты связаны, по-видимому, с

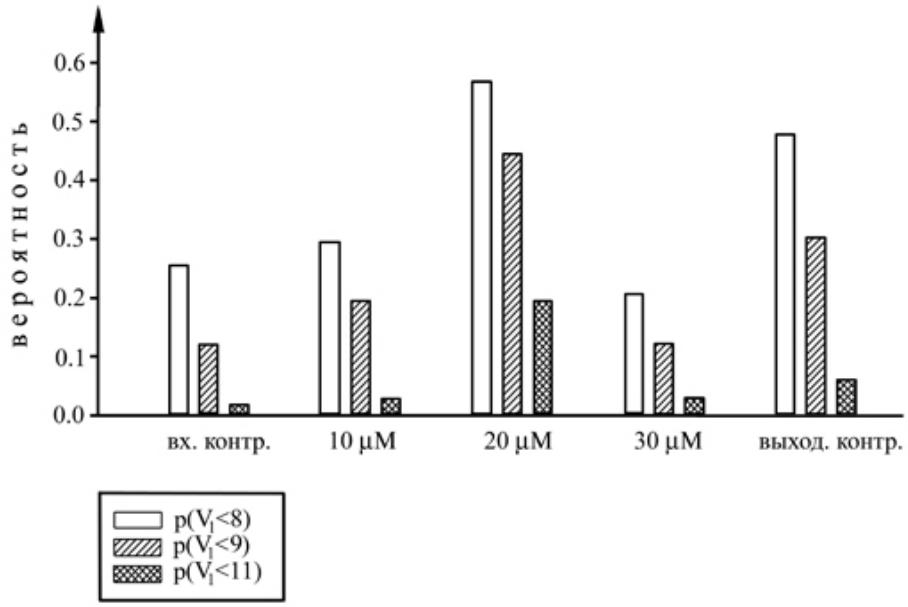

Рис. 7. Влияния лидокаина на вероятность появления экспериментальных желудочковых тахикардий со степенью полиморфности (V_1), большим указанного значения. Отметим, что большие значения V_1 соответствуют более полиморфным ЭКГ. По горизонтальной оси указана соответствующая фаза эксперимента.

открыванием АТФ-чувствительных K^+-каналов и, вероятно, K^+-каналов, открываемых при повышенной внутриклеточной концентрации Ca^{2+} или Na^+.

Показаны два механизма, обеспечивающие медленную скорость волны в миокарде. Первый механизм — проведение волны за счет Ca-электрогенеза, когда при генерации ПД мембрана деполяризуется благодаря открыванию Ca-каналов, а быстрые Na-каналы при этом не работают. В результате скорость волны (несколько миллиметров в секунду) оказывается существенно меньшей, чем при Na-электрогенезе (метр в секунду). Генерацию медленной кальциевой волны возбуждения можно вызвать искусственно на изолированных мышечных волокнах и волокнах Пуркинье. С этой целью деполяризуют мембрану, повышая концентрацию ионов K^+ в окружающем клетки растворе, и увеличивают трансмембранный Ca^{2+}-ток с помощью катехоламинов и/или повысив в несколько раз концентрацию ионов Ca^{2+} в окружающем растворе. Предполагается, что сходные условия (повышенная концентрация K^+ и катехоламинов) могут приводить к генерации кальциевого ПД в зоне ишемии при инфаркте миокарда. В качестве другой причины медленной скорости автоволны в миокарде рассматривают медленное электротоническое проведение волны возбуждения через небольшой (около 1-2 мм) невозбудимый участок миокарда. Дистальный участок при этом возбуждается электротонически, в результате постепенной деполяризации мембраны током, идущим в фазе плато ПД от возбужденного проксимального участка. Время проведения волны через такой участок может составлять от десятков до сотни и более миллисекунд.

Увеличивает вероятность возникновения аритмии и повышенная неоднородность сердечной ткани, так как при попадании на электрически неоднородные участки фронт волны возбуждения может разорваться и образовать ревербератор. В норме, когда волна возбуждения выходит из СА-узла, такого не происходит, поскольку, несмотря на то, что миокард изначально весьма неоднороден, правильная структура здорового сердца обеспечивает правильную ПВО. Однако почти любое отклонение от нормального процесса электрогенеза может, по-видимому, облегчать возникновение аритмий. Повышенная электрическая неоднородность миокарда и в первую очередь неоднородность процессов реполяризации отражается на QT-интервале электрокардиограммы. Так, одним из опасных заболеваний является синдром идиопатического удлинения QT-интервала, при котором больные умирают от спонтанных приступов фибрилляции желудочков.

3.5. Трехмерные автоволновые вихри

Еще более сложные типы ре-ентри (**рис. 8**) возникают «в трехмерном случае», выражаясь языком математиков [9, 50, 51, 53, 54]. Прямым обобщением спиральной волны на трехмерное пространство является *простой свиток*, у которого вращение происходит вокруг некоторой прямой линии, называемой *нитью*. В дополнение к такому простейшему трехмерному автоволновому ре-ентри, нить свитка может быть произвольно искривлена, а, возможно, даже замкнута (в последнем случае свиток превращается в автоволновой *тор*). Вдоль нити может меняться фаза вращения свитка, и в этом случае свиток называют *скрученным свитком*. Несмотря на значительно большее разнообразие трехмерных автоволновых режимов в сравнении с двумерным случаем, было математически доказано, что существуют определенные топологические ограничения, значительно сокращающие разнообразие трехмерных автоволновых структур, — например, не может существовать одиночный скрученный кольцевой свиток (см. ссылки подробнее в [24]).

Напомним еще раз, что описанные здесь автоволновые явления являются не только математическими феноменами, но наблюдались в многочисленных натурных экспериментах с активными средами различной природы, в том числе и в сердечной ткани [53, 55]. Важно также отметить, что в данных случаях речь идет именно о

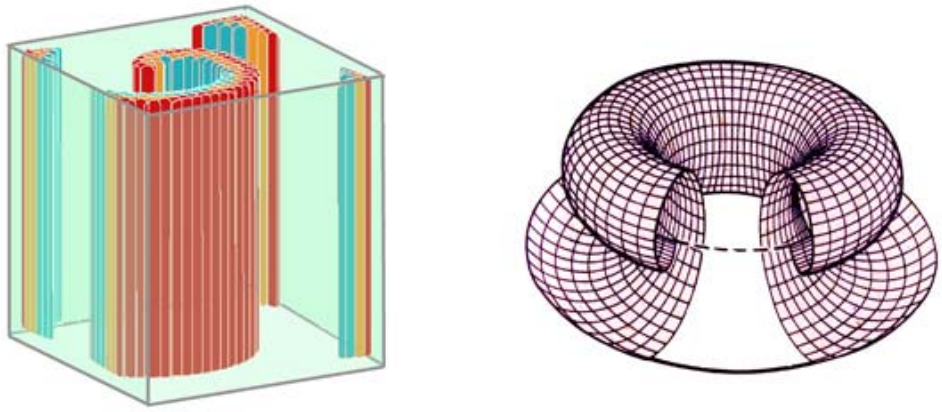

Рис. 8. Примеры автоволновых 3D-вихрей: **А** — простой свиток (по А.В.Русаков и др., 2003); **Б** — простое вихревое кольцо (по A.Winfree, 1984).

самоорганизации автоволн, а не об их трансформации под воздействием, например, неоднородности каких-либо свойств среды.

Хотя нить свитка является чем-то виртуальным (подобно нити водоворота или тени) однако В.Н. Бикташев и соавт. [51] показали, что у нити свитка есть особое свойство, которое было названо *натяжением нити*. Обратим внимание читателя, что натяжение нити является феноменом, обусловленным свойствами самой активной среды, а вовсе не свойствами возникшего в этой среде автоволнового вихря. Оказалось, что при положительном натяжении нить стремится уменьшить свою длину, подобно резинке, и в результате, например, тор «схопывается», в то время как при отрицательном натяжении он начнет увеличиваться в размере, что, в конце концов, кончается множественным перекручиванием нити, ее разрывами и общей хаотизацией поведения автоволны, — и это выглядит подобно фибрилляции миокарда желудочков (стенка предсердий намного тоньше, и в ней сложные трехмерные автоволновые структуру не умещаются). В этой же работе для случая трехмерной возбудимой среды при положительном натяжении нити описан новый механизм стабилизации движения автоволнового вихря, которая происходит по причине укорочения длины нити свитка, прикрепленной трансверзально к стенкам модельной среды. Хотя в указанной работе не рассматриваются проявления такой стабилизации движения вихря на ЭКГ, вполне очевидным выводом напрашивается то, что в этом случае будет наблюдаться спонтанный переход полиморфной тахикардии в мономорфную, — и, таким образом, помимо описанного ранее в этой главе спонтанного переход полиморфной тахикардии в мономорфную по механизму серпантина (при постоянном значении длины нити!), стабилизация трехмерного вихря при положительном натяжении нити за счет ее укорочения является на сегодняшний день третьим механизмом подобной электрокардиографической трансформации. Отметим, что два последних механизма являются пока гипотетическими, и их обнаружение в реальном миокарде требует проведения дальнейших исследований.

3.6. Множественные ревербераторы и автоволновая фибрилляция

Одним из важных результатов является обнаружение нового механизма неустойчивости в активных средах [56], связанного с размножением ревербераторов.

Поясним более подробно важнейшее свойство ревербераторов — способность размножаться в неоднородных средах. Как уже говорилось ранее, посылаемые ревербератором волны следуют вплотную друг к другу, и поэтому фронт последующей волны может разорваться на неровностях хвоста предыдущей волны. Здесь важно отметить два обстоятельства [23]: 1) в однородной среде ревербераторы не должны размножаться и 2) в неоднородной среде, волны приводят к возникновению нового ревербератора только в том случае, если период этих волн достаточно мал (приблизительно равен относительной рефрактерности). Последнее обстоятельство используется в физиологических экспериментах для вызванных тахикардий [48]: через стимулирующий электрод подают два последовательных импульса, и если второй импульс попадает внутрь «окна уязвимости» (то есть как раз в период относительной рефрактерности), то возникает экспериментальная рециркуляторная аритмия. Предполагается, что подобный механизм (попадание внеочередной волны возбуждения на рефрактерный хвост предыдущей волны) повинен и в возникновении клинических пароксизмальных тахикардий, — например, таких как трепетание предсердий, пароксизмальной наджелудочковой или желудочковые тахикардии [1].

В теоретических исследованиях с использованием аксиоматических моделей было показано еще одно существенное свойство ревербератора — конечное время его жизни в неоднородных средах [23]. Причины разрушения ревербератора те же, что и причины его возникновения, и заключаются в невозможности стационарного распространения волн возбуждения с высокой частотой в неоднородных средах. Эти выводы хорошо подтверждаются в эксперименте: в однородной химической среде ревербератор имеет

«бесконечное» время жизни (ограниченное исчерпанием реагентов). А в сердце, где неоднородности велики, случайно возникающие ревербераторы обычно успевают послать лишь несколько волн. Так что значительная часть рециркуляторных тахикардий, — спонтанно прекращающихся, — возможно, не нуждается в интенсивном лечении.

Таким образом, в неоднородной среде конкурируют два процесса: размножение ревербераторов и их гибель. Если скорость размножения меньше скорости гибели, то хаос невозможен, и среда работает в регулярном режиме. При обратном же соотношении скоростей количество источников автоволн начинает расти, приводя к хаосу. Возникающий при этом процесс хорошо воспроизводит основные явления, наблюдаемые в сердце при фибрилляции [23, 56]. Здесь, подобно феномену критической массы в цепных реакциях, появляются критические значения характеристик, при превышении которых происходит неограниченное размножение ревербераторов. Одна из таких характеристик, так называемая *критическая масса фибрилляции* — минимальная масса сердечной ткани, при превышении которой становится возможной фибрилляция.

Отметим, что исторически прежде сложилось мнение о фибрилляции сердца как о пассивном процессе: утомленное сердце уже больше не может проводить возбуждения, и лишь отдельные волокна Пуркинье, вышедшие из-под контроля водителей ритма более высокой иерархии, спонтанно вызывают несинхронные возбуждение различных мышечных волокон миокарда. В настоящее время, хотя полифокальная эктопическая активность миокарда желудочков продолжает считаться одним из возможных механизмов их фибрилляции, в качестве основного механизма фибрилляции желудочков сердца рассматривается циркуляция возбуждения внутри желудочков, которая может возникать по тем или иным причинам [1, 57, 58]. Представления же о миокарде как об активной среде привели к существенно иным взглядам на природу фибрилляции сердца. Например, было показано, что типичная для фибрилляции желудочков ЭКГ может быть получена при участии как минимум двух различных автоволновых механизмов: в результате сосуществования нескольких автоволновых вихрей или же по причине Венкебахо-подобного деления частоты одиночного вихря, которое, в свою очередь, обусловлено некоторыми особенностями неоднородности активной среды [54].

Однако весьма интересная гипотеза о природе фибрилляции желудочков сердца как о конкурирующих цепных реакциях рождения и гибели ревербераторов все еще не получила у исследователей должной популярности и пока остается без своего дальнейшего развития.

3.7. Некоторые проблемы и перспективы дефибрилляции

Тогда как последнее десятилетие 20-го века стало временем кризиса традиционной фармакологической антиаритмической терапии, дефибрилляция получила широкое признание как безопасный и высокоэффективный метод терапии внезапной сердечной смерти [13]. Миллионы людей в настоящее время живы благодаря имплантированным стимуляторам и дефибрилляторам, мировая годовая имплантация которых приближается к 300 тыс. и 100 тыс. соответственно [11]. Тем не менее, даже при использовании современных компактных имплантируемых дефибрилляторов проблема неудачной дефибрилляции сохраняется. Кроме того, оказалось, что болевой синдром, переживаемый пользователем имплантированного дефибриллятора во время электрического разряда, сам по себе явился новой существенной проблемой, требующей немедленного решения. В начале 21-го века весьма большое значение для понимания некоторых аспектов дефибрилляции приобрела автоволновая теория сердечной деятельности. В этом разделе мы кратко представим основные современные концепции дефибрилляции, разрабатываемые в рамках биофизического подхода и теории активных сред.

Теория дефибрилляции, которая позволила бы объяснить фундаментальные механизмы этого феномена, до сих пор остается предметом дискуссии и исследований [13]. В настоящее время не существует общепринятой точки зрения на механизмы

возникновения послешоковой аритмии в результате неудачной дефибрилляции. В качестве возможных причин неудачной дефибрилляции называют: 1) остаточную фибрилляторную активность в областях слабого градиента напряжения, 2) новые автоволновые вихри, порожденные шоком, 3) фокальную эктопическую активность в областях миокарда, травмированных действием созданного дефибриллятором электрического тока. Неудачи применяемых в настоящее время протоколов дефибрилляции помогла понять разрабатываемая в настоящее время Теория Виртуальных Электродов [12, 13], одним из наиболее важных практических выводов которой стало рекомендация при дефибрилляции использовать двухфазные стимулы, применение которых способно значительно повысить эффективность дефибрилляции. Далее в этой книге данная теория будет представлена более полно. Отметим лишь, что возникновение нового взгляда на дефибрилляцию и последующее развитие Теории Виртуальных Электродов стало возможным лишь при использовании одной из наиболее новых биофизических моделей такой сложной активной среды как миокард, получившей название "бидоменная модель" [11].

Использование бидоменной модели помогло разработать новую концепцию дефибрилляции, принципиально отличную от предыдущих концепций. Способ подавления фибрилляции, преложенный в рамках данной концепции, можно назвать "методом резонансного дрейфа", поскольку основная идея данного метода состоит в том, что серия правильно организованных во времени низковольтных стимулов вызывают направленный дрейф автоволновых вихрей, которые разрушаются, достигнув невозбудимого препятствия (например, наткнувшись на фиброзную перегородку между предсердиями и желудочками) [59, 60]. Несомненным преимуществом данного подхода к решению проблемы дефибрилляции является то, что при ее реализации требуются стимулы намного меньше мощности, чем применяемые в современных дефибрилляторах.

Еще один принципиально новый подход к дефибрилляции разрабатывается в рамках теории детерминированного хаоса [61]. Здесь также основной идеей является использование резонанса среды в ответ на воздействие серии маломощных стимулов, однако в данном случае, как показали предварительные исследования, к разрушению автоволновых вихрей приводит вовсе не их дрейф, а их непосредственное взаимодействие с управляющими стимулами.

4. Автоволновая функция сердца.

Обнаруженное в последние десятилетия многообразие феноменов сердечной деятельности, имеющих автоволновую природу, — количество которых непрерывно увеличивается! — должно, вероятно, вскоре привести и к существенной трансформации медицинского восприятия как самой сердечной деятельности, так и причин ее нарушения. Отметим, что, хотя такие явления как, например, ре-ентри и эктопическая активность, фибрилляция и дефибрилляция были известны еще в конце 19-го – начале 20-го веков, лишь теория активных сред позволила вскрыть их сущность. Мы считаем полезным, наряду с сократительной и насосной функциями сердца, рассматривать еще одну функцию, которую мы назвали «автоволновая функция сердца». Использование представлений об автоволновой функции сердца дает удобный способ обобщенного описания свойств сердца как активной среды. Активная среда (в нашем случае сердце) характеризуется набором числовых параметров, которые могут отличаться в различных точках среды. Они определяют локальный вид нелинейного члена $\vec{f}(\vec{u})$ базовой модели активных сред, о котором мы уже достаточно много говорили выше. Мы их будем называть макропараметрами среды, в отличие от микропараметров, которые характеризуют свойства кардиоцитов, таких как электрическая емкость мембраны, проводимость ионных каналов различных типов и т.п. Вообще говоря, макропараметры

являются достаточно сложными функциями микропараметров, и их определение по микропараметрам является отдельной задачей.

Нам представляется также вполне разумным рассматривать, по крайней мере, некоторые виды аритмии сердца как группы самостоятельных автоволновых заболеваний сердца. Развивая данную концепцию, мы предполагаем, что в будущем диагностика и лечение таких аритмий полезно перенаправить с диагностики и лечения патологии миокарда на диагностику и лечение нарушений автоволновой функции миокарда (например, на коррекцию вида функции $\vec{f}(\vec{u})$ и/или ее пространственного распределения в миокарде).

В ряде случаев, различные нарушения автоволновой функции могут проявляться визуально похожими ЭКГ. Так, например, известно, что желудочковой тахикардией сопровождаются аномальная эктопическая активность, единичные и множественные ре-энтри [1, 57, 58]. Поэтому в рамках выдвигаемой нами концепции желудочковую тахикардию следует рассматривать в качестве синдрома, который характерен для ряда автоволновых заболеваний сердца. Это обстоятельство вовсе не отвергает возможность электрокардиографической диагностики нарушений автоволновой функции сердца, но делает необходимым поиск новых диагностических признаков и способов извлечения необходимой информации из ЭКГ.

Например, авторы видят возможность создания процедуры диагностики нарушений автоволновой функции сердца, основанную на использовании ЭКГ и учитывающую молекулярно-клеточные механизмы рециркуляторных аритмий. Основаниями, для того, чтобы надеяться, что такая процедура может быть создана, являются следующие соображения. ЭКГ регистрирует интегральную электрическую активность сердца. Связь такой активности с молекулярно-клеточными механизмами позволяет установить работа [43], где показано, каким образом состояние мембранных каналов кардиоцитов (и связанные с ними макропараметры возбудимой среды) обуславливает "собственное" поведение ревербератора. Связь между эволюцией автоволновых вихрей и соответствующей ЭКГ неоднократно исследовалась [54, 62, 63, 64] , хотя и без достаточно детального анализа характеристик ЭКГ. Поэтому можно надеяться, что, например, различные типы эволюции ревербератора, а стало быть, и соответствующие им молекулярно-клеточные механизмы, могут быть различимы с помощью специальной процедуры анализа ЭКГ. Первые шаги в развитии этой концепции были предприняты в работе [65], и были развиты в работах [44, 48, 66]. В дальнейшем планируем продолжить исследования в этом направлении, которое представляется перспективным.

5. Полезность нового биофизического языка

Чем полезен новый язык? Прежде всего, это удобный язык для универсального описания явлений любой природы. Примеры такого описания были приведены в этой главе ранее. Однако, думаем, что биофизический язык окажется полезным и найдет свое применение в самых разных науках, в том числе и в таких "чисто гуманитарных", как психология и социология. Например, известно, что во время общения между людьми эмоциональное состояние передается от одного собеседника к другому, а значительные эмоциональные потрясения способны у отдельных людей вызвать устойчивые эмоциональные отклонения, которыми эти люди затем могут «заразить» окружающих, вызвав таким образом в социальной среде различные социальные волнения. Свидетелями таких социальных волнений стали в 1990-х годах жители бывшего СССР: в то время вернувшиеся участники «ограниченного контингента советских войск в Афганистане», потрясенные пережитыми военными событиями, невольно заразили своим эмоциональным состоянием значительную часть населения родной страны, в результате инициировав таким образом целый каскад драматических событий. Цепочка событий, произошедших на территории бывшего СССР в период от брежневской стабильности

(состояние покоя) до наметившейся к концу первого десятилетия 21-го века новой стабильности, очень похожа на типичный автоволновой процесс возбуждения в многокомпонентной среде. Думаем, что новые исследователи 21-го века, нацелившиеся на изучение истории распада СССР, найдут биофизический язык весьма полезным для описания результатов своего исследования. Подобные попытки описания социальных процессов предпринимаются в рамках социальной биофизики, и уже дали весьма интересные и неожиданные результаты. Но вернемся к сердцу...

Как гласит народная мудрость, правильно поставленный вопрос содержит в себе 90% ответа. А Айзек Азимов в одном из своих произведений утверждал, что решение любой проблемы состоит всего лишь в переводе с языка задач на язык решений, т.е. является по существу простым лингвистическим упражнением. Ранее в тех или иных разделах данной главы мы уже приводили примеры того, как биофизический язык прежние задачи, казавшиеся неразрешимыми, позволял переформулировать в таком виде, который делал решения этих задач практически очевидными: 1) наглядное объяснение того, что блокаторы натриевых каналов вредны, а мономорфные желудочковые тахикардии могут быть вовсе и не столь уж безопасными, а скорее соответствовать предлетальному состоянию; 2) демонстрация того, подавление аритмий возможно не только при помощи мощного разряда дефибриллятора, но и при помощи очень маломощных стимуляций, организованных в пространстве и времени определенным образом; 3) объяснение того, что между фибрилляцией желудочков и рециркуляторной желудочковой тахикардией существенного различия нет; и другие. К слову, исследования, направленные на поиск средств дефибрилляции в рамках теории детерминированного хаоса открывает, возможно, путь и к пониманию роли интрамуральных нервных сплетений, обильно присутствующих в миокарде. Возможно, что именно они в здоровом сердце как раз и осуществляют такую синхронизирующую стимуляцию миокарда, направленную на подавление возможности возникновения хаотических вихрей возбуждения, а в том случае, когда функция интрамуральной нервной системы сердца ослаблена, возникают как раз те самые жизнеопасные желудочковые тахикардии. Думаем, исследования ближайшего времени позволят проверить эту гипотезу.

Хотим привести еще пару примеров того, как использование фундаментальных биофизических законов привело к существенному углублению понимания хорошо известных явлений, для адекватного описания которых физиологического языка оказалось недостаточно.

Одним из наиболее популярных и интригующих параметров обработки ЭКГ, привлекающих к себе внимание кардиологов в последние два десятилетия, является дисперсия QT-интервала, а предположение о перспективности изучения пространственной вариабельности QT-интервала для поиска новых надежных предикторов возможного возникновения опасных желудочковых аритмий, нашло свое более или менее убедительное подтверждение в многочисленных публикациях (см. ссылки подробнее в [67]). "Здравый смысл", основанный на физиологических представлениях, достаточно убедительно указывал на прогностическую значимость феномена "дисперсии QT-интервала": нестабильность электрофизиологических процессов активации и восстановления миокарда должна непременно отражаться на поверхности торса в виде нестабильности паттернов реполяризационной части кардиоцикла. Однако аккуратное, с позиций биофизики, исследование возможных механизмов "дисперсии QT-интервала" привело к выводам, что длительности QT-интервала одинаковы в любых электрокардиографических отведениях, а феномен "дисперсии QT-интервала" является лишь ошибкой определения конца зубца T [67]. Рассмотрение вопросов генеза QT-интервала и измерения его параметров показало, что необходимо развитие методов и разработка новых алгоритмов автоматического распознавания и измерения границ интервалов кардиоцикла, особенно конца зубца T. В свете проблем диагностики и предсказания возможного возникновения опасных нарушений сердечной деятельности,

эти задачи требуют введения стандартов на измерительные алгоритмы, разработки рекомендаций к качеству исходных сигналов и методам их обработки, а также проведения подробных исследований информативности параметров реполяризационной части кардиоцикла с помощью биофизических моделей генеза ЭКГ [67].

Другая биофизическая работа [68] выявила, почему лекарственные препараты, которые демонстрируют выраженные антиаритмические свойства при действии на одиночные кардиомиоциты, увеличивают в 2-3 раза частоту внезапной аритмической смерти в сравнении с нелеченными пациентами. На первый взгляд, действительно кажется парадоксальным то, что одно и тоже свойство лекарственного препарата имеет антиаритмический эффект на изолированною клетку и проаритмический эффект на многоклеточный препарат (целое сердце). В ходе имитационных компьютерных экспериментов удалось обнаружить, что блокаторы натриевых каналов способны значительно увеличить так называемый уязвимый период, что происходит как по причине уменьшения скорости проведения волны возбуждения, так и по причине уменьшения градиента возбудимости.

6. Базовые механизмы адаптации и их нарушения

Ранее в этой главе мы попытались показать, насколько значительно расширились возможности исследователей в интерпретации тех или иных феноменов сердечной деятельности при помощи биофизического языка, явившегося существенным обобщением опыта двухвекового исследования сердца. Однако не менее полезным для кардиологии обобщением явился язык кибернетический, основы которого заложил Норберт Винер в своем классическом труде [69]. В данном разделе главы о базовых механизмах аритмий сердца мы постараемся вкратце изложить кибернетические фундаментальные представления о сердечной деятельности и ее нарушениях (в основу данного раздела положена работа В.Ф. Федорова [70]).

Если на заре кибернетики как науки об управлении ее применимость в биологических науках только декларировалась, то уже к концу 20-го столетия, пожалуй, невозможно было назвать область биологии или медицины, в которой не были бы предприняты попытки создать модели регулирования тех или иных биологических процессов на основе общекибернетических закономерностей. Как правило, регулирование сердечного ритма моделируется не изолированно, а в качестве составляющей регуляторных цепей в более общих моделях сердечно-сосудистой системы. Например, Б.И. Ткаченко и В.А. Левтов, авторы коллективной монографии по физиологии кровообращения [3], описывают это следующим образом: «Построение регуляторных схем, т.е. характерных для традиционной физиологии описательных моделей регуляции, непременно основывается на соображениях о *цели* функционирования данного механизма. На этой базе анализируются соотношения всех факторов, причастных к осуществлению рассматриваемого механизма, причем в биологических источниках принято употреблять выражение на "цель", а "физиологическое значение (роль)" данной системы и ее регуляции. Важнейшим назначением функционирования кровообращения (и внешнего дыхания, и системы крови), т.е. важнейшей физиологической ролью (значением) кровообращения, является своевременная доставка кислорода, питательных и других веществ и жидкости всем клеткам тела, вынос накапливаемых метаболитов и тепла из тканей, и этим — поддержание состава внутренней среды, окружающей клетки, необходимого для осуществления метаболизма и функции. К управлению кровообращением относятся все изменения в сердечно-сосудистой системе, которые направлены на предотвращение или уменьшение угрожающих или возникающих несоответствий состава внутренней среды и метаболизма клеток. Рассмотрение отдельных механизмов управления кровообращением выявляет, что управление обеспечивает также достижение *дополнительной цели* — поддержание функционирования самого

кровообращения и экономизация резерва кровотока (Хаютин, 1964, чем, в частности, обосновывается отнесение всего сердечнососудистого аппарата к категории отдельной функциональной системы организма)». И далее: «Кроме решения задач регулирования, автоматическое управление охватывает механизмы самонастройки (адаптации) систем управления в соответствии с изменением параметров объекта или внешних воздействий, автоматического выбора наилучших режимов и др. В силу этого более широкий термин "управление" является более адекватным для описания функционирования живых систем». При этом следует учесть, что для человека свойственна весьма сложная психическая деятельность, и по этому поводу еще П.К. Анохин в своей «Теории функциональных систем» отмечал значительное влияние мотивации и памяти на результат афферентного синтеза, т.е. не физических, а чисто информационных по своей природе стимулов. Таким образом, синусовый ритм сердца человека отображает работу многих систем организма как в норме, так и при патологических состояниях, и поэтому правомочно предположение о возможности использования его параметров для построения количественной меры качества индивидуального здоровья.

Однако тут нельзя не сказать о том, что на сегодняшний день в теоретической медицине сложилась парадоксальная ситуация: любое заболевание (кроме самых экзотических) досконально описано, расклассифицировано постадийно и легко шкалируется по тяжести, а в то же время шкалирование (количественная оценка качества) здоровья отсутствует, хотя на бытовом уровне широко применяются понятия, сравнивающие людей по здоровью. Однако широко распространенное бытовое понятие здоровья индивида не выдерживает серьезной критики, т.к. в большинстве случаев это состояние связано с конкретным очень узким набором внешних факторов, при изменении которых (даже незначительном) появляются и жалобы, и объективные признаки патологических процессов.

В «Концепции создания системы мониторинга здоровья населения России» [71], разработанной на кафедре медицинской и биологической кибернетики РГМУ им. Н.И. Пирогова под руководством доктора медицинских наук, профессора С.А. Гаспаряна, здоровье рассматривается с позиции «способности системы реализовывать цели через адекватное поведение». Анализ конечных целей многообразных форм поведения сводится к самовоспроизводству и самосохранению (причем в природе противонаправленность этих целей, как правило, решается в пользу первой). Поэтому далее в этой связи выдвигается «концепция оценки здоровья индивидуума и общественного здоровья (популяции) на основе способности этих живых систем к саморазвитию и самосохранению, к воспроизводству потомства и воспроизводству средств реализации целей и форм поведения». В этой же парадигме адекватные формы поведения живых систем группируются следующим образом:

— *самоорганизация*, понимаемая как способность системы к реализации процесса динамического структурно-функционального саморазвития с дифференциацией некоторых совокупностей элементов по какой-то функции;

— *адаптивность*, т.е. способность системы приспосабливаться к меняющимся условиям внешней среды, сохранив при этом свои свойства и функции;

— *активное преобразование* внешней среды (т.е. ареала обитания) как форма приспособления, последствием которой для социальной системы должно стать создание гармонии ноосферы (по В.И. Вернадскому).

В этом построении легко можно увидеть, что и самоорганизация, и активное преобразование ареала обитания основывается на приспособительных (адаптационных) свойствах, характерных для всего живого.

В приспособительных реакциях биологической системы (организма) полезно различать способность к процессу, сам процесс и его результат. Поэтому применительно к индивидуальным приспособительным реакциям человека, с нашей точки зрения, можно сформулировать такие определения. *Адаптация* — процесс приспособительных

изменений организма и личности человека под воздействием совокупности условий среды обитания, который обеспечивает приближение к оптимальным величинам эффективности и надежности осуществления адекватных форм поведения человека. *Адаптированность* — мера текущего результата адаптации. *Адаптивность* же является мерой, отражающей способность к изменению адаптированности в единицу времени.

Практический опыт показывает, что высокая адаптированность к конкретным условиям (т.е. высокая специализация) ведет к утрате адаптивности (универсальности) и наоборот. Следовательно, обе крайности снижают надежность функционирования организма. Опираясь на эти положения, можно дать следующее определение индивидуальному здоровью человека.

Индивидуальное здоровье — это мера, выражающая соотношение адаптированности и адаптивности индивида. При этом оптимальное состояние здоровья — это наличие удовлетворительной адаптированности к данным конкретным условиям существования при сохранении достаточной адаптивности (адаптационной готовности к перемене условий).

Следовательно, и качество отклонений сердечной деятельности от его нормальной деятельности нужно оценивать с позиций оценки отклонения состояния человека от оптимального состояния здоровья. Каким образом это следовало бы делать?

У практически здорового человека с сохраненными в той или иной степени адаптационными механизмами сам процесс адаптации к функционированию в условиях допустимых физических или психических нагрузок происходит в виде квазилинейного нарастания соответствующей функции при нарастании нагрузки. Линейная зависимость в координатах «нагрузка-реакция» нарушается только в областях неощутимых (допороговых) или экстремальных нагрузок (исчерпание резерва адаптации). Суммарная кривая «нагрузка-реакция» представляет собой S-образную зависимость (логисту). На такой кривой можно выделить пять участков (**рис. 9**). Очевидно, что при описании отдельных систем или органов организма человека характер нагрузки и параметры реагирования могут изменяться. Возможны специфические нагрузки, влияющие на отдельные параметры организма (например, влияние освещенности на диаметр зрачка), или универсальные, в ответ на которые изменяются параметры всех или большинства органов и систем (как, например, при гипоксии). Параметры реакции не обязательно должны быть первичными (измеряемыми непосредственно). В качестве таковых в некоторых случаях могут использоваться результаты математической обработки временных рядов отдельных первичных параметров или даже различные математические комбинации нескольких первичных параметров, характеризующих определенную функцию организма. Основное требование при выборе параметров — параметр, отображающий реакцию, должен при росте нагрузки изменяться логистически и соответствовать изменению физиологической функции.

Очевидно, что различные органы и системы организма не обязательно находятся в одинаковом функциональном состоянии. Так при патологии одних органов или систем возможно не только функциональное, но и структурное изменение других органов, компенсирующих сниженную функцию. Поэтому для описания организма по предложенному методу, требуется разработка системы тестов, оценивающих реагирование отдельных органов и систем на характерную для них нагрузку. Сравнение крутизны и уровня насыщения кривой конкретного человека в конкретной плоскости, описывающей реагирование отдельного органа или системы на адекватную нагрузку, со популяционными параметрами соответствующей половозрастной группы практически здоровых лиц позволит получать составляющие количественной оценки качества здоровья. Набор плоскостей реагирования со своими параметрами (A, B, C, D) позволит построить систему количественной оценки качества индивидуального здоровья. Отслеживая динамику изменения координат кривых на всех плоскостях одновременно, можно оценивать уровень общего здоровья человека.

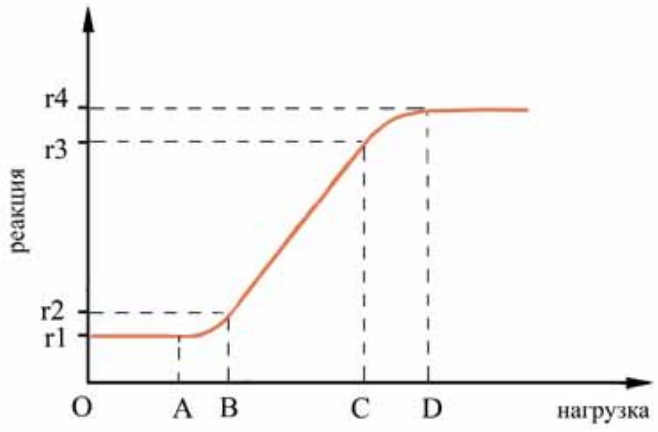

Рис. 9. Типовая кривая реагирования на нагрузку для различных реагирующих систем (по В.Ф. Федорову [##38]). На кривой можно выделить пять участков: **OA** — зона ареактивности, когда нагрузка настолько мала, что реагирование нецелесообразно; **AB** — начальный нелинейный участок реагирования, когда с ростом нагрузки удельная реакция прирастает (может быть аппроксимирован степенной или экспоненциальной функциями); **BC** — зона линейного регулирования, когда прирост реакции пропорционален приросту нагрузки; **CD** — конечный нелинейный участок, когда реагирующая система приближается к исчерпанию ресурсов адаптации; участок правее **D** — уровень исчерпания ресурсов реагирования.

Обследование следует проводить в виде трехфазного теста, включающего последовательные фазы исходного покоя, индивидуально дозируемой нагрузки и восстановления. Это обусловлено следующими обстоятельствами.

Исследуя сложную систему (а организм человека многие исследователи относят к сверхсложным системам), о внутреннем устройстве которой известно далеко не всё, что требуется для предсказания ее поведения в различных условиях, в кибернетике принято применять подход «черного ящика» или «серого ящика» (**рис. 10**). И тот, и другой подход предусматривает воздействие на изучаемый объект известными контролируемыми факторами (вектором входных параметров) и регистрацию вектора выходных параметров. Изменяя количественно уровни параметров входного вектора или состав этих параметров, наблюдают изменения выходного вектора с целью восстановления функций преобразования, присущих изучаемому объекту. В общем случае можно записать выражение $Y = F(X, Z)$, т.е. выходные параметры являются функцией от входных (контролируемых) воздействий и комплекса неконтролируемых влияний. В нашем конкретном случае врач или исследователь имеет некоторые представления о виде функции (точнее, имеет набор моделей, приближенно ее описывающих), т.е. наш ящик не «черный», а «серый». Однако, даже, если нам хорошо известен вид функции F, но мы ничего не знаем о векторе Z, вероятность правильного прогноза поведения системы при изменении вектора X мала. Поскольку при изучении сердечно-сосудистой системы задача детального описания вектора Z в принципе неразрешима (т.к., например, эмоционально значимые размышления пациента оказывают значительное влияние как на ритм сердца, так и на артериальное давление, но не поддаются внешнему контролю), в значительной мере разрешить проблему может только приближение условий регистрации сердечной деятельности к ситуации, описываемой неравенством $X >> Z$. Для этого можно либо часть факторов перевести из Z в X (если это возможно), либо поднять уровень параметров вектора X до величины, когда управляющие системы изучаемого объекта будут вынуждены пренебречь влиянием Z по соображениям самосохранения.

Таким образом, тестирование любой сложной системы, о которой нет исчерпывающей информации, должно проводиться под воздействием контролируемых факторов (нагрузки), суммарный эффект которых гораздо выше, чем от неучтенных воздействий. Методически из этого следует, что исследование сердечной деятельности должно проводиться всегда при наличие в процессе исследования фазы нагрузки, интенсивность которой физиологически значима для организма обследуемого индивида. Однако сердечно-сосудистая система, как и организм в целом, функционирует в соответствии с некоторыми законами в «фоновом режиме», вне всяких тестовых воздействий, и информация об уровне функционирования в покое (на допороговых нагрузках) необходима для построения зависимостей типа «нагрузка-реакция».

При отмене любых значимых нагрузок система не может мгновенно перейти в исходное состояние вследствие своих инерционных свойств, связанных, в первую очередь, с изменением концентраций различных веществ (как управляющих, так и метаболитов) в процессе реагирования на нагрузку. Их диффузия, перенос и метаболизм до приведения к исходным концентрациям требует некоторого времени и энергетических затрат. Этот восстановительный процесс несет не меньшую информацию о системе, чем собственно реагирование на нагрузку.

Одной из наиболее удобных для оценки реагирования системы на нагрузку является модель с линейным увеличением до заданного уровня и последующим линейным спадом уровня нагрузки до нуля (например, при велоэргометрии). Получаемые при этом кривые напоминают петли гистерезиса из описаний перемагничивания ферромагнетиков с высокой коэрцитивностью. При проведении тестирования с ростом нагрузки до

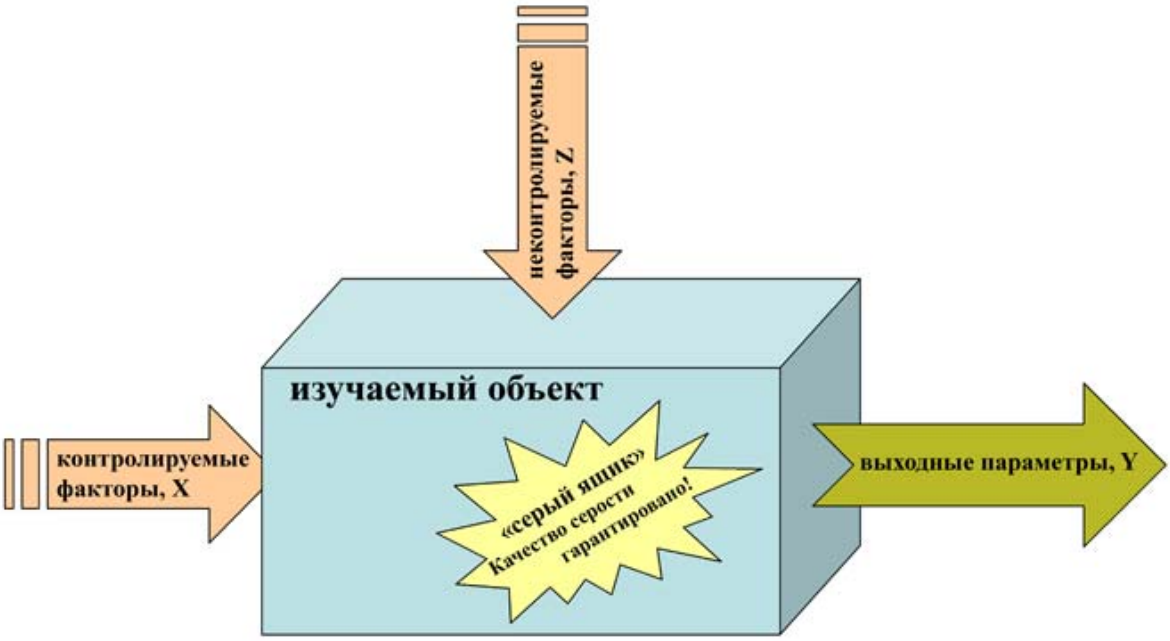

Рис. 10. Общая схема двух подходов (черного и серого ящиков): X — вектор входных воздействий; Y — вектор выходных измеряемых параметров; Z — вектор неконтролируемых влияний (по В.Ф. Федорову [##38]).

субмаксимального уровня кривые имеют вид, представленный на **рис. 11**. Ширина петли гистерезиса в данном случае отражает адаптивность реагирующей системы.

В этом разделе вкратце описаны базовые механизмы регуляции сердечной деятельности, а также методы оценки их целостности в тех случаях, когда в значительной мере сохранена пространственно-временная организация сердечной деятельности. Рекомендованные методы помогут в этом случае более эффективно выявлять лиц с ослабленными адаптационными возможностями поддержания нормальной сердечной деятельности. Ведь в известной шутке: «Людей здоровых не бывает, бывают только недообследованные», — таится большая доля истины.

Отметим, что при оценке серьезных нарушений ритма сердца, связанных с изменением местоположения источника волн возбуждения дело обстоит еще сложнее. Рассмотрение сердца с новых позиций биофизики и кибернетики заставляет заново задаться вопросом, **в каких же всё-таки случаях изменение положения источника волн возбуждения следует рассматривать как срыв адаптационных механизмов (т.е. как болезнь), а в каких случаях такого рода аритмии все же следует рассматривать как проявление адаптационных механизмов. В случае болезни другим открытым вопросом остается точная локализация срыва адаптации: в самом ли миокарде или же в одном из многочисленных контуров управления сердечной деятельностью.**

7. Аритмическая деятельность сердца.

Как уже упоминалось в начале главы под термином "аритмия сердца" традиционно принято понимать нарушение электрической активности сердца и проводимости импульсов, а нарушение других его функций (например, сократительной) в понятие сердечных аритмий не укладывается. Такое традиционное понимание аритмии сердца базируется на опять же таки традиционных представлениях о причино-следственных связях процессов, обеспечивающих сердечную деятельность. А именно, традиционно принято считать, что процесс возбуждения мембран кардиомиоцитов вызывает сокращение этих клеток, что в свою очередь приводит к выталкиванию крови из полостей сердца. Казалось бы, все тут просто, логично и понятно, но... Недавние исследования [14] показали, что и в этом случае природа оказалась "хитрее" человеческой логики. Современные экспериментальные данные свидетельствуют о существовании обратной связи, говоря языком кибернетики, между сократительной функцией сердца и процессом его возбуждения, о существенном влиянии механических условий сокращения сердечной мышцы на процесс ее возбуждения. В отличие от достаточно хорошо изученной природы сопряжения возбуждения с сокращением молекулярно-клеточные механизмы механоэлектрической обратной связи и ее физиологическая и патофизиологическая роль до сих пор окончательно не поняты. В результате этих исследований было установлено, что центральным звеном механоэлектрической связи является механозависимая кооперативная модуляция кинетики связывания-распада комплекса ионов Ca^{2+} и регуляторного белка тропонина-С. Это изменение кинетики кальция приводит к кальций-зависимой модуляции Na^{+}-Ca^{2+} обменного тока, что является триггером для механовызванного изменения генерации ПД, т.е. вызывает небольшие изменения трансмембранного потенциала, которые, в свою очередь, приводят к изменению потенциал-зависимых токов (калиевых, натриевых, кальциевых), существенно модулирующему итоговое изменение потенциала. Авторы этого исследования считают, что эта механоэлектрическая связь является физиологически значимой для регуляции функции нормального миокарда: она обеспечивает согласованные изменения ПД и кинетики внутриклеточного кальция в зависимости от механических условий и является дополнительным фактором адаптации сердечной мышцы к изменению внешних механических условий сокращения. Однако, как указывают эти же авторы, хорошо

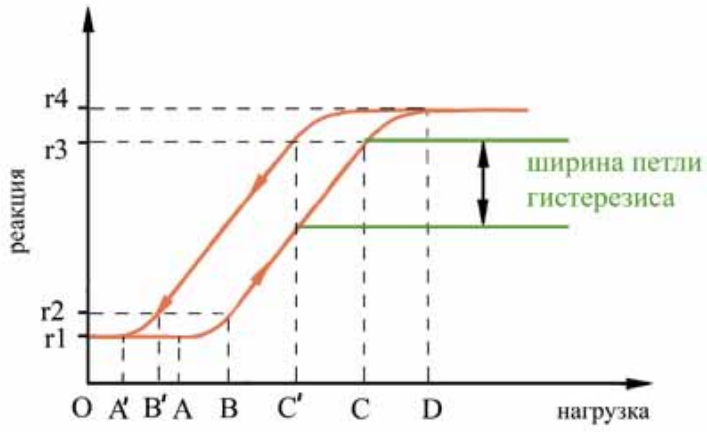

Рис. 11. Кривые реагирования при линейном нарастании и последующем линейном спаде нагрузки в процессе тестирования (по В.Ф. Федорову [##38]). Обозначения такие же, как на рис. 9. Стрелками показано направление процесса. В качестве "ширины петли гистерезиса" принимается проекция на ось реакций расстояния между линейными участками кривых нагрузки (восходящая часть петли) и восстановления (ее нисходящая часть).

известно, что механические воздействия могут приводить к аритмогенным последствиям, и, в частности, резкое укорочение или резкое растяжение сердечной мышцы при определенных условиях могут вызывать внеочередные ПД.

Более того, исследования этих же авторов влияния неоднородности миокарда на эффективность его механической функции привело также к весьма неожиданным выводам. Оказалось, что «неоднородность миокарда вместе с "правильной" последовательностью его активации (от более медленных элементов к более быстрым) является необходимым атрибутом нормальной миокардиальной системы, обеспечивающим согласованную локальную активность элементов и оптимизацию глобальной функции системы в целом» [14]. В патологии же тонкая координация индивидуальных характеристик кардиомиоцитов и последовательность их активации может нарушаться, так что миокардиальная система становится плохо организованной, и ее функция ухудшается. Например, в зрелом миокарде наблюдали участки с мозаичными включениями гипоксических, гипертрофированных и нормальных кардиомиоцитов, так что функциональные свойства клеток в такой системе (в частности, электромеханические характеристики) оказывались распределенными случайным образом по отношению к последовательности их возбуждения. В результате, в такой системе сила сокращений резко падала, а аритмогенная дисперсия реполяризации возрастала. Было показано, что нарушение тонкой последовательности активации миокарда может приводить к резкому ухудшению его сократительной функции, и этот факт позволяет объяснить, почему в клинике использование искусственных систем ритмовождения зачастую не улучшает качества жизни пациентов. Дальнейшие исследования показали, что механические условия весьма многообразно проявляют себя в качестве аритмогенного фактора при ослаблении Na^+-K^+-насоса. А именно, на возникновение экстрасистол влияют: длины кардиомиоцитов в ходе цикла сокращение-расслабление, величина постнагрузок, а также механическое взаимодействие кардиомиоцитов, различающихся степенью ингибирования Na^+-K^+-насоса и/или стимулируемых в различной последовательности.

Таким образом, данное комплексное и разноплановое исследование убедительно показало, что **аритмии сердца могут быть связаны не только с нарушением электрической активности сердца, но также и с нарушением его сократительной функции, и что важнейшей причиной аритмий является нарушение синхронного взаимодействия между процессами электрическими и механическими в миокарде**. Аритмия сердца – это вовсе не только нарушение его электрической активности, но именно нарушение его деятельности в целом. Если нарушения электрической активности оказываются удачно скомпенсированными механическими свойствами многоклеточной системы миокарда, то сердце продолжает эффективно осуществлять насосную функцию. И наоборот, даже при "нормальной" последовательности распространения в сердце процесса его электрического (автоволнового) возбуждения могут возникать весьма серьезные нарушения насосной (системной!) функции сердца, возникающие при нарушении тонкой организации механических свойств многоклеточной системы. Следует полагать, что эти новейшие результаты помогут наконец-таки начать эффективно лечить сердечные аритмии путем восстановления тонкой организации такой сложной системы, какой является сердце.

Говоря об основополагающих механизмах аритмий сердца, невозможно умолчать о базовых общебиологических механизмах. Когда мы говорим о сердечной деятельности, а не просто о работе сердца, то сразу же подразумеваем в этом контексте, что у сердечной деятельности, как и у любой деятельности вообще, есть некоторая своя целевая функция. Эволюционный закон гласит, что в ходе естественного отбора в геноме оставались такие качестве, которые обеспечивали прежде всего выживание данного биологического вида в целом, и во вторую очередь обеспечивали выживание индивидуума. Стало быть, среди тех особей, что прошли длительный путь эволюции, остались те, у кого сердечная деятельность нацелена именно на выживание целого организма и выживание вида.

Именно таким образом работа сердца сопряжена с работой остальных органов целого здорового организма, образуя при этом целостную функциональную систему, которая и обеспечивает целенаправленную сердечную деятельность.

Стало быть, когда мы наблюдаем какие-либо отклонения в поведении сердца от того его поведения, которое принято обозначать словами «нормальный синусовый ритм», то эти отклонения могут быть либо в одних случаях реакциями адаптации, либо в других случаях реакциями срыва адаптации. Следовательно, вовсе не любое отклонение от нормального ритма сердца следует воспринимать как патологическое нарушение. Наиболее очевидным и известным примером «нормальной» аритмии сердца является свойственная всем людям синусовая тахикардия при физической, умственной или эмоциональной нагрузке. Однако вполне вероятно, что и среди тех аритмий сердца, которые все еще остаются одновременно хорошо известными и малоизученными, при более тщательном исследовании будут обнаружены и такие, которые вовсе не являются патологическими и которые следует рассматривать как реакции нормальной адаптации сердечной деятельности. Например, выделенная в настоящее время в отдельный тип желудочковых тахикардий рециркуляторная аритмия предсердно-желудочкового узла. В какой мере ее следует рассматривать как сердечную патологию? Ведь она обусловлена тем, что в предсердно-желудочковом узле практически у всех людей скорость проведения возбуждения различна по верхним и нижним его путям. Тот же самый основополагающий эволюционный закон заставляет задуматься, случайно ли в ходе естественного отбора была закреплена такая особенность строения атриовентрикулярного узла. Вполне возможно, что у наших недавних предков такая узловая тахикардия была резервным механизмом увеличения сердечного ритма при больших физических нагрузках, когда требовался ритм сокращения сердца еще больший, чем тот максимальный ритм, который способны обеспечивать пеймейкеры синусового узла. Если такая гипотеза подтвердится, то узловую желудочковую тахикардию следует рассматривать уже не как патологию самого предсердно-желудочкового узла, а как результат снижения контроля со стороны функциональной системы, регулирующей сердечную деятельность.

Данным примером, иллюстрирующим важность понимания базовых механизмов как нормальной так и аритмической сердечной деятельности, мы и завершим рассмотрение данной темы.

Единственно, в качестве последнего замечания, еще хочется сказать, что в ближайшее время мы, очевидно, станем свидетелями нового, еще более мощного обобщения, в результате которого возникнет язык, универсальным образом описывающий весь тот багаж знаний, который накопили и физиология, и кибернетика, и биофизика. Стартовавший в начале 21-го века международный проект Физиом [10] нацелен именно на решение таких задач. И можно с уверенностью полагать, что многие из читателей этой книги, наверняка, сами станут активными разработчиками этого нового языка — языка новой науки, какой-нибудь «биокиберфизики».

Литература

1. Аритмии сердца. В 3 томах. Пер. с англ. Под ред. В. Дж. Мандела. М.: Медицина 1996.

2. Физиология человека, в 3-х томах, изд. 2-е, дополненное и переработанное. Под ред. Шмидта Р. и Тевса Г., перевод с англ. под ред. Костюка П.Г. М.: Мир, 1996.

3. Физиология кровообращения. Регуляция кровообращения. Под. ред. Б.И. Ткаченко. Л.: Наука, 1986.

4. Hodgkin A.L., Huxley A.F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.* 1952; 117: 500-544.

5. Wiener N., Rosenblueth A. The mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network of connected excitable elements, specifically in cardiac muscle. *Arch. Inst. Cardiologia de Mexico* 1946; 16: 205-265. Русский перевод: Винер Н., Розенблют А.,

Проведение импульсов в сердечной мышце. Математическая формулировка проблемы проведения импульсов в сети связанных возбудимых элементов, в частности, в сердечной мышце. *Кибернетический сборник* 1961; 3.М.:ИЛ.3-56.

6. Noble D. A modification of the Hodgkin-Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pacemaker potentials. *J. Physiol.* 1962; 160: 317-352.

7. Beeler G.W., Reuter H. Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres. *J. Physiol. (London)* 1977; 268(1): 177-210.

8. Lue C.H., Rudy Y. A model of the ventricular cardiac action potential: Depolarization, repolarization, and their interaction. *Circ. Res.* 1991; 68(6): 1501-1526.

9. Noble D. Modelling the heart: insights, failures and progress. *BioEssays* 2002; 24: 1155-1163.

10. Crampin E.J., Halstead M., Hunter P., Nielsen P., Noble D., Smith N., Tawhai M. Computational physiology and the physiome project. *Exp. Physiol*. 2003; 89(1): 1-26.

11. Ефимов И.Р., Самбелашвили А.Т., Никольский В.Н. Прогресс в изучении механизмов электрической стимуляции (Часть 1). Вестник аритмологии 2002; 26: 91-96.

12. Ефимов И.Р., Ченг Ю., Самбелашвили А.Т., Никольский В.Н. Прогресс в изучении механизмов электрической стимуляции (Часть 2). Вестник аритмологии 2002; 28: 79-83.

13. Ефимов И.Р., Ченг Ю., Самбелашвили А.Т., Никольский В.Н. Прогресс в изучении механизмов электрической стимуляции (Часть 3). Вестник аритмологии 2002; 29: 75-80.

14. Кацнельсон Л.Б., Соловьева О.Э., Сульман Т.Б., Коновалов П.В., Мархасин В.С. Моделирование механоэлектрического сопряжения в кардиоцитах в норме и при патологии. *Биофизика* 2006; 51(6): 1044-1054.

15. Solovyova O.E. Markhasin V.S., Solovyova O., Katsnelson L.B., Protsenko Y., Kohl P., Noble D. Mechano-electric interactions in heterogeneous myocardium: development of fundamental experimental and theoretical models. *Prog Biophys Mol Biol*. 2003; 82(1-3): 207-220.

16. Зельдович Я.Б., Баренблатт Г.И., Либрович В.Б., Махвиладзе Г.М. Математическая теория горения и взрыва. М.: Наука, 1980.

17. Zaikin A.N., Zhabotinsky A.M. Concentration wave propagation in two-dimensional liquid-phase self-oscillating system. *Nature* 1970; 225: 535-537.

18. Alcantara F., Monk M. Signal propagation during aggregation in the slime mould Dictyostelium discoideum. *J. Gen. Microbiol.* 1974; 321-334.

19. Madore B.F., Freedman W.L. Self-organizing structures. *Am. Sci.* 1987; 252-259.

20. Михайлов А.П. Модель коррумпированных властных иерархий.

21. Пригожин И. От существующего к возникающему: Время и сложность в физических науках. Пер. с англ. / Под ред., с предисл. и послесл. Ю.Л. Климентовича. М.: Едиториал УРСС, 2002.

22. Лоскутов А.Ю., Михайлов А.С. Введение в синергетику. М.: Наука, 1990.

23. Автоволновые процессы в системах с диффузией. Сборник научных трудов. Горький: Институт прикладной физики АН СССР 1981.

24. Елькин. Автоволновые процессы. *Математическая биология и биоинформатика*. 2006; 1(1): 27-40.

25. Кринский В.И., Кокоз Ю.М. Анализ уравнений возбудимых мембран III. Мембрана волокна Пуркинье. Сведение уравнения Нобла к системе второго порядка. Анализ аномалии нуль-изоклин. *Биофизика*. 1973; 18(6): 1067-1073.

26. Gray R.A., Jalife J. Spiral wave and the heart. *Int. J. Bifurcation and Chaos.* 415-435.

27. Gorelova N.A., Bures J. Spiral waves of spreading depression in the isolated chicken retina. *J. Neurobiol*. 1983; 353-363.

28. Атауллаханов Ф.И., Зарницына В.И., Кондратович А.Ю., Лобанова Е.С., Сарбаш В.И. Особый класс автоволн - автоволны с остановкой - определяет пространственную динамику свертывания крови. *УФН* 2002; 172(6): 671-690.

29. Атауллаханов Ф.И., Лобанова Е.С., Морозова О.Л., Шноль Э.Э., Ермакова Е.А., Бутылин А.А., Заикин А.Н. Сложные режимы распространения возбуждения и самоорганизации в модели свертывания крови. *УФН* 2007; 177(1): 87-104.

30. Елькин Ю.Е., Москаленко А.В., Стармер Ч.Ф. Спонтанная остановка дрейфа спиральной волны в однородной возбудимой среде. *Математическая биология и биоинформатика* 2007; 2(1): 73-81.

31. Русаков А.В., Панфилов А.В., Медвинский А.Б., Однонаправленный блок проведения одиночной автоволны в узком проходе и возникновение двумерного вихря зависят от геометрии препятствия и от возбудимости среды. *Биофизика* 2003; 48(4): 722-726.

32. Fife P.C. Singular perturbation and wave front techniques in reaction-diffusion problems. SIAM-AMS Proceedings 1976; 23-50.

33. Mikhailov A.S., Krinsky V.I. Rotating spiral waves in excitable media: the analytical results. *Physica D* 1983; 9: 346-371.

34. Гренадер А.К. Антиаритмики — блокаторы ионных каналов. Механизмы действия и структура. Пущино: ОНТИ НЦБИ АН СССР, 1987.

35. Brugada P., Wellens H.J.J. The role of triggered activity in clinical ventricular arrhythmias. *Pace* 1984; 7: 260-271.

36. Allessie M.A., Bonke F.I.M. Schopman F.J.G. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ. Res.*, 1977; 41: 9.

37. Zaikin A.N., Kawczynski A.L. Spatial effects in active chemical systems. Model of leading center. *J. Non. Equilib. Thermodyn*. 1977; 2: 39.

38. Antzelevitch C., Jalife C., Moe G.K. Characteristics of reflection as a mechanism of reentrant arrhythmias and its relationship to parasystole. *Circulation*. 1981; 61: 182-191.

39. Lamanna V., Antzelevitch C., Moe G. Effect of lidocaine on conduction through depolarized canine false tendons and on a model of reflected reentry. *J. Pharm. Exp. Ther.* 1982; 221: 353-361.

40. Rozanski G., Jafile J., Moe G. Reflected reentry in nonhomogeneous ventricular muscle as a mechanism of cardiac arrhythmias. *Circulation* 1984; 69: 163-173.

41. Winfree A. Varieties of spiral wave behavior: An experimentalist's approach to the theory of excitable media. *Chaos* 1991; 1(3): 303-334.

42. Храмов Р.Н. Циркуляция импульса в возбудимой среде. Критический размер замкнутого контура. *Биофизика* 1978; 23(5): 871.

43. Efimov I.R., Krinsky V.I., Jalife J. Dynamics of rotating vortices in the Beeler-Reuter model of cardiac tissue. *Chaos, Solitons & Fractals* 1995; 5(3/4): 513-526.

44. Москаленко А.В., Елькин Ю.Е. Мономорфна ли мономорфная аритмия? *Биофизика* 2007; 52(2): 339–343.

45. Кукушкин Н.И., Медвинский А.Б. Желудочковые тахикардии: концепции и механизмы. *Вестник Аритмологии* 2004; (35): 49-55.

46. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х томах, 11-е изд. стер. М.:Медицина, 1988.

47. Перцов А.М., Панфилов А.В., Храмов Р.Н. Резкий рост рефрактерности при подавлении возбудимости в модели Фитц-Хью. Новый механизм действия антиаритмиков. *Биофизика*, 1981, 26.

48. Москаленко А.В. Нелинейный характер антиаритмических эффектов лидокаина. *Биофизика* 2008 (принята в печать).

49. Biktashev V.N., Holden A.V. Resonant drift of autowave vorteces in two dimensions and the effect of boundaries and inhomogeneities. *Chaos Solitons & Fractals* 1995; 575-622.

50. Keener J.P. The dynamics of 3-dimensional scroll waves in excitable media. *Physica*. D31: 269-276.

51. Biktashev V.N., Holden A.V., Zhang H. Tension of organizing filaments of scroll wases. *Phyl. Trans. Roy. Soc. London, ser A* 1994; 347: 611-630.

52. Biktasheva I.V., Biktashev V.N. Reponse function of spiral wave solutions of complex Ginzburg-Landau equation. *J. Nonlin. Math. Phys.* 2001; 8 Suppl.: 28-34.

53. Mathematical approach to cardiac arrhythmias. A special issue of Ann. N.Y. Acad. Sci. p.1-417.

54. Biktashev V.N., Holden A.V., Mironov S.F., Percov A.M., Zaitsev A.V. Three-dimensional organisation of re-entrant propagation during experimental ventricular fibrillation. *Chaos, Solitons & Fractals* 2002; 13(8): 1713-1733.

55. Перцов А.М., Фаст В.Г. Трехмерная циркуляция при пароксизмальных желудочковых тахикардиях: результаты электрофизиологического картирования. *Кардиология* 1987; (5): 75-79.

56. Кринский В.И. Фибрилляция в возбудимых средах. Проблемы кибернетики. М.: Наука, 1968.

57. Розенштраух Л.В. Механизмы аритмий сердца. В кн.: Руководство по кардиологии. Под ред. Е.И. Чазова. М.: Медицина, 1982, т.1. с. 350-362.

58. Кечкер М.И. Руководство по клинической электрокардиологии. М., 2000.

59. Biktashev V.N., Holden A.V. Design principles of a low voltage cardiac defibrillator based on the effect of feedback resonant drift. *J. Theor. Biol.* 1994. 101-112.

60. Biktashev V.N., Holden A.V. Re-entrant arrhythmias and their control in models of mammalian cardiac tissue. *Journal of Electrocardiology* 1999; 32 Suppl.: 76-83.

61. Лоскутов А.Ю. Нелинейная динамика и сердечная аритмия. *Прикладная нелинейная динамика* 1994; 2(3-4): 14-25.

62. Clayton R.H., Yu D.J., Small M., Biktashev V.N., Harrison R.G., Holden A.V. Linear and nonlinear characteristics of ECG signal produced by simulations of ventricular tachyarrhythmias. *Computer in Cardiology* 1999; 26: 479-482.

63. Bernus O., D Van Eyck, Verschelde H., Panfilov A.V. Transformation from ventricular fibrillation to ventricular tachycardia: A simulation study on the role of Ca^{2+}-chanel blockers in human ventricular tissue. *Physics in Medicine and Biology* 2002; 47: 4167-4179.

64. Gray R.A. Ventricular fibrillation and atrial fibrillation are two different beats. *Chaos* 1998; 8(1): 65-78.

65. Москаленко А.В., Русаков А.В. Использование отображений электрокардиограмм для анализа сердечной деятельности В: Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины, М 2004:124.

66. Moskalenko A.V., Elkin Yu. E. A new technique of ECG analysis and its application to evaluation of disorders during ventricular tachycardia. *Chaos, Solitons & Fractals* 2008; 36(1): 66–72. DOI link:10.1016/j.chaos.2006.06.009

67. Баум О.В., Попов Л.А., Волошин В.И., Муромцева Г.А. QT-дисперсия: модели и измерения. Вестник аритмологии 2000; (20): 6-17.

68. Frank C.F. How antiarrhythmic drugs increase the rate of sudden cardiac death. *International Journal of Bifurcation and Chaos* 2002; 12(9): 1953-1968.

69. Норберт В. Кибернетика, или управление и связь в живом и машине. М.: Советское радио, 1968.

70. Федоров В.Ф. Разработка основ методики дифференциальной хронокардиографии. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 2001.

71. Гаспарян С.А. и др. Концепция создания государственной системы мониторинга здоровья населения России. Утвержденная Министром здравоохранения РФ Т.Б.

Дмитриевой и Председателем комитета при Президенте РФ по политике информатизации А.С. Голубковым. М., 1996.