Математическая биология и биоинформатика
2018. Т. 13. № 1. С. 187–207. doi: 10.17537/2018.13.187

========== ОБЗОРЫ ==========

УДК 577.352

Нелинейные вогнутые спиральные автоволны в активных средах, переносящие энергию, их приложения в биологии и медицине

Мазуров М.Е.*

Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова

Аннотация. В статье сделан обзор работ, посвященных выпуклым спиральным автоволнам, которые довольно широко известны. В последнее время был открыт новый тип автоволн – вогнутые автоволны, они распространяются от периферии к центру области и способны переносить энергию. Доказано, что спиральные вогнутые автоволны могут существовать в специфических неоднородных активных средах. Их существование подтверждено вычислительными экспериментами. Установлено, что вогнутые автоволны широко распространены в природе. В статье приведен более подробный обзор биологических и медицинских приложений спиральных вогнутых автоволн, известно также, что их много в физике, химии, гидродинамике, метеорологии, космосе. Вогнутые спиральные автоволны, переносящие энергию, являются одним из существенных инструментов самоорганизации систем.

Ключевые слова: *выпуклые спиральные автоволны, вогнутые спиральные автоволны, активные среды, приложения вогнутых спиральных автоволн в биологии и медицине, фазовые автоволны в автоколебательных активных средах.*

ВВЕДЕНИЕ

Общие сведения об автоволнах в активных средах

Известны автоволны в активных средах различных видов: прямолинейные, спиральные выпуклые и вогнутые, круговые и другие. Установлено, что вогнутые спиральные автоволны, переносящие энергию, находят широкое применение в биологии, медицине, гидродинамике, физике, метеорологии, космологии. Они являются одним из существенных механизмов самоорганизации.

Автоволны в активных средах были открыты Б.П. Белоусовым [1]. Существует большое число работ по теоретическому исследованию спиральных выпуклых автоволн и автоволн с прямолинейными фронтами распространения [2–6]. Известен ряд приложений выпуклых спиральных автоволн. Перечислим приложения спиральных выпуклых автоволн в биологии и медицине.

1. Синоатриальный узел сердца – распределенная авктоколебательная система, генерирующая периодические релаксационные колебания. Единый ритм синоатриального узла создается в результате пространственного взаимодействия автоволновых процессов в этом образовании [7, 8].

2. Фибрилляция предсердий, включающая типы: трепетание предсердий, мерцательная аритмия предсердий. При трепетании предсердий реализуются

*mazurov37@mail.ru

кольцевые автоволны вокруг невозбудимых образований, при мерцательной аритмии в распределенной активной среде предсердий – выпуклые спиральные автоволны [9, 10].

3. Значительное число типов выпуклых спиральных автоволн было обнаружено и исследовано В.К. Ванагом [11, 12].

Общие свойства простейших спиральных автоволн

Автоволны, распространяющиеся прямолинейно, и выпуклые спиральные автоволны (ВСА) впервые экспериментально были открыты в реакции Белоусова–Жаботинского [1, 2]. Спиральные автоволны встречаются в природе повсеместно в физических, химических, биологических, гидромеханических, геологических системах. Спиральные волны в химически активной среде показаны на рисунке 1.

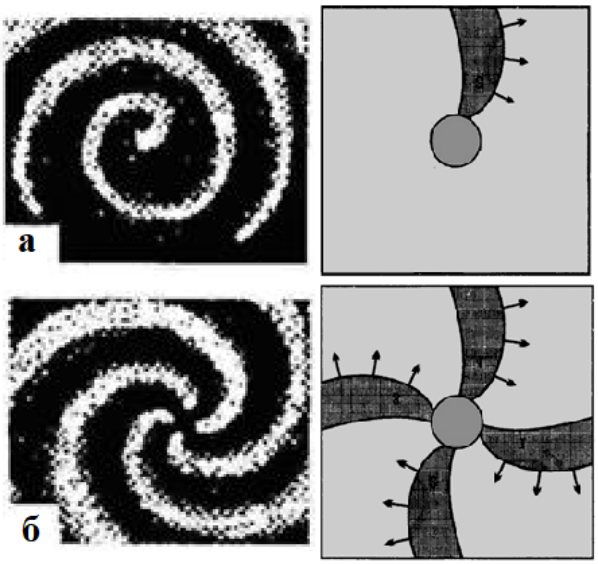

Рис. 1. Спиральные волны в химически активной среде со значениями топологических зарядов, равных 1 (а) и 4 (б) показаны на рисунках, расположенных слева. Справа показано схематическое движение фронта спиральной волны.

ВСА могут быть вложенными, коэффициент вложения может быть любым. Говорят, что топологический заряд такой ВСА равен коэффициенту вложения. Отличительной особенностью ВСА является её структура. Зарождение ВСА происходит в активной среде от невозбужденного ядра. Вокруг ядра движется кончик спиральной волны, порождающий ВСА. Ядром ВСА может быть отверстие (например, отверстие, образованное полой веной в предсердии), вокруг которого циркулирует волна возбуждения. В общем случае круговое ядро образуется автоматически в процессе эволюции ВСА. Важная особенность такого процесса заключается в том, что фронт автоволны распространяется по активной среде не прямолинейно, а закручивается в виде спирали вокруг отверстия. Автоволна касается края отверстия и вращается вокруг границы этого отверстия, становясь источником циркулирующих спиральных волн в активной среде.

Реверберaторами называются источники ВСА в активных средах. Ядро реверберaтора может представлять собой анатомическое отверстие, но может быть и невозбудимой зоной, или, наконец, зоной с существенно пониженной возбудимостью. Образованием таких зон могут сопровождаться сердечные патологии (некроз, ишемия и др.). Возникновение спиральных волн возбуждения вокруг отверстий полых вен в предсердиях объясняет механизм ряда предсердных аритмий. Структура образования ВСА от кончика иллюстрируется на рисунке 1 слева для случаев, когда топологический заряд равен 1 и 4.

Свойства спиральных волн достаточно подробно изучены в ряде теоретических и экспериментальных работ [2, 13]. В режиме круговой циркуляции кончик спиральной волны вращается вокруг фиксированной области по окружности определенного радиуса. Внутрь круга, ограниченного этой окружностью, автоволна не проникает. По мере приближения к центру вращения реверберратора амплитуда импульса возбуждения уменьшается, и при достаточно низкой возбудимости среды в центре спиральной волны возникает область конечных размеров, где амплитуда импульса возбуждения равна нулю. Эту область пониженной амплитуды в центре спиральной волны обычно называют ядром спиральной волны. Наличие такой области в центре спиральной волны на первый взгляд кажется непонятным, так как она все время граничит с возбужденными участками. Детальное исследование этого феномена показало, что покоящаяся область в центре спиральной волны сохраняет свою нормальную возбудимость, а наличие покоящейся области в центре спиральной волны связано с явлением критической кривизны автоволны [13]. В случае однородной среды, радиус ядра и скорость вращения спирали определяются только свойствами самой среды, а не начальными условиями. Размер ядра спиральной волны обусловлен тем, что циркулирующая по замкнутому пути волна возбуждения должна целиком уместиться на этом пути, не натолкнувшись на собственный рефрактерный хвост.

Под критическим размером спиральной волны понимают минимальный размер среды, в которой реверберратор может существовать бесконечно долго в условиях однородной среды.

Автоволны при свертывании крови

Теоретическое и экспериментальное исследование пространственной динамики свертывания крови привели к выводу, что кровь можно отнести к классу активных сред, в которых распространяются автоволны. Но это не обычная активная среда, а среда, в которой автоволны могут распространяться на конечное расстояние и останавливаться, сохраняя при этом черты традиционных автоволн. С точки зрения науки о свертывании крови известно, что этот процесс разделяется на три фазы: фазу инициации, фазу элонгации (роста) и фазу торможения роста сгустка. В каждой фазе существенную роль играют разные биохимические реакции. Эти фазы выделены как во времени, сменяя друг друга, так и в пространстве, происходя в разных частях сгустка. Автоволны при свертывании крови показаны на рисунке 2.

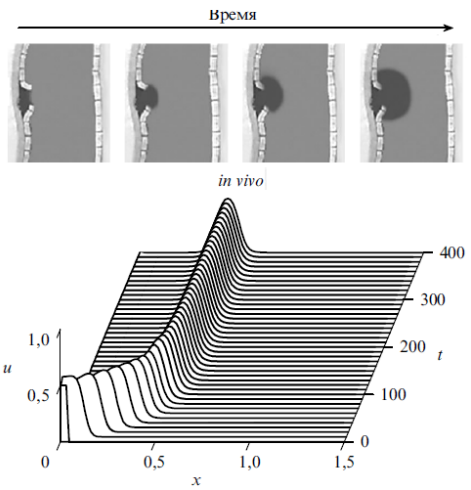

Рис. 2. Образование тромба *in vivo* в сосуде. В кровеносном сосуде затвердевает только часть крови в области повреждения стенки (рисунок сверху). Сценарий формирования неподвижного импульса активных факторов свертывания в вычислительном эксперименте на некотором расстоянии от активирующей границы в области D (x,t) показан снизу. Рисунки приведены по данным работы Ф.И. Атауллаханова и др. [14].

Установлено, что процессы свертывания крови являются сложными нелинейными динамическими процессами, происходящими в распределенных системах, описываемых системами дифференциальных уравнений в частных производных третьего порядка, как впервые было показано в работах Ф.И. Атауллаханова и др. [14]. Простейшая математическая модель свертывания плазмы крови представляет собой трехкомпонентную систему дифференциальных уравнений типа реакция-диффузия. При исследовании динамических процессов при свертывании крови в одномерном случае была использована математическая модель в виде системы трех дифференциальных уравнений в частных производных [14]:

$$\frac{\partial u_1}{\partial t} = D_1 \frac{\partial^2 u_1}{\partial x^2} + K_1 u_1 u_2 (1-u_1) \frac{1+K_2 u_1}{1+K_3 u_3} - u_1,$$

$$\frac{\partial u_2}{\partial t} = D_2 \frac{\partial^2 u_2}{\partial x^2} + u_1 - K_4 u_2,$$

$$\frac{\partial u_3}{\partial t} = D_3 \frac{\partial^2 u_3}{\partial x^2} + K_5 u_1^2 - K_6 u_3 .$$

Здесь u_1 – концентрация активатора (тромбина), u_2 – концентрация ускорителя производства активатора, u_3 – концентрация ингибитора. Было показано, что при изучении процесса свертывания кровь может рассматриваться как активная (возбудимая) среда. При этом роль начального возбуждения играет повреждение стенки кровеносного сосуда, а аналогом автоволн, обычных для активных сред, является «волна свертывания», распространяющаяся вглубь сосуда. При этом волна свертывания, обусловленная ингибитором, распространяется быстрее, чем волна, обусловленная активаторами, что приводит, в конце концов, к остановке волны, обусловленной активаторами, что в реальной системе и приводит к образованию защитного сгустка крови. Иллюстрация остановки волны для системы уравнений, приведенной выше, в одномерном случае приведена на рисунке 2 снизу.

Автоволновые процессы в кросс-диффузионных системах. Популяционные автоволны

В последнее время привлекли внимание в связи с рядом приложений так называемые кросс-диффузионные системы, описывающие поведение систем самой разной природы: физические, химические, биологические, популяционные, экологические, сейсмологические. Введем понятие кросс-диффузии. Рассмотрим систему двух дифференциальных уравнений в частных производных (для одномерного случая):

$$\begin{cases} \dfrac{\partial u}{\partial t} = f(u,v) + D_1 \dfrac{\partial^2 u}{\partial x^2} + h_1 \dfrac{\partial}{\partial x}\left(Q_1(u,v) \dfrac{\partial v}{\partial x} \right) \\ \dfrac{\partial v}{\partial t} = g(u,v) + D_2 \dfrac{\partial^2 v}{\partial x^2} + h_2 \dfrac{\partial}{\partial x}\left(Q_2(u,v) \dfrac{\partial u}{\partial x} \right) \end{cases}$$

При $h_1 = h_2 = 0$ математическая модель представляет собой систему “реакция–диффузия” с коэффициентами диффузии $D_1 \geq 0, D_2 \geq 0, D_1^2 + D_2^2 \neq 0$. В случае, когда хотя бы один из коэффициентов $h_i \neq 0$ (знак может быть любым), система является кросс-диффузионной, или системой с перекрестной диффузией. Если $Q_1 = const, Q_2 = const$, то кросс-диффузия является линейной, в противном случае – нелинейной. Уравнения систем с линейной кросс-диффузией могут быть представлены в виде

Математическая биология и биоинформатика. 2018. Т. 13. № 1. doi: 10.17537/2018.13.187

$$\begin{cases} \dfrac{\partial u}{\partial t} = f(u,v) + D_{11}\Delta u + D_{12}\Delta v \\ \dfrac{\partial v}{\partial t} = g(u,v) + D_{21}\Delta u + D_{22}\Delta v \end{cases},$$

где Δ – лапласиан, $\Delta = \dfrac{\partial^2}{\partial x^2} + \dfrac{\partial^2}{\partial y^2} + \dfrac{\partial^2}{\partial z^2}$.

Можно дать следующую физическую интерпретацию кросс-диффузии. Кросс-диффузия означает, что пространственная диффузия (или перемещение) одного объекта, описываемого одной из переменных, происходит за счет диффузии другого объекта. Положительный коэффициент кросс-диффузии указывает, что движение происходит в направлении низкой концентрации особей/веществ/ресурсов. Отрицательный коэффициент кросс-диффузии указывает, что движение происходит в направлении высокой концентрации особей/веществ/ресурсов. Такое движение в биологии называется таксисом. У возбудимых систем с кросс-диффузией обнаруживаются новые свойства, существенно отличающиеся от автоволн возбуждения в системах типа реакция-диффузия. Это позволяет выделить автоволновые процессы в кросс-диффузионных системах в особый класс нелинейных волн.

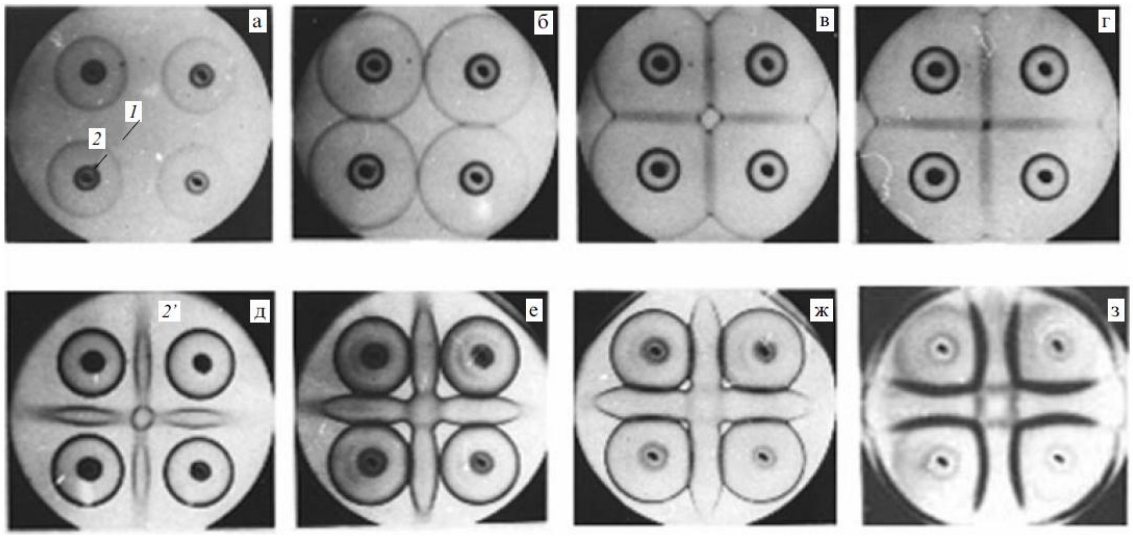

Рис. 3. Формирование крестообразной структуры в чашке Петри диаметром 9 см при взаимодействии бактериальных волн, распространяющихся из четырех точек инокуляции бактерий *E. coli J62I* в питательную среду [15, 16]: **(а)** – сближающиеся кольца хемотаксиса ($t = 0$); **(б)** – столкновение первых колец хемотаксиса ($t = 15$ мин); **(в, г)** – формирование линий столкновения ($t = 30$ мин, 55 мин); **(д)** – «отражение» – из линий столкновения формируются волны 2' ($t = 85$ мин); **(е)** – столкновение волн 2 и 2' ($t = 140$ мин); **(ж, з)** – формирование крестообразной структуры. Рисунки приведены по данным работы Г.Р. Иваницкого, А.Б. Медвинского, М.А. Цыганова [15, 16].

Способность к спонтанному образованию сложных упорядоченных динамичных и статичных структур – одна из особенностей реакционно-диффузионных систем. В результате самоорганизации у подобных систем могут появиться свойства, которыми не обладала ни одна из составляющих. Формирование упорядоченных в пространстве и во времени структур является ключевым для понимания развития отдельных стадий морфогенеза, динамики популяций и экосистем, возбудимых тканей, нейронных сетей и т.д. Простейшие варианты морфогенеза связаны с образованием многоклеточного ансамбля популяциями одноклеточных организмов, которое чаще всего происходит в экстремальных для популяции условиях. Такая же способность к образованию и

развитию сложных упорядоченных динамичных и статичных структур свойственна и кросс-диффузионным системам.

Кросс-диффузионные системы играют основную роль при математическом моделировании пигментации животных, локализации лейкоцитов, движущихся в ответ на бактериальное воспаление, агрегации *Dictyostelium discoideum* [15, 16]. Создание эффективных моделей биологических явлений как на уровне тест-систем в экспериментах вне организма (*in vitro*), так и математического моделирования – один из базовых подходов в биофизике. Формирование популяционных автоволн, обусловленных агрегацией *Dictyostelium discoideum*, иллюстрируется на рисунке 3.

Как видно из рисунка 3 данный режим взаимодействия является несолитонным, поскольку популяционные волны 1 при столкновении останавливаются и не проходят друг сквозь друга. Прохождение/отражение волн связано с переключением на потребление другого субстрата. Это переключение происходит в течение некоторого промежутка времени.

Можно было бы ожидать диффузионного размывания столкнувшихся и остановившихся колец. Однако этого не происходит, бактерии снова формируют волны. Из линии столкновения первых колец хемотаксиса через некоторое время τ после столкновения формируются волны 2’ (рис. 3,д).

Типы выпуклых спиральных автоволн, обладающих специфическими свойствами

В последнее время открыты несколько новых видов автоволн, имеющих существенное прикладное значение. Целый букет новых типов автоволн описан в работах В.К. Ванага [11, 12]. Это, например, перфорированные спиральные автоволны, сегментные волны, ускоряющиеся волны, пакетные волны и др. Букет автоволн различных типов, в том числе и выпуклых спиральных автоволн, полученных и исследованных В.К. Ванагом, иллюстрируются на рисунке 4.

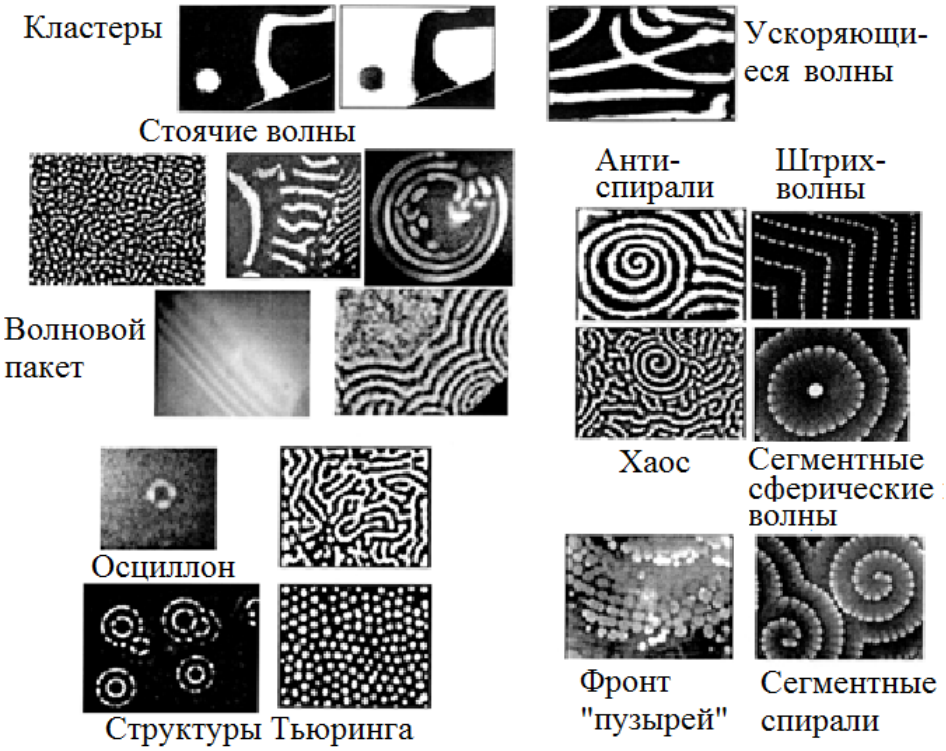

Рис. 4. Букет автоволн различных типов, в том числе и спиральных автоволн, полученных и исследованных В.К. Ванагом [11, 12].

Математическая биология и биоинформатика. 2018. Т. 13. № 1. doi: 10.17537/2018.13.187

ВОГНУТЫЕ АВТОВОЛНЫ

История открытия вогнутых спиральных автоволн, переносящих энергию

Экспериментально вогнутые волны впервые были обнаружены В.К. Ванагом и И.Р. Эпстейном в химических реакциях с микроэмульсиями в виде аэрозолей [11, 12, 17]. В 2001 году был открыт принципиально новый тип спиралей – антиспирали. Если обычные спиральные волны всегда распространяются от ядра спирали наружу, то в антиспиралях волны движутся к центру. Установлено, что антиспирали – это фазовые волны, в то время как обычные спиральные волны – это как правило, импульсные или триггерные (по терминологии В.К. Ванага) волны. Внешне антиспирали мало чем отличаются от обычных спиралей. Но если взглянуть на их динамику, то отличие становится очевидным. Антиспирали как бы самозарождаются на периферии и движутся к центру антиспирали, в то время как обычные спиральные волны зарождаются от ядра, расположенного в центре, и распространяются к периферии области. Очень часто спиральные и концентрические волны наблюдаются одновременно. Это относится как к обычным волнам, так и к антиволнам.

В дальнейшем было установлено, что антиспиральные и антиконцентрические волны обусловлены волновой нестабильностью. Поведение антиспиральных волн характерно для фазовых волн и невозможно для триггерных волн. Волны в антиспиралях – это фазовые волны, возникающие в осциллирующей среде. Как пишет В.К. Ванаг, в антиспиральных волнах он увидел то, чего не может быть. Понимание увиденного пришло позже и оказалось связанным с отрицательной дисперсией при наличии волновой нестабильности [11, 12].

Теоретические исследования фазовых вогнутых автоволн на математической модели Фитцхью–Нагумо

Первые работы по теоретическому исследованию фазовых вогнутых волн и их реализация в вычислительном эксперименте принадлежат О.А. Морневу, О.В. Асланиди, Л.М. Чайлахяну, И.М. Цыганову, М.А. Цыганову [18–20].

О.А. Морневым и др. в численных экспериментах с системой реакционно-диффузионных уравнений Фитцхью–Нагумо [21], описывающей двумерные автоколебательные активные среды, найдены и исследованы решения, соответствующие фазовой вогнутой спиральной волне, стационарно вращающейся вокруг кругового препятствия в среде конечных размеров. В вычислениях использовалась модифицированная система уравнений Фитцхью–Нагумо, описывающая двумерную автоколебательную активную среду

$$\frac{1}{R}\left(\frac{\partial^2 V}{\partial x^2}+\frac{\partial^2 V}{\partial y^2}\right)=C\frac{\partial V}{\partial t}+I_F(V)+I,$$

$$\frac{\partial I}{\partial t}=\frac{I_S(V)-I}{\tau(V)},$$

$$I_F(V)\equiv kV(V-V_{th})\cdot(V-V_A),\quad I_S(V)\equiv\sigma V,$$

$$\tau=\left\{\varepsilon_0+\Delta\varepsilon\left(2-th\frac{V-V_1}{u_1}+th\frac{V-V_2}{u_2}\right)\right\}^{-1},$$

где x и y – пространственные координаты; смысл остальных переменных и параметров расшифрован в [19]. Для параметра $\Delta\varepsilon$ было принято значение $\Delta\varepsilon = 0.60$; значения остальных параметров, были те же, что и в [19]. При таком задании параметров в двумерной возбудимой среде реализуется режим образования вогнутой спиральной автоволны. Такая волна реализуется в области параметров режима в виде дублетной

Математическая биология и биоинформатика. 2018. Т. 13. № 1. doi: 10.17537/2018.13.187

структуры. Дублетной структурой называется структура, когда за основным импульсом возбуждения в активной среде следует второй импульс возбуждения значительно меньшей амплитуды, позволяющий превысить порог относительной рефрактерности. Активная среда при этом становится автоколебательной. Что позволяет появиться фазовым автоволнам. Возникающие фазовые автоволны являются вогнутыми автоволнами, которые не переносят энергию. Дублетная структура, образованная в результате решения приведенных выше уравнений показана на рисунке 5.

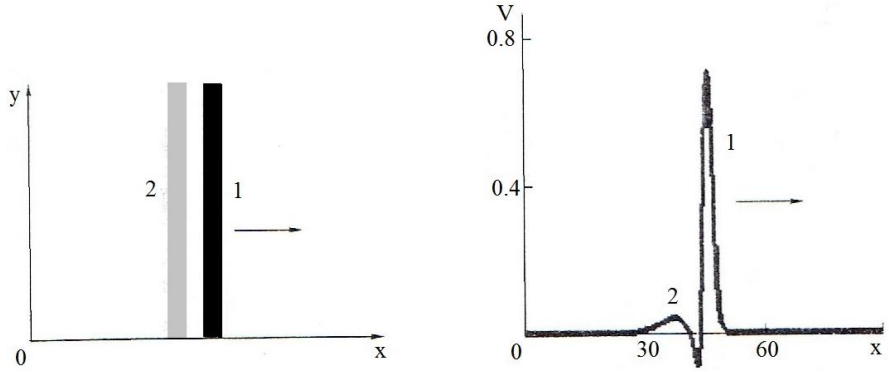

Рис. 5. Слева – дублетная структура плоской автоволны (1 – лидер, 2 – сателлит, автоволна движется слева направо); справа – пространственный профиль дублета вдоль оси *x*. Рисунки приведены по данным работы О.А. Морнева, О.В. Асланиди, Л.М. Чайлахяна [18, 19].

Полученные в результате вычислительного эксперимента в работах [18, 19] фазовые вогнутые автоволны показаны на рисунке 6.

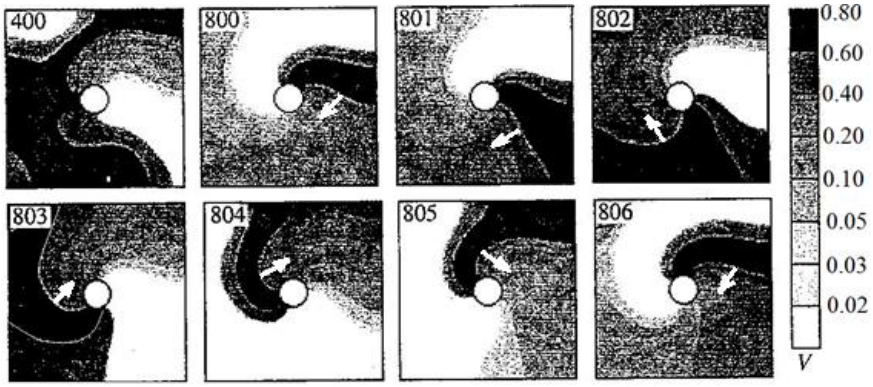

Рис. 6. Вогнутые автоволны, полученные в работе О.А. Морнева, О.В. Асланиди, Л.М. Чайлахяна [18, 19]. Белыми стрелками на каждом слайде показано направление движение вогнутого фронта волны

Вогнутая спиральная волна – устойчивый объект: будучи преобразована в обычную спиральную волну с выпуклым фронтом, она вновь восстанавливается при воссоздании условий эха. Наряду с однорукавной вогнутой спиральной волной получены решения, описывающие многорукавные волны этого типа, например, вогнутые трехрукавные спиральные автоволны; поэтому вогнутость их фронтов является грубым свойством. Авторами [18, 19] была исследована вогнутая автоволна в автоколебательной активной среде, в которой существование вогнутых автоволн не противоречит теории. Вогнутые автоволны в автоколебательной активной среде являются фазовыми волнами, не переносящими энергию, поэтому ничего не препятствует существованию вогнутых автоволн в автоколебательной активной среде. Рассмотрим более подробно свойства фазовых волн в осциллирующих активных средах.

Свойства фазовых автоволн

Рассмотрим активную среду. Можно выделить три простейших типа элементов активной среды: бистабильные, возбудимые и автоколебательные. Бистабильный элемент обладает двумя стационарными состояниями, в каждом из которых он может находиться неограниченно долго. Внешние воздействия могут приводить к переходам из одного состояния в другое. Чтобы вызвать переход, интенсивность воздействия должна превысить некоторый пороговый уровень.

Возбудимый элемент имеет единственное состояние покоя, устойчивое по отношению к достаточно слабым воздействиям. Однако такой элемент отличается от пассивного по своей реакции на воздействия, превышающие пороговый уровень. В ответ на такое внешнее воздействие в элементе возникает вспышка активности: он совершает определенную последовательность активных переходов и затем возвращается к исходному состоянию покоя.

Автоколебательный элемент работает подобно «вечному двигателю». Он автономно совершает циклические переходы через некоторую группу состояний. Внешние воздействия способны лишь замедлить или ускорить это циклическое движение, но не приостановить его.

Определим фазовые автоволны в активных средах на примере цепочки, составленной из автоколебательных элементов активной среды. В такой цепочке могут наблюдаться фазовые автоволны. Для этого достаточно создать сдвиг по начальным фазам колебаний элементов вдоль цепочки. Если сдвиги для всех элементов одинаковые, то побежит фазовая автоволна. Всем известный пример фазовых волн – это волны в гирляндах электрических лампочек: каждая из них загорается и гаснет через один и тот же промежуток времени, но моменты загорания сдвинуты для соседних лампочек. Таким образом, взаимодействие между автоколебательными элементами активной среды может привести к появлению бегущей фазовой автоволны. Еще более сложные эффекты наблюдаются в двумерных или трехмерных активных средах, образованных автоколебательными элементами. Более подробная информация о фазовых автоволнах содержится в работе А.Ю. Лоскутова и А.С. Михайлова [22, с. 17–21 и 90–101].

Заметим, что активная среда может являться распределенной, а не состоять из дискретных связанных между собой ячеек. В этом случае свойства бистабильности, возбудимости или способности к совершению незатухающих автоколебаний относятся к малым, условно выделенным элементам такой распределенной среды.

Для выяснения свойств фазовых волн в осциллирующих активных средах рассмотрим фазовые автоволны в одномерной и двумерной средах. Пусть в одномерном случае заданы одномерные синусоидальные фазовые волны с положительной и отрицательной дисперсией соответственно:

$$u = A\cdot\sin(\omega(x+kt))\,;\; u = A\cdot\sin(\omega(x-kt))\,.$$

Эти уравнения описывают синусоидальную волну, первая из которых при возрастании времени t движется налево, а вторая – направо. Согласно расчётам поток энергии W через любое сечение площадью S равен:

$$W = \int_0^{2\pi/\omega} A^2 S\sin^2(\omega(t\pm kx))dt = \frac{\pi}{\omega}A^2 S$$

Отсюда следует, что фазовые волны не переносят энергии, и возможности их приложения ограничены. Рассмотрим двумерные спиральные вогнутые волны на примере волн, описываемых уравнениями

$$r = a\cdot(\varphi+kt)\,;\; r = a\cdot(\varphi-kt)\,.$$

Эти уравнения описывают спиральную волну, первая из которых вогнутая, а вторая – выпуклая. Можно показать, что фазовые волны не переносят энергию и в двумерном случае.

Вогнутые фазовые автоволны не переносят энергии. Возник принципиальный вопрос: существуют ли вогнутые спиральные автоволны, переносящие энергию. Была поставлена задача моделирования вогнутых спиральных автоволн, переносящих энергию (ВСАПЭ). Вогнутые автоволны фазового типа не переносят энергии. Поэтому была поставлена задача создания вогнутых автоволн триггерного типа, переносящих энергию. Для исследования нелинейных спиральных волн используется система из двух нелинейных дифференциальных уравнений в частных производных.

Вогнутые спиральные автоволны, переносящие энергию

Рассмотрим теоретически получение вогнутых спиральных автоволн, переносящих энергию, с использованием моделирования автоволновых процессов в активных средах. Все приведенные выше случаи образования вогнутых показывают, что возможно получение только фазовых вогнутых спиральных автоволн, не переносящих энергию, в автоколебательных активных средах. Образование ВСАПЭ, переносящей энергию, в однородной двумерной области невозможно. Было сделано предположение, что ВСАПЭ можно создать в неоднородной области при наличии участков с убывающей скоростью распространения автоволны. Это предположение подтвердилось [23–25]. Для конкретной реализации ВСАПЭ была использована неоднородная круговая область, разбитая на кольца. В качестве активной среды для генерации ВСАПЭ была использована система из двух нелинейных дифференциальных уравнений в частных производных, а именно уравнения ФитцХью–Нагумо [21]

$$\frac{\partial u}{\partial t} = C\varepsilon^{-1}(u - \frac{u^3}{3} - v) + D\Delta u, \qquad \frac{\partial v}{\partial t} = \varepsilon(u + \beta - \gamma v),$$

где: Δu – оператор Лапласа; параметры $\varepsilon = 0.03$, $\beta = 0.7$, $\gamma = 0.8$. Эти уравнения, как известно, являются наиболее подходящими для концептуального исследования спиральных волн.

Параметры уравнения в каждом кольце подбирались таким образом, чтобы обеспечить необходимую для образования вогнутой автоволны скорость распространения в каждом кольце. Эта скорость должна убывать по мере уменьшения наружного и внутреннего диаметров кольца. В центре кольца создается невозбудимая область небольшого диаметра, поскольку по мере уменьшения диаметра невозбудимой области необходимо уменьшение скорости распространения, так что при стремлении диаметра к нулю скорость также должна уменьшаться до нуля, т. е. при $d \to 0 \Rightarrow v \to 0$, что невозможно реализовать без наличия невозбудимой области небольшой величины, например, круг небольшого диаметра. Таким образом, скорости автоволн в кольцах должны уменьшаются по мере приближения к центру, например, для области из пяти колец: $V_5 < V_4 < V_3 < V_2 < V_1$. При использовании уравнений ФитцХью–Нагумо уменьшение скорости распространения автоволны достигалось за счет уменьшения коэффициента диффузии D, поскольку как известно из теории, скорость распространения автоволны пропорциональна $\sqrt{D}$.

Математическая биология и биоинформатика. 2018. Т. 13. № 1. doi: 10.17537/2018.13.187

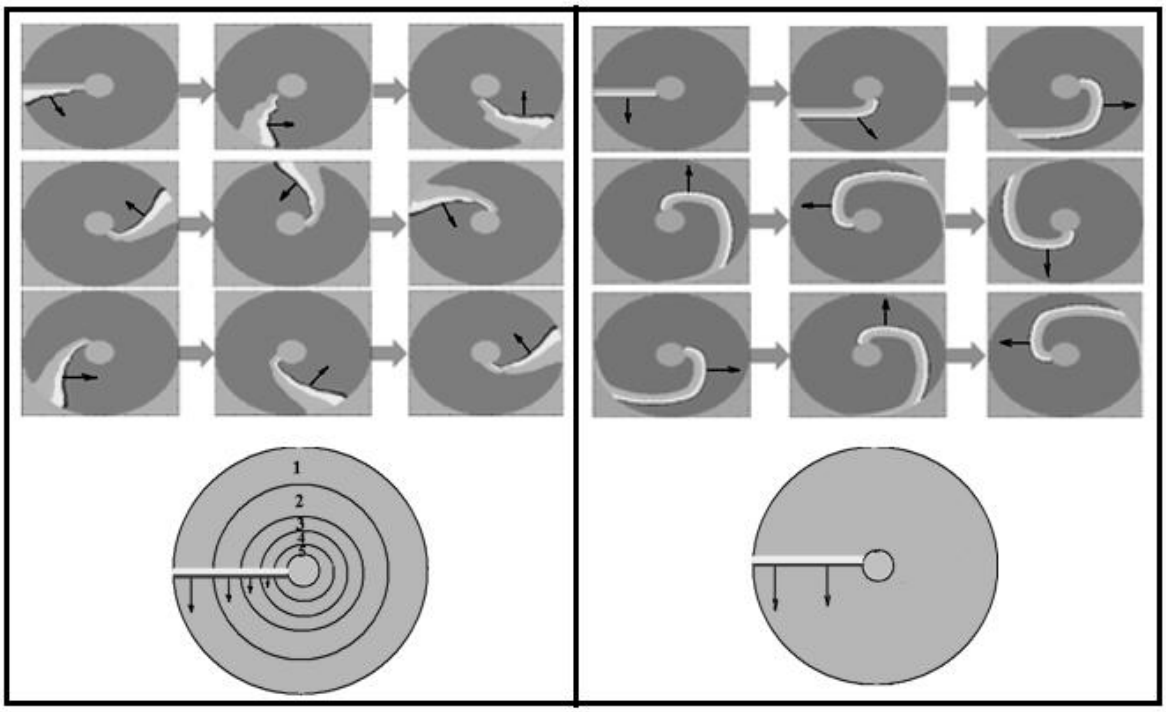

Рис. 7. Исходные данные для образования вогнутой автоволны (слева) в модели ФитцХью–Нагумо. Скорость распространения автоволны в выделенных полосах убывает от периферии к центру за счет увеличения коэффициента диффузии. Направление распространения волны показано стрелками. Исходные данные для образования обычной спиральной автоволны (справа) в модели ФитцХью–Нагумо, область распространения волны однородная, скорость распространения автоволны в каждой точке одинаковая.

Рассмотрим результаты вычислительного эксперимента по созданию вогнутой волны в кольцеобразной неоднородной активной среде с помощью уравнений ФитцХью–Нагумо. Скорость распространения автоволны убывает от периферии к центру. Вогнутая автоволна показана на рисунке 7 слева.

При моделировании вогнутой автоволны серьезной проблемой является получение кольцевых областей с убывающими к центру скоростями распространения автоволны. Возможности моделирования различных скоростей распространения с использованием уравнения ФитцХъю–Нагумо ограничены. Поэтому для реализации эффективного моделирования мы воспользуемся аксиоматической моделью [7]. Дадим описание этой модели.

Аксиоматическая модель для описания процессов в активной среде

Эффективная аксиоматическая модель для исследования автоволновых процессов в распределенных активных средах была предложена в работах [7, 23–25]. Модель была использована для исследования взаимодействия в системе многих связанных осцилляторов с диффузионной и глобальной связью. Основные свойства модели включают:

– численное задание формы импульса возбуждения при превышении динамического порога возбуждения;
– численное задание динамического порога или порога относительной рефрактерности;
– возбуждение элемента активной среды в определенный момент времени происходит при превышении динамического порога в этот момент времени.

Приводим результаты вычислительного моделирования вогнутой автоволны в аксиоматической модели. В качестве области моделирования используется круговая

область, разбитая на 7 слоев-колец. Используется аксиоматическая модель со связью с ближайшим соседом. Самая высокая скорость распространения автоволны реализуется в первом слое, в остальных слоях она уменьшается. В начальный момент времени возбуждение задается на линии от края до центра круга. Результаты вычислительного моделирования вогнутой волны иллюстрируются на рисунке 8.

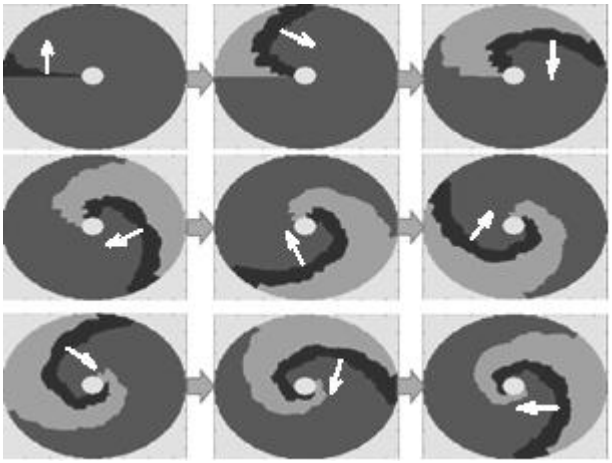

Рис. 8. Вогнутая автоволна в аксиоматической модели. Цветовая раскраска при выводе следующая: черный – точка в состоянии возбуждения, светло-серый – точка в состоянии относительной рефрактерности, темно-серый – точка в состоянии покоя. Общее запаздывание от головной части до хвостовой – около 3/4 периода обращения.

Распространение возбуждения в данной области возможно только при наличии кругового возбуждения у края области. Внутри краевого кольца активная среда может быть и невозбудимой. Внутри краевого кольца в случае отсутствия возбуждения у края области или его выключения со временем возбуждение в середине области затухает. Такой необычный режим возбуждения был реализован в вычислительном эксперименте, он иллюстрируется на рисунке 9.

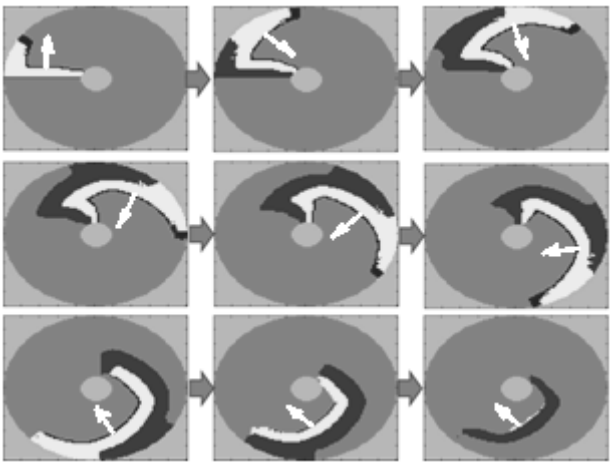

Рис. 9. Возбуждение вогнутой автоволны во внутренней невозбудимой области за счет возбуждения автоволны в возбудимой краевой области. На левом нижнем слайде краевая область блокируется, что приводит к аннигиляции возбуждения внутри краевой области.

Вогнутая спиральная автоволна как внутриядерная спиральная автоволна

Вогнутые спиральные волны можно рассматривать как внутриядерные волны в не автоколебательной активной среде. Известные спиральные автоволны образуются благодаря механизму движения кончика автоволны по границе ядра. Таким образом,

Математическая биология и биоинформатика. 2018. Т. 13. № 1. doi: 10.17537/2018.13.187

для обычной выпуклой спиральной волны круг в центре является невозбудимым ядром, а сама волна распространяется снаружи от ядра. Направление распространения около ядра является касательным к окружности, ограничивающей ядро, сама автоволна нормальна к этой окружности. В целом в однородной области выпуклая спиральная автоволна распространяется в направлении от ядра наружу. Вогнутая спиральная автоволна, переносящая энергию, распространяется от периферии области к центру. При этом существенно, что периферическая область является основным источником энергии для вогнутой спиральной волны, переносящей энергию от периферии области к центру. В случае распространение выпуклой автоволны в однородной области энергия питает автоволну равномерно во всей области, в случае распространение вогнутой автоволны в неоднородной области источником энергии является периферическая область. Поэтому, если считать периферическую область ядром вогнутой спиральной автоволны, переносящей энергию, то вогнутые спиральные автоволны, переносящие энергию, можно рассматривать как внутриядерные волны. Энергия, необходимая для рождения вогнутой автоволны, заключена в основном на периферии области, внутри которой возникает спиральная волна. Соответственно в не автоколебательной активной среде, благодаря движению вогнутой спиральной автоволны, переносящей энергию, энергия с периферии перетекает к центру области. Отметим, как было сказано выше, в автоколебательных активных средах распространение энергии отсутствует, имеется только движение фазы, не сопровождающейся движением энергии.

Пространственная синхронизация автоволн как базовый механизм для образования вогнутой автоволны

С физической точки зрения возбуждение вогнутой автоволны, переносящей энергию, при наличии вложенных кольцевых областей с уменьшающейся скоростью возбуждения при уменьшении диаметра колец можно рассматривать как последовательную синхронизацию автоволн в указанных кольцевых областях. То есть, образование единой вогнутой волны можно представить следующим образом. Автоволна в наружном кольце в процессе своего движения синхронизирует автоволну в кольце меньшего диаметра, автоволна в кольце меньшего диаметра синхронизирует автоволну в кольце следующего меньшего диаметра и т.д. Существенным моментом для образования вогнутой автоволны в рассматриваемой среде является пространственная синхронизация автоволн, движущихся в отдельных кольцах. При отсутствии синхронизации вогнутая волна не образуется. Явление синхронизации в точечных и распределенных системах рассматривалось в ряде работ по теории нелинейных колебаний и волн. Информации о взаимодействии кольцевых автоволн в известных нам литературных источниках не имеется. Известны лишь исследования взаимодействия автоволн для случая их прямолинейного распространения в нервных волокнах в работах Катца, Шмитта, В.С. Маркина и др. [26].

ОБЛАСТИ СУЩЕСТВОВАНИЯ И ПРИЛОЖЕНИЯ ВОГНУТЫХ СПИРАЛЬНЫХ АВТОВОЛН, ПЕРЕНОСЯЩИХ ЭНЕРГИЮ

Общая характеристика приложений

Исследование автоволновых процессов показало, что вогнутые спиральные автоволны, переносящие энергию (ВСАПЭ), широко представлены в различных природных процессах и имеют значительное число приложений. Число таких приложений очень велико, причем приложение имеет место в самых различных областях. Установлено, что вогнутые автоволны, переносящие энергию, находят

Математическая биология и биоинформатика. 2018. Т. 13. № 1. doi: 10.17537/2018.13.187

широкое применение в физике, гидродинамике, биологии, метеорологии, космологии. Они являются одним из существенных механизмов самоорганизации.

Вогнутые автоволны в биологии

Рассмотрим примеры реализации вогнутых автоволн в биологии. Было собрано несколько примеров, когда вогнутые автоволны эффективно используются животными, человеком, растениями в различных случаях адаптации к окружающей среде.

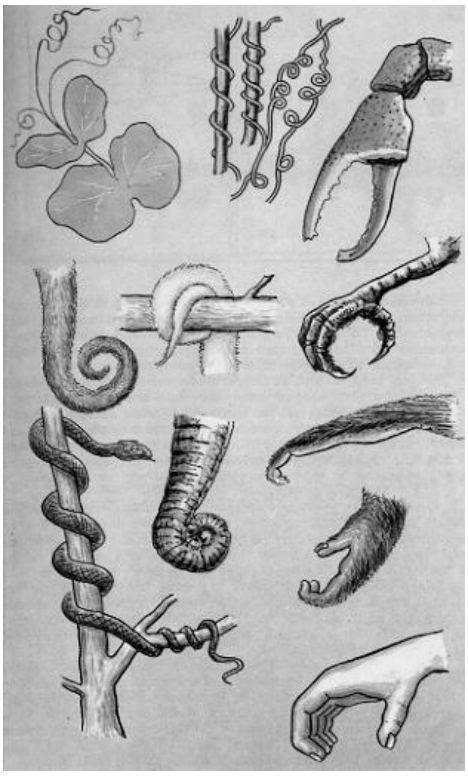

Рис. 10. Использование вогнутых автоволн в биологии.

У многих растений и животных имеются различные органы, служащие для хватания (усики растений, хобот слона, цепкие хвосты лазающих животных). Все они имеют шероховатую поверхность для увеличения силы трения.

Среди живых организмов распространены приспособления (шерсть, щетина, чешуйки, шипы, расположенные наклонно к поверхности), благодаря которым трение получается малым при движении в одном направлении и большим – при движении в противоположном направлении. Сцепление достигается либо заостреньями на конечностях, либо мелкими неровностями, например, щетинками, чешуйками, бугорками. Необходимо значительное трение и для хватательных органов. Интересна их форма: это либо щипцы, захватывающие предмет с двух сторон, либо тяжи, огибающие его. В руке сочетается действие щипцов и полный охват со всех сторон; мягкая кожа ладони хорошо сцепляется с шероховатостями предметов, которые надо удержать.

На рисунке 10 представлены: сверху слева и в центре показаны вогнутые автоволны, служащие вьющимся растениям – вьюнам, лианам для закрепления и движения вверх, справа – клешня ракообразных, имеющая вогнутость к центру; во втором ряду слева и в центре показаны вогнутые автоволны в виде цепких хвостов лазающих животных – обезьян, лазающих сумчатых, хвосты используются для закрепления на ветвях, подъема и спуска; во втором ряду справа показана вогнутая автоволна в виде когтистой птичьей лапы; в нижнем ряду – вогнутая автоволна,

Математическая биология и биоинформатика. 2018. Т. 13. № 1. doi: 10.17537/2018.13.187

реализуемая в теле удава и других змей, в виде хобота слона; в нижнем ряду справа – верхние конечности человека и примата в виде вогнутой автоволны.

Прямое и обратное закручивание хобота слона иллюстрируется на рисунке 11.

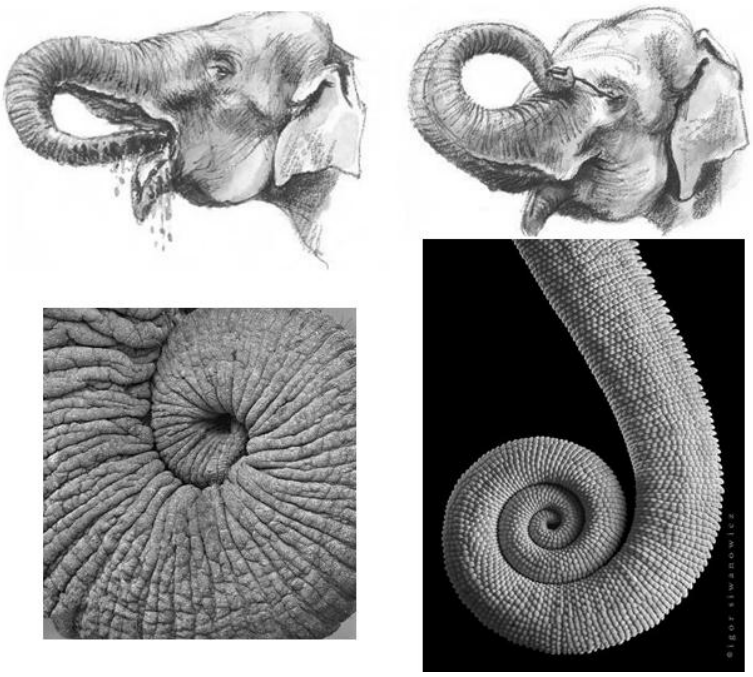

Рис. 11. Прямое и обратное закручивание хобота слона, рисунки сверху слева и справа и снизу слева. Закручивание хвоста рептилии – рисунок снизу справа.

Хорошо видна особенность вогнутых спиральных волн – уменьшение поперечного размера по мере приближения к центру. Большое количество примеров можно найти в руководствах по анатомии и физиологии человека [27]. Использование свойств вогнутых волн можно иллюстрировать на примере сгибания пальцев кисти руки. Иллюстрация трех положений пальцев кисти руки при сгибании показана на рисунке 12.

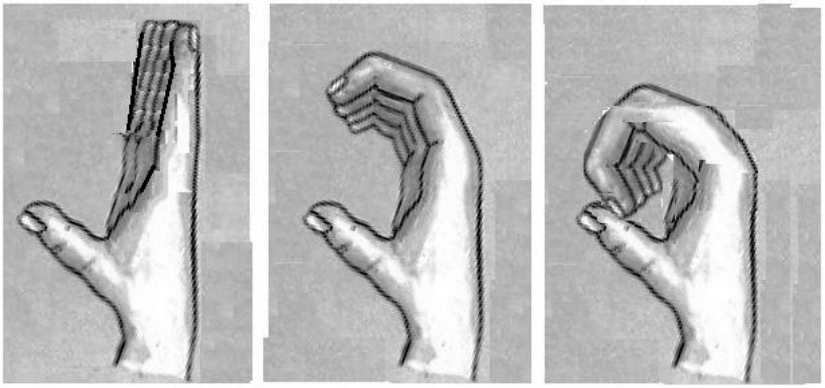

Рис. 12. Иллюстрация трех положений пальцев кисти руки.

Реализация структуры, характерной для вогнутой спиральной автоволны, достигается с помощью последовательного сгибания кисти и частей пальцев руки от более толстой части к самой тонкой – кончикам пальцев.

Математическая биология и биоинформатика. 2018. Т. 13. № 1. doi: 10.17537/2018.13.187

Вогнутые автоволны, переносящие энергию, в сердце

При возникновении круговых источников возбуждения в сердце автоматически возбуждается ВСАПЭ внутри области, ограниченной круговым источником. Этот случай характеризуется внутриядерным возбуждением ВСАПЭ, описанным выше. Этот случай иллюстрируется на рисунке 13 слева.

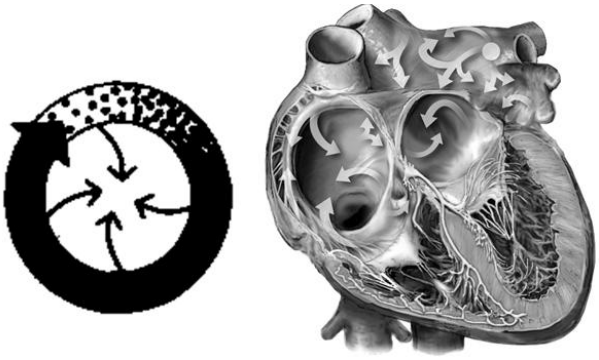

Рис. 13. Распространение возбуждения при фибрилляции предсердий – мерцательной аритмии показано справа стрелками.

Следует отметить, что снаружи кругового источника возбуждения будет возбуждаться выпуклая спиральная автоволна. В общем случае в предсердиях реализуется полный набор спиральных автоволн – выпуклых и вогнутых. По терминологии врачей кардиологов этот режим называется мерцательной аритмией предсердий.

Вогнутые волны, их участие в организации механического сокращения сердца

Вогнутые спиральные автоволны имеют существенное значение для организации механического сокращения сердца. Исследование механического сокращения сердца несмотря на длительный период исследования многих специалистов кардиологов до сих пор изучено в недостаточной степени. Сердце по структуре представляет собой мешок с упругими стенками и отверстиями для клапанов, периодически заполняемый кровью с последующим выбрасыванием крови в сосуды через клапаны. Для лучшего понимания процесса механического сокращения сердца в целом рассмотрим распространение электрического возбуждения, с помощью которого в предсердиях и желудочках сердца реализуется процесс электромеханического сокращения волокон (сопряжение возбуждения и сокращения волокон). Распространение электрического возбуждения сердца было рассчитано при использовании математической модели ФитцХью–Нагумо [7]. Для расчетов математической модели, представляющей нелинейное дифференциальное уравнение в частных производных параболического типа, использовался метод сканирования, описанный в работе [23]. Метод сканирования позволяет находить решения нелинейных дифференциальных уравнений в частных производных параболического типа в неоднородных областях со сложной внешней геометрией. Результаты вычислений показаны на рисунке 14. Подробное пояснение распространения электрического возбуждения сердца приведено в подрисуночной подписи.

Математическая биология и биоинформатика. 2018. Т. 13. № 1. doi: 10.17537/2018.13.187

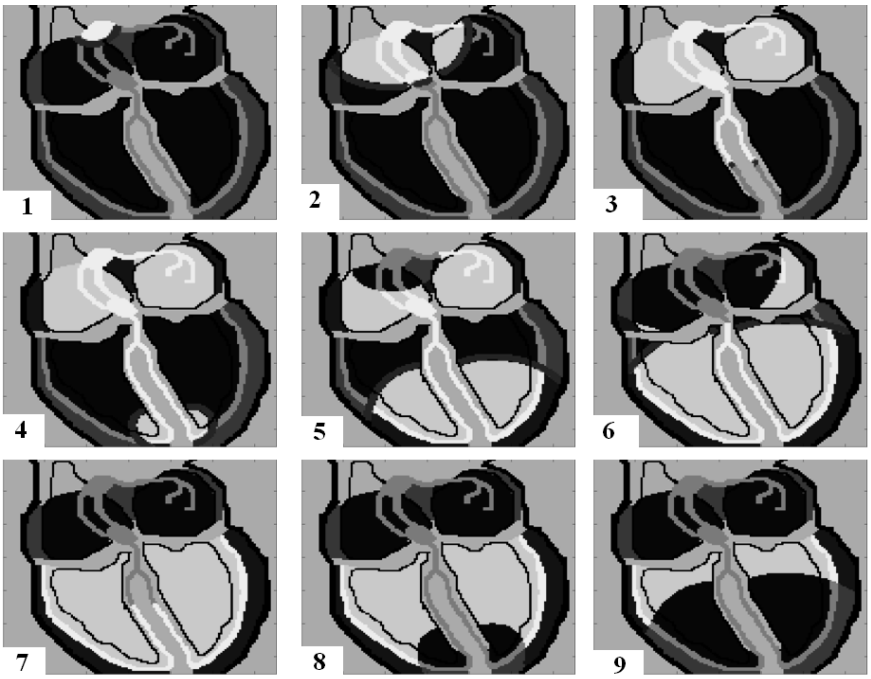

Рис. 14. Результаты вычислений распространения возбуждения в сердце. Возбужденные волокна сердца показаны белым цветом, невозбужденные области показаны черным цветом. Возбуждение начинается с синоатриального узла, показанного на слайде 1 сверху в виде белой области. Далее возбуждение распространяется по предсердиям и достигает синоатриального узла, показанного на слайде 3 в виде белой области на границе предсердий. Затем возбуждение распространяется по пучку Гиса, как это видно на слайдах 3, 4 и достигает верхушки сердца. Из верхушки сердца возбуждение двигается последовательно к верху и охватывает мышечные ткани желудочков. Возбуждение желудочков показано светлосерым цветом. Этот процесс виден на слайдах 5–9.

Организация мышечного сокращения сердца

Рассмотрим мышечную структуру сердца, реализующую режим движения крови, основанный на использовании свойств ВСАПЭ. Мышечные волокна сердца по спирали спускаются к верхушке сердца, а затем снова поднимаются к его основанию, как показано на рисунке 15 [28, С. 89–91].

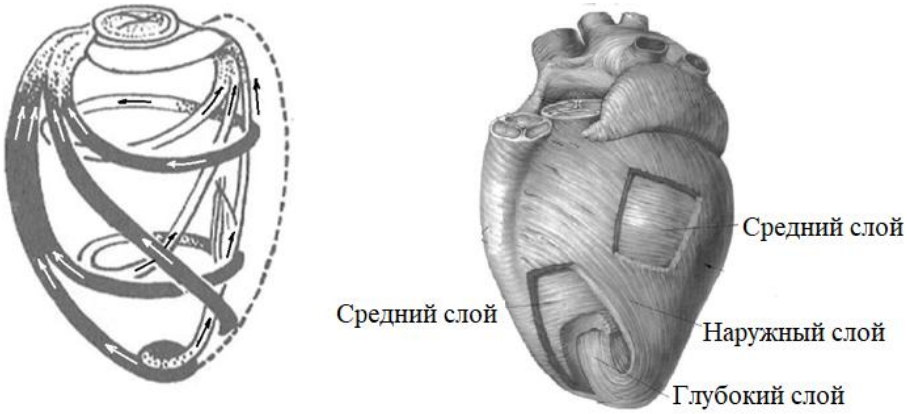

Рис. 15. Схематическое изображение структуры мышечных волокон сердца. Рисунок слева приведен в работе Т. Швенка [28, с. 89–91].

Анатомическая структура сердца при удаленном эпикарде, иллюстрирующая мышечный слой желудочков сердца, при виде со стороны верхушки сердца, показана на рисунке 15 справа. Сокращения всех трех слоев суммируются, повышая

эффективность выбрасывания крови. Накачка сердца кровью после её выбрасывания в аорты, легочную и венечные осуществляется с помощью синхронного вбрасывания крови из предсердий. Механическая работа предсердий также осуществляется за счет реализации ВСАПЭ и реализуемых мышечной структурой предсердий. Следует отметить, что наличие трех дублирующих мышечных слоев сердца повышает его устойчивость при возникновении паталогических изменений, таких как инфаркт миокарда или других повреждений структур сердца.

Движение крови в сердце похоже на всасывающий центр водоворота, к которому устремляется кровь с периферии со все возрастающей скоростью, чтобы вернуться обратно в более медленном темпе и разойтись по всему телу [28, С. 89–91]. Мышечные волокна сердца формируют вогнутую волну механического сокращения при отсутствии жесткого скелета в сердце (в сердце имеются только гибкие фиброзные волокна). Внутреннюю эндокардиальную структуру сердца можно сравнить с гибким мешком, стягиваемым хиральной структурой мышечных волокон во время систолы и раздуваемым во время диастолы во время заполнения кровью. Интересно отметить, что при окончании систолы происходит круговое движение, похожее на отжим белья прачкой, что позволяет осуществить более полное изгнание крови из желудочков сердца. Имеется три слоя мышечных волокон, каждый из которых реализует ВСАПЭ, обеспечивающую выталкивание крови из клапанов, расположенных вблизи предсердий.

В результате формирования вогнутой волны механического сокращения возникает вихревое смерчеобразное движение крови в аортах, центральной аорте и легочной [29–31].

Понимание механизма сокращения мускулатуры сердца, происходящего под действием наружного электромеханического возбуждения, может оказаться полезным при лечении инфаркта миокарда. При инфаркте миокарда происходит частичное повреждение мускулатуры сердца из-за частичных кровоизлияний. В зависимости от его локализации повреждений можно прогнозировать план лечения и ликвидацию последствий инфаркта миокарда. Отметим, что изучение макроскопической механической деятельности сердца требует дальнейших экспериментальных и практических исследований.

Рис. 16. Фотография циклона из космоса. В правом верхнем углу показан свернутый хобот слона, на который похожа фотография циклона.

Математическая биология и биоинформатика. 2018. Т. 13. № 1. doi: 10.17537/2018.13.187

Вогнутые волны при образовании циклонов, тайфунов и ураганов

Приведем еще один пример реализации ВСАПЭ на земной поверхности, напоминающий по структуре свернутый хобот слона. Вогнутые волны играют существенную роль в образовании циклонов, тайфунов и ураганов. Фотография циклона с борта космического корабля, представляющего грандиозную ВСАПЭ, показана на рисунке 16.

Справа сверху на рисунке 16 показана вогнутая автоволна, реализуемая при закручивании хобота слона. Эти две иллюстрации реализуют внутреннее топологическое сходство механизмов образования ВСАПЭ, независимо от того, где они образуются, в биологической системе, физической системе или в космосе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Теоретически и в вычислительных экспериментах доказано существование в не автоколебательной активной среде вогнутых спиральных автоволн, переносящих энергию. Экспериментально вогнутые спиральные волны впервые обнаружены В.К. Ванагом и И.Р. Эпстейном в 2001 г. Фазовые вогнутые спиральные автоволны в автоколебательных активных средах были изучены в вычислительном эксперименте О.А. Морневым и др. В данной работе было показано в вычислительном эксперименте существование вогнутых спиральных автоволн, переносящих энергию, в неоднородных активных средах определенной структуры. Установлено, что спиральные вогнутые автоволны, переносящие энергию, широко представлены в различных природных процессах и имеют значительное число приложений. Установлено, что вогнутые автоволны, переносящие энергию, находят широкое применение в физике, гидродинамике, биологии, метеорологии, космологии. В данной работе описаны приложения ВСАПЭ в биологии и медицине. ВСАПЭ являются также как и известные выпуклые спиральные автоволны одним из существенных инструментов самоорганизации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусов Б.П. В: *Автоволновые процессы в системах с диффузией*. Горький: Изд-во ГГУ, 1951.
2. Жаботинский А.М. *Концентрационные колебания*. М.: Наука, 1974.
3. Field R.J., Noyes R.M. Oscillations in chemical systems. IV. Limit cycle behavior in a model of a real chemical reaction. *J. Chem. Phys.* 1974. V. 60. P. 1877–1884.
4. Winfree A.T. Spiral waves of chemical activity. *Science.* 1972. V. 175. P. 634.
5. Winfree A.T. Stable particle-like solutions to the nonlinear wave equations of three-dimentional active media. *SI AM Review.* 1990. V. 32. P. 1.
6. Ризниченко Г.Ю. Лекции по математическим моделям в биологии. Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика». 2011. 558 с.
7. Мазуров М.Е. *Нелинейная синхронизация и ритмогенез в электровозбудимых системах сердца*: дисс. … д. ф.-м. н. Пущино, 2007.
8. Мазуров М.Е. Управление единым ритмом сердца. *Биофизика.* 2009. Т. 54. № 1. С. 89–96.
9. Ардашев А.В., Мазуров М.Е., Калюжный И.М., Желяков Е. Г., Беленков Ю.Н. Сравнение эффективности циркулярных и линейных воздействий при лечении больных мерцательной аритмией методом радиочастотной абляции в сочетании с математическим моделированием с использованием метода сканирования. *Кардиология*. 2012. № 7. С. 50–55.

10. Мазуров М.Е., Калюжный И.М. Автоволны кругового типа в предсердиях человека и начальные условия для их возникновения. *Вестник МГУ. Серия: Физика, Астрономия*. 2014. № 3. С. 45–49.
11. Ванаг В.К. Волны и динамические структуры в реакционно-диффузионных системах. Реакция Белоусова–Жаботинского в обращенной микроэмульсии. *УФН*. 2004. Т. 174. № 9. Р. 991.
12. Ванаг В.К. *Диссипативные структуры в реакционно-диффузионных системах: Эксперимент и теория*. М.-Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», Институт компьютерных исследований, 2008.
13. Зыков В.С. *Моделирование волновых процессов в возбудимых средах.* М.: Наука, 1968.
14. 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. Т. 172. № 6. С. 671–690.
15. Иваницкий Г.Р., Медвинский А.Б., Цыганов М.А. От беспорядка к упорядоченности на примере движения микроорганизмов. *УФН*. 1991. Т. 161. № 4. С. 13–71.
16. Иваницкий Г.Р., Медвинский А.Б., Цыганов М.А. От динамики популяционных автоволн, формируемых клетками к нейроинформатике. *УФН*. 1994. Т. 164. № 10. С. 1041–1072.
17. Vanag V.K., Epstein I.R. Inwardly Rotating Spiral Waves in Reaction-Diffusion System. *Science*. 2001. V. 294. № 5543. P. 835.
18. Асланиди О.В., Морнев О.А. Эхо в возбудимых волокнах сердца (по данным численных экспериментов). *Матем. моделирование*. 1999. Т. 11. № 9. С. 3–22.
19. Морнев О.А., Асланиди О.В., Чайлахян Л.М. Солитонный режим в системе уравнений Фицхью-Нагумо: динамика вращающейся спиральной волны. *ДАН*. 1997. Т. 353. С. 682–686.
20. Морнев О.А., Цыганов И.М., Асланиди О.В., Цыганов М.А. За границами теории Курамото–Зельдовича: устойчиво вращающиеся вогнутые спиральные волны и их связь с феноменом эха. *Письма в ЖЭТФ*. 2003. Т. 77. №6 С. 319–325.
21. FitzHugh R. A. Mathematical models of excitation and propagation in nerve. *Biophys. J*. 1961. V. 1. № 6. P. 445
22. Лоскутов А.Ю., Михайлов А.С. *Основы теории сложных систем*. М.-Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», Институт компьютерных исследований, 2007. 620 с.
23. Мазуров М.Е., Калюжный И.М. О вогнутых автоволнах. В: *Математическая биология и биоинформатика*: сборник докладов V Международной конференции. Под ред. В.Д. Лахно. М.: МАКС Пресс, 2014. С. 49–50.
24. Мазуров М.Е. Нелинейные вогнутые спиральные автоволны и их приложения. *Изв. РАН. Серия физическая*. 2018. Т. 82. № 1. С. 72–77.
25. Мазуров М.Е. Синхронизация релаксационных автоколебательных систем, синхронизация в нейронных сетях. *Изв. РАН. Серия физическая*. 2018. Т. 82. № 1. С. 83–87.
26. Маркин В.С., Пастушенко В.Ф., Чизмаджев Ю.А. *Теория возбудимых сред*. М.: Наука, 1981.
27. Зильбернагль С., Деспопулос А. *Наглядная физиология*. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2013. 408 с.
28. Швенк Т. *Чувствующий хаос. Образование движущихся форм в воде и воздухе*. М.: Новый центр, 2003. 215 с.

29. Кикнадзе Г.И., Краснов Ю.К. Эволюция смерчеобразных течений вязкой жидкости. *ДАН.* 1986. Т. 290. № 6. С. 1315–1319.
30. Кикнадзе Г.И., Краснов Ю.К., Подымака Н. Ф., Хабенский В. Б. Самоорганизация смерчевых структур в потоке воды над полусферической лункой. *ДАН.* 1986. Т. 291. № 12. С. 1315–1318.
31. Кикнадзе Г.И., Олейников В.Г., Гечечиладзе И.А., Городков А.Ю., Доброва И.Б., Бакей Ш., Бара Ж.Л. О структуре потока в левом желудочке сердца и аорте с применением точных решений нестационарных уравнений гидродинамики и морфометрических исследований. *ДАН.* 1996. Т. 351. №1. С. 119–122.

Рукопись поступила в редакцию 24.12.2017.
Дата опубликования 14.06.2018.