

**МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ
ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА
КИНЕТИКУ ПРОЦЕССОВ В МЕМБРАННЫХ
СТРУКТУРАХ (КАПИЛЛЯР, НЕРВ)**

Козлова Е.К., Черняев А.П., Фомина У.А., Черныш А.М.

Препринт НИИЯФ МГУ-2001-30/670

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. М.В. ЛОМОНОСОВА

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ЯДЕРНОЙ ФИЗИКИ им. Д.В. СКОБЕЛЬЦЫНА

Козлова Е.К., Черняев А.П., Фомина У.А., Черныш А.М.

**МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ
ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА
КИНЕТИКУ ПРОЦЕССОВ В МЕМБРАННЫХ
СТРУКТУРАХ (КАПИЛЛЯР, НЕРВ)**

Препринт НИИЯФ МГУ-2001-30/670

E.K. Kozlova, A.P. Chernyaev, U.A. Fomina, A.M. Chernysh

E-mail address: fomina2001@rambler.ru

Modeling of the influence of ionization radiation on course of the processes in membrane structures (capillary, nerve)

Preprint NPI MSU 2001-30/670

Abstract

There is the influence of ionization radiation on course of the processes in membrane structures (capillary, nerve). In the first part of this preprint there is a violation of a synergy of the filtration-diffusion processes in capillary. In the second part of this preprint there is the experimental and theory research of the influence of ionization radiation on the characteristics of the action potential.

Козлова Е.К., Черняев А.П., Фомина У.А., Черныш А.М.

Моделирование влияния ионизирующего излучения на кинетику процессов в мембранных структурах (капилляр, нерв)

Аннотация

В работе рассматривается влияние ионизирующего излучения на мембранные структуры (капилляр, нерв). В первой части рассматривается нарушение синергизма фильтрационно-диффузионных процессов в капилляре. Во второй части рассматривается экспериментальное и теоретическое исследование влияния ионизирующего излучения на характеристики потенциала действия.

Оглавление

Введение.....	4
Часть 1. Нарушение диффузионно-фильтрационного синергизма в системе «кровь-ткань» под действием ионизирующего излучения.....	5
Математическое моделирование диффузионных процессов в капилляре.....	5
Результаты расчетов.....	11
Нарушение синергизма фильтрационно-диффузионных процессов в организме под действием ионизирующего излучения.....	14
Часть 2. Экспериментальное и теоретическое исследование влияния ионизирующего излучения на ПД в нервном волокне.....	19
Моделирование влияния ионизирующего излучения на характеристики ПД.....	19
Уменьшение амплитуды ПД.....	21
Уменьшение скорости распространения ПД.....	25
Список литературы.....	31

Введение.

При действии радиации на клетки, ткани или сложный многоклеточный организм первичные механизмы возникают во всех его структурах и затрагивают многие *метаболические процессы*, неразрывно связанные с этой *структурой* [1].

На сегодняшний день считается, что наиболее чувствительными к действию радиации являются ДНК и мембраны, поэтому делается акцент на изучении процессов именно в них. Под действием ионизирующего излучения изменяются структурно– функциональные показатели биомембран. Потеря способности клеточной мембраны регулировать обмен веществ ведет к изменению ряда метаболических процессов в клетках и тканях . В частности, нарушается *водный баланс* (например, возникает отек – набухают эпителиальные клетки кишечника, эритроциты, мышечные клетки).

Наряду с этим нарушаются *электрические процессы* (в результате увеличения у аксона пассивной проницаемости для ионов происходит уменьшение амплитуды мембранного потенциала и снижение скорости распространения нервного импульса [2].

Изменения как диффузионных, так и электрических процессов на клеточном и тканевом уровнях являются основой радиационного повреждения целостного организма. Так отек миокарда, возникающий в результате нарушения структуры клеточных мембран, в частности клеток капилляров, а также нарушение процессов распространения электрического возбуждения в сердце приводит к нарушению сократительной способности миокарда, что в конечном счете ведет к расстройству кровообращения в целом [3].

В данной работе выделены два направления моделирования процессов, связанных с действием радиации на мембранные структуры, определяющие гемодинамические явления:

1. возможные механизмы нарушения транскапиллярного обмена веществ – нарушение *синергизма фильтрационно – диффузионных процессов* в системе «кровь – ткань»;
2. возможные механизмы изменения *амплитуды и скорости распространения потенциала действия* в нервном волокне.

Часть 1.

Нарушение синергизма фильтрационно – диффузионных процессов в системе "кровь - ткань" под действием ионизирующего излучения

Транскапиллярный обмен происходит главным образом за счет диффузионных и фильтрационно – реабсорбционных процессов. Известно, что переносу дыхательных газов способствует *конвекция* цитоплазмы в эритроцитах или клетках ткани, а также плазмы и интерстициальной жидкости [4]. В данной работе рассматривается модель диффузии молекул кислорода через стенку капилляра в условиях перемешивания, создаваемого фильтрационно – реабсорбционными процессами (как в норме, так и при нарушении ультраструктуры капилляра, возникающего под действием ионизирующего излучения).

Математическая модель диффузионных процессов в капилляре

Так как переносчиком кислорода являются эритроциты, то при анализе питания ткани кислородом необходимо учитывать их периодическое движение по капилляру.

На рисунке 1 показано движение фиксированного эритроцита по капилляру в разные моменты времени.

Найдем функцию распределения концентрации кислорода ткани. Для этого рассмотрим трехмерную систему распределения концентрации кислорода, сделав при этом следующие допущения:

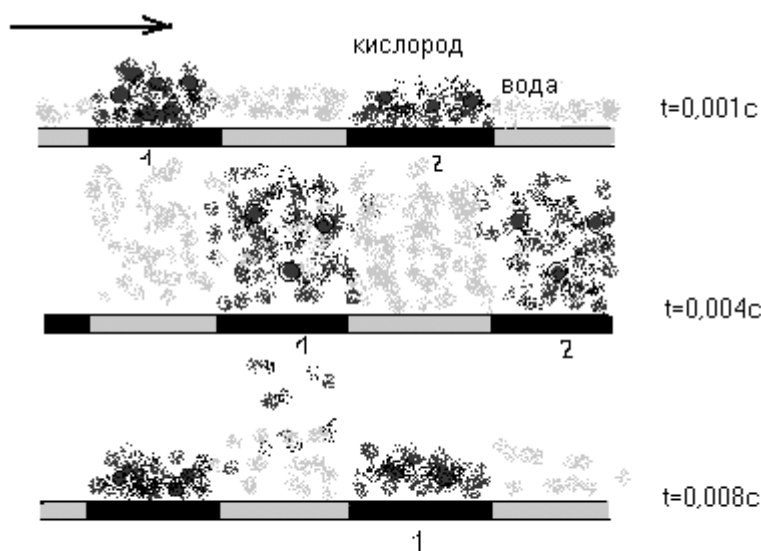


РИС.1 Периодическое движение эритроцитов по капилляру.

- ✓ молекулы кислорода принимаем за броуновские частицы;
- ✓ отказываемся, вследствие нерегулярного характера движения броуновской частицы, от описания движения какой-либо одной из них, будем описывать эволюцию молекулы кислорода с помощью функции распределения U ;
- ✓ кровь рассматриваем как неоднородную жидкость, с учетом движения эритроцитов;
- ✓ движение эритроцитов по капилляру считаем равномерным и периодическим;
- ✓ эритроцит – точечный источник кислорода ;
- ✓ не учитывается структура ткани, рассматривается диффузия кислорода в воде.

Так как распределение по импульсам броуновских частиц является в любой момент максвелловским, то нас будет интересовать только функция распределения по координатам $U(r,t)$, такая что $U(r,t)dr$ определяет вероятность обнаружить броуновскую частицу в объеме $(r, r + dr)$ в момент времени t , причем

$$\int U(r, t) dr = 1$$

Упростим нашу задачу рассмотрением распределения кислорода от одного эритроцита. Будем считать, что наши броуновские частицы стабильны, не исчезают, не рождаются вновь, то функция распределения должна удовлетворять уравнению непрерывности:

$$\frac{\partial U}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \vec{r}}(U\vec{v}) = 0.$$

Так как никаких внешних сил, действующих на броуновскую частицу, нет, то поток обеспечивают только случайные «флуктуирующие» воздействия на нее со стороны частиц среды (других молекул кислорода). Случайное блуждание с макроскопической точки зрения имеет характер диффузионного процесса, что также верно с физической и биологической точек зрения. Поэтому диффузионный поток частиц мы запишем как

$$Uf_{случ} = -D \frac{\partial U}{\partial \vec{r}},$$

где величина D по физическому смыслу является коэффициентом диффузии броуновских частиц. Далее рассматривается состояние термодинамического равновесия и в результате получим частный случай уравнения Фоккера-Планка:

$$\frac{\partial U}{\partial t} - D\Delta U = 0$$

Это линейное дифференциальное уравнение, дополненное условием нормировки.

Рассмотрим одну координату, направленную перпендикулярно движению эритроцитов в капилляре. Таким образом, имеется «бесконечная» система с условием отсутствия потоков на бесконечности и начальным условием, соответствующим нахождению молекулы кислорода в начальный момент времени на поверхности капилляра в точке $x=0$:

$$\frac{\partial U}{\partial t} = D\Delta U,$$

$$y = 0,$$

$$z = 0,$$

$$U(0, x) = \delta(x),$$

$$\int_{-\infty}^{\infty} dx U(x, t) = 1,$$

$$U|(x \rightarrow \pm\infty) = 0,$$

$$\frac{\partial U}{\partial x}|(x \rightarrow \pm\infty) = 0.$$

Линейное дифференциальное уравнение, дополненное условием нормировки, начальными и граничными условиями, полностью определяет решение для искомой функции распределения.[5] Но необходимо добавить, что искомая функция распределения связана с получаемой из уравнения соотношением (1):

$$\tilde{U} = Q \cdot U$$

Q - количество кислорода, выбрасываемого эритроцитами в межклеточную жидкость из капилляра за один акт.

Для того, чтобы решить данное уравнение, перейдем к Фурье – представлению

$$U(x, t) = \frac{1}{2\pi} \cdot \int_{-\infty}^{+\infty} dk U_k(t) e^{ikx},$$

Получаем в k -ом представлении элементарную математическую задачу

$$\dot{U}_k = -Dk^2 U_k,$$

$$U_k(0) = 1,$$

Таким образом, получаем

$$U_k(t) = e^{-Dk^2 t}$$

Откуда, переходя к x – представлению, получаем искомый ответ

$$U(x,t) = \left(\frac{1}{2\sqrt{\pi Dt}} \right)^3 e^{-\frac{x^2}{4Dt}}.$$

С учетом соотношения (1), получаем распределение концентрации кислорода в ткани путем его диффузии из эритроцита сквозь стенку капилляра (2):

$$\tilde{U}(x,t) = Q \cdot \left(\frac{1}{2\sqrt{\pi Dt}} \right)^3 e^{-\frac{x^2}{4Dt}}.$$

Теоретическое определение *коэффициента диффузии* газа в жидкости весьма затруднительно. В справочнике [6,7] приведены значения коэффициента молекулярной диффузии для кислорода в воде:

$$D = 2.6 \cdot 10^{-9} \frac{M^2}{c}.$$

В дальнейшем молекулярную диффузию будем называть *естественной*.

В жидкостях возможен эффект выравнивания примесей в турбулентном потоке. *Турбулентная* диффузия – перенос вещества в пространстве, обусловленный турбулентным движением среды, или диффузия в условиях перемешивания. Такой процесс носит не молекулярный, а турбулентный характер; ему соответствует некоторый эффективный коэффициент турбулентной диффузии D_t .

Для оценки D_t можно воспользоваться соотношением: $D_t \sim \nu_T$, где ν_T – кинематическая вязкость.[7] Она связана с нормальной вязкостью и плотностью вещества как

$$\nu_T = \frac{\eta}{\rho}.$$

Рассчитаем значение D_t (значение нормальной вязкости берем при температурах $T=320K$ и $T=300K$ соответственно):

$$\eta = 0.56 \cdot 10^{-3} \text{ Па} \cdot \text{с},$$

$$\eta = 0.82 \cdot 10^{-3} \text{ Па} \cdot \text{с},$$

$$D_T \approx 5 \cdot 10^{-7} \frac{\text{м}^2}{\text{с}}.$$

Численные значения всех параметров.

Кислородная емкость крови.

$$Q = 1.3 \cdot 10^{-13} \text{ мл}$$

Большая часть кислорода переносится кровью в виде химического соединения с гемоглобином. 1 моль гемоглобина может связать до 4 моль кислорода. Поскольку объем 1 моль идеального газа составляет 22,4 л, 64500 г гемоглобина связывают $4 \cdot 22,4$ л кислорода, а 1 г гемоглобина – 1,34 мл кислорода (число Хюфнера).

Исходя из числа Хюфнера, можно, зная содержание гемоглобина, вычислить кислородную емкость крови, которая получается равной 0,2 л кислорода на 1 л крови.

Реакция взаимодействия кислорода с гемоглобином подчиняется закону действующих масс. Процент оксигемоглобина от общего содержания гемоглобина называют кислородным насыщением:

$$S_{O_2} = \frac{[HbO_2]}{[Hb] + [HbO_2]} \times 100\%.$$

Зная величину кислородного насыщения, можно, исходя из числа Хюфнера, вычислить объемное содержание кислорода в крови в л:

$$[O_2] = 1,34 \cdot [Hb] \cdot S_{O_2} \cdot 10^{-5}.$$

Подставляя в это уравнение количественные значения кислородного насыщения, можно вычислить, что в артериальной крови ($S=97\%$) содержание кислорода составляет примерно 200 мл/л, а в венозной ($S=73\%$) оно равно примерно 140 мл/л. Таким образом, за один акт теряется около 69 мл/л. Так как длина капилляра примерно в 100 раз больше диаметра эритроцита, то один эритроцит выбрасывает 0,6 мл/л кислорода (*уровень начальной концентрации кислорода*). Для того, чтобы получить Q , необходимо 0,6 мл/л умножить на объем эритроцита:

$$Q = 0,6 \cdot \frac{4}{3} \pi R^3 = 0,6 \cdot \frac{4}{3} \cdot 3,14 \cdot (4 \cdot 10^{-6})^3 = 1,3 \cdot 10^{-16} \frac{\text{мл} \cdot \text{м}^3}{\text{л}} = 1,3 \cdot 10^{-13} \text{ мл}.$$

Период движения эритроцитов.

$$T = 0.008c$$

Скорость движения эритроцита по капилляру составляет примерно 0,1 см/с (учитывая размер эритроцита, капилляра и скорость кровотока). Так как диаметр эритроцита составляет 8 мкм, то расстояние между эритроцитами – 4 мкм (исходя из принятой модели). Если один эритроцит прошел по капилляру около 8 мкм (в это время на его бывшее место пришел новый эритроцит), то это самое характерное время периода движения эритроцитов получается равным около 0,001с.

Уровень очистки кислорода принят за 0.01% от начальной концентрации

$$0.01\%U_0 = 6 \cdot 10^{-5} \frac{\text{мл}}{\text{л}}$$

Скорость поступления кислорода, необходимая для питания ткани

$$v_0 \approx 0,01 \frac{\text{мл} / \text{л}}{\text{с}}$$

Коэффициенты естественной и турбулентной диффузии.

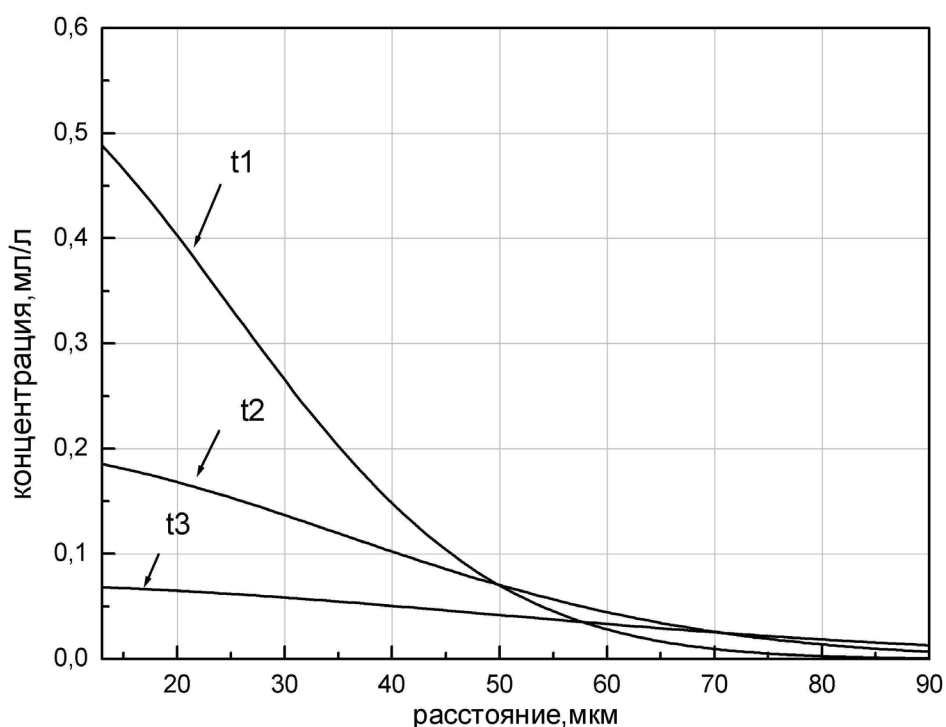
$$D_T = 1,5 \cdot 10^{-7} \frac{\text{м}^2}{\text{с}},$$

$$D_E = 10^{-9} \frac{\text{м}^2}{\text{с}}.$$

Результаты расчетов.

На рис.2 показана зависимость концентрации кислорода от расстояния в разные моменты времени при «турбулентной» диффузии. На рисунке видно, что кислород с течением времени распределяется на более дальние

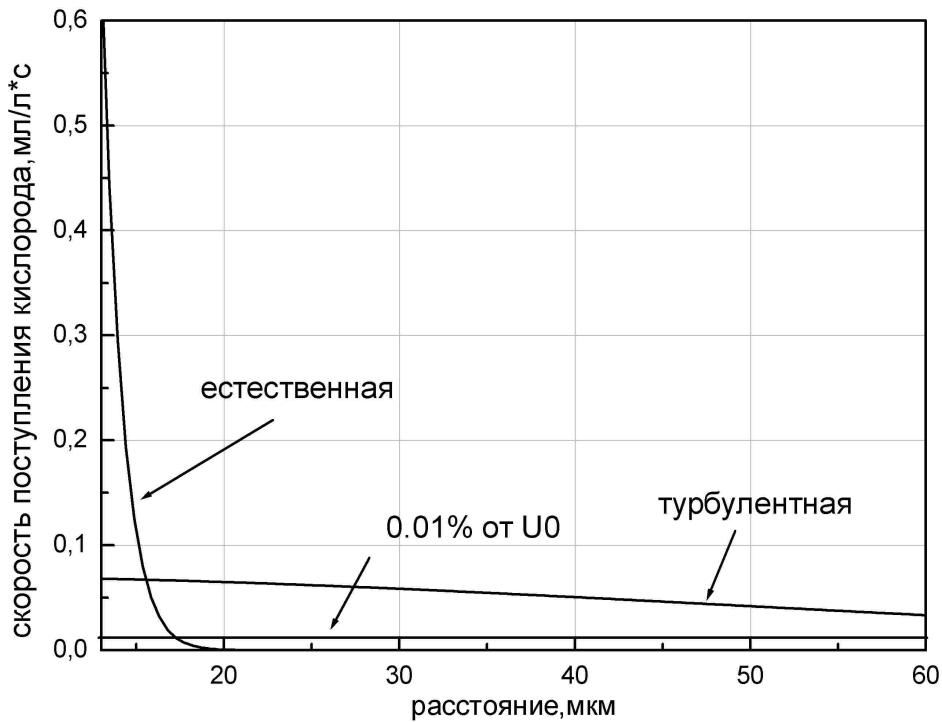
Рис.2 Зав-ть при $t_1=0.002c, t_2=0.004c, t_3=0.008c$



расстояния, т.е. показан процесс диффузии.

На рис.3 показана скорость поступления кислорода в точку x (т.е. в направлении, перпендикулярном капилляру) в момент времени $t=T$, т.е. в момент прихода нового эритроцита в данную точку x . Из рисунка видно, что при естественной диффузии кислорода достаточная скорость питания будет только в клетках, расположенных на расстоянии около 20 мкм. Учитывая, что каждый капилляр должен питать ткань в радиусе 60 – 80 мкм вокруг себя, можно сделать вывод, около 60% ткани не получают кислород в достаточной мере.[4], в то время как при турбулентной диффузии характерное расстояние, где достаточная скорость поступления

рис.3 Зависимость U от расстояния



кислорода, составляет около 60 мкм, т.е. в условиях перемешивания поступление кислорода становится более эффективным для питания ткани.

В соответствии с выбранной моделью U – концентрация кислорода, приносимого эритроцитом. Пусть v_0 – скорость поступления кислорода, необходимая для нормального питания ткани, измеряемая в мл/л*с. Тогда условие нормального питания ткани можно записать в виде

$$U \geq v_0 t.$$

Т.е. приход \geq расхода кислорода в ткани. Введем понятие x_{\max} – расстояние, на котором выполняется условие нормального питания ткани:

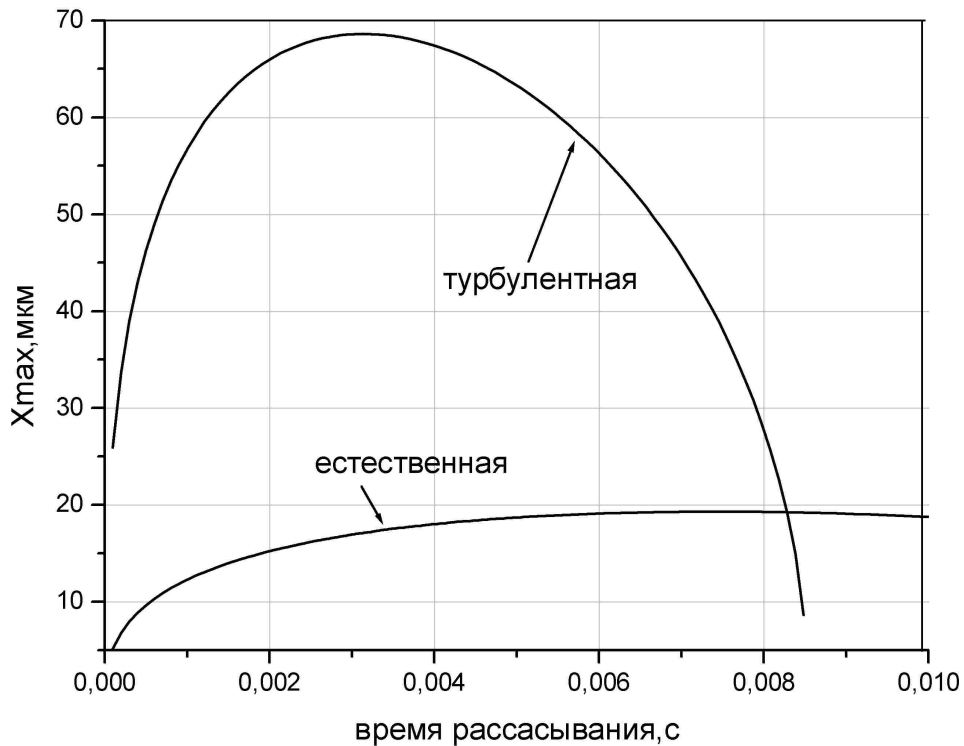
$$Q \left(\frac{1}{2\sqrt{\pi Dt}} \right)^3 e^{-\frac{x^2}{4Dt}} \geq v_0 t,$$

$$\frac{x^2}{4Dt} \leq \ln \frac{Q}{v_0 t (2\sqrt{\pi Dt})^3},$$

$$x_{\max} \leq 2 \sqrt{Dt \ln \left(\frac{Q}{v_0 t (2\sqrt{\pi Dt})^3} \right)}.$$

На рис.4 показана зависимость максимального расстояния распространения кислорода от времени в условиях естественной и турбулентной диффузии. Из рисунка видно, что при естественной

рис.4 Зависимость X_{\max} от времени рассасывания.



диффузии питание доходит до 20 мкм, а время «очистки» превышает 0.008с (время прихода нового эритроцита). При турбулентной диффузии X_{\max} составляет около 60 мкм и время очистки ~ 0.008с. Таким образом, при турбулентной диффузии кислород «рассасывается» до уровня 0.01% от начальной концентрации к приходу нового эритроцита, в то время как при естественной диффузии время «рассасывания» кислорода больше 0.008с, ткань не успевает очиститься.

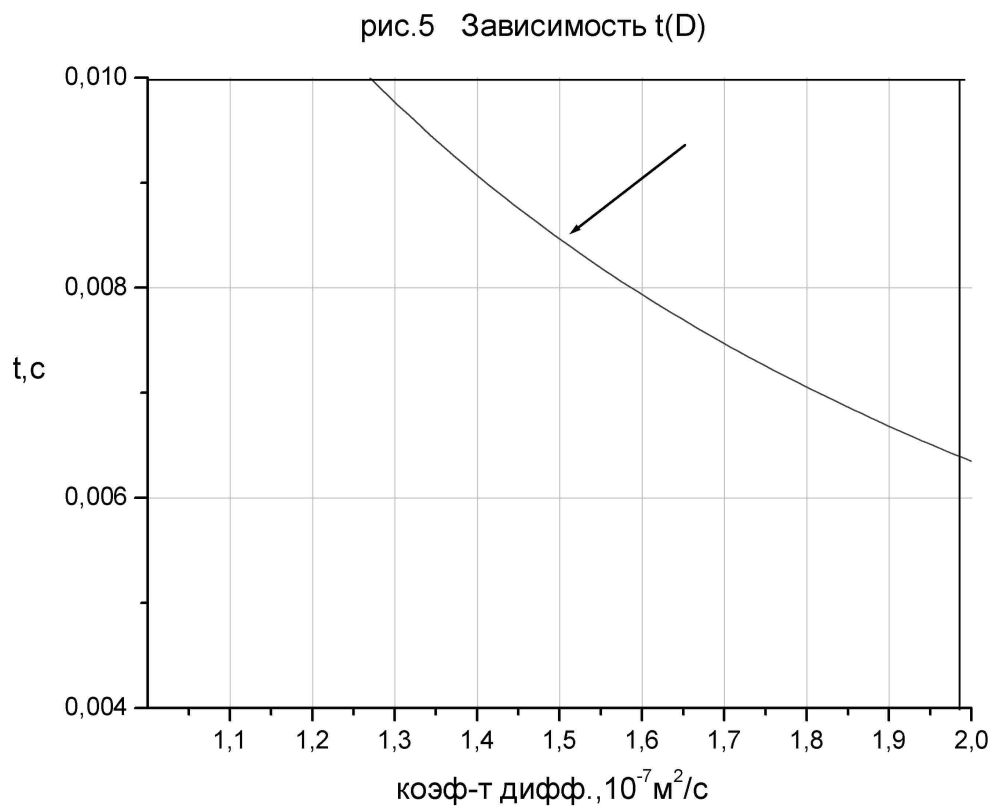
Время «рассасывания» кислорода можно оценить следующим образом. В соотношении (1) приравняем x к нулю и будем считать, что ткань должна очиститься до уровня 0.01% от начальной концентрации:

$$10^{-4} U_0 = \frac{Q}{\left(2\sqrt{\pi D t_{\text{рас}}}\right)^3},$$

$$\sqrt{\pi D t_{\text{рас}}} = \frac{1}{2} \left(\frac{Q \cdot 10^4}{U_0} \right)^{\frac{1}{3}},$$

$$t_{\text{рас}} = \frac{1}{\pi D} \left(\frac{Q \cdot 10^4}{U_0} \right)^{\frac{2}{3}}$$

На рис.5 показана зависимость времени «рассасывания» кислорода в ткани от коэффициента диффузии. Из рисунка видно, что при



турбулентной диффузии время очистки $\sim 0.008\text{с}$, в то время как при естественной $\sim 1\text{с}$, т.е. при естественной диффузии ткань очищается медленно, а при турбулентной к приходу нового эритроцита ткань очистится до 0.01% от начальной концентрации, что обеспечивает эффективный выход кислорода из капилляра в ткань.

Таким образом, говоря о синергизме фильтрационно – диффузионных процессов, необходимо учитывать, что при нормальных физиологических условиях происходит диффузионное распространение кислорода в ткани в условиях перемешивания, т.е. турбулентная диффузия.

Нарушение синергизма фильтрационно – диффузионных процессов в организме под действием ионизирующего излучения.

Существует мнение, что *гибель опухолевых клеток при лучевой терапии связана не только с первичными лучевыми эффектами, но и в большей степени зависит от поражения сосудов.* Изменение гемодинамики под влиянием ионизирующих излучений имеет особое значение в связи с зависимостью эффективности лучевого лечения от степени кровоснабжения опухоли.

В результате радиоактивного облучения организма происходят значительные нарушения в работе сердечно – сосудистой системы, в том числе изменения процессов микроциркуляции. Пострадиационные паталогические эффекты в капиллярном эндотелии носят массовый характер и затрагивают большую часть этой клеточной популяции даже при относительно низкой дозовой нагрузке. Эта реакция поддерживается на высоком уровне также в отдаленные периоды после облучения.[1,2,3]

Лучевое поражение капилляров.

Сосудистые эффекты функционального порядка разделяют на:

- ✓ быстро развивающиеся изменения рефлекторного генеза, которые определяют локальные нарушения микроциркуляции в облученных тканях;
- ✓ относительно медленно и поздно развивающиеся изменения, в основе которых лежат метаболические и структурные нарушения.

К *первичному* поражению капилляров относятся:

- ✓ *Клеточный отек.* Признаки клеточного отека – изменение плотности цитоплазматического матрикса, уменьшение абсолютной и относительной численности цитоструктур и рост объема клетки.
- ✓ *Уплотнение цитоплазматического матрикса.* Сопровождается сжатием клетки, уплотнением ядра и органоидов, уменьшением их размеров.

- ✓ *Повреждение цитомембран.* В том числе разрушается плазмалемма, формируются миелиновые структуры, выявляются дефекты типа миелиноподобной дегенерации. Встречаются также грубые разрывы цитомембран на терминальных стадиях отека и разбухания клеток.
- ✓ *Появление широких (до 1 – 3 мкм) промежутков между эндотелиоцитами.* Обнажается базальный слой капилляра, он сохраняется, как единственный структурный компонент стенки, поддерживающий ее непрерывность в дефектных местах.
- ✓ *Изменения базального межклеточного слоя капилляров.* Зоны неравномерного уменьшения толщины и плотности базального слоя.
- ✓ *Повреждение межклеточных контактов в эндотелии и расширение межклеточных щелей.*

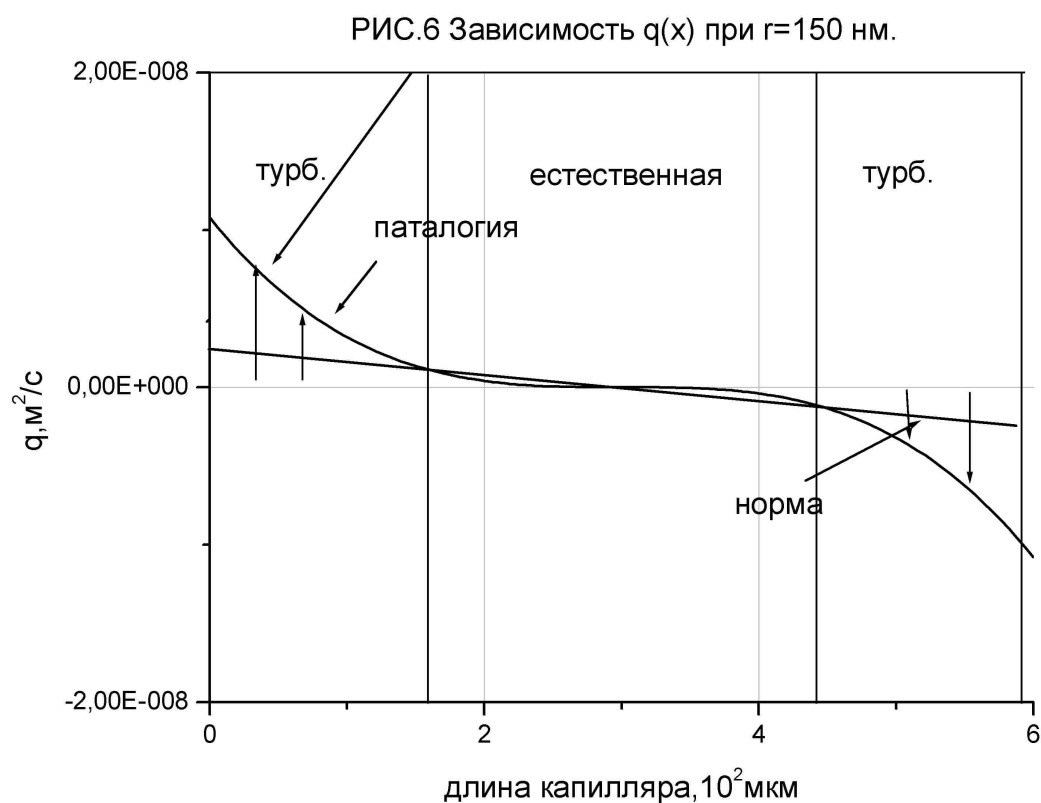
Ко вторичному поражению в капиллярах относятся:

- ✓ *Нарушение межклеточных контактов в эндотелиальном пласте.* Вследствие сокращения размеров контактных зон происходит "дискомплексация" выстилки и слушивание отдельных эндотелиоцитов в просвет сосуда. Эти процессы являются причиной "хрупкости" сосудистой стенки.
- ✓ *Образование микротромбов.*
- ✓ *Накопление жидкости в субэндотелиальном пространстве.*
- ✓ *Дефекты базального неклеточного слоя.* Резкое возрастание группы капилляров, с базальным слоем малой толщины.
- ✓ *Межклеточные промежутки.* Крайней степенью этих изменений оазывается смена обычного черепицеобразного перекрытия краев клеток их точечным соприкосновением – только в предельно суженной полоске плотного контакта. Эти преобразования должны способствовать повышению проницаемости контактных зон.

Суммарное повреждение эндотелия капилляров становится наибольшим через 4 суток после общего облучения и захватывает до 50% клеток популяции (доза 0.5 – 4.5 Гр). Через 3 – 18 месяцев этот эффект несколько снижается - до 30-40%. После локального прямого радиационного воздействия (9 – 100 Гр) степень повреждения выше: она достигает максимальных значений в первые сутки, а затем на 20 – 30е сутки (до 70 – 80%). Наибольшие изменения обнаруживаются в условиях непрямого радиационного воздействия, когда содержание поврежденных клеток в течение первых суток возрастает до 80 – 90% при дозе 18 Гр.

Нарушение фильтрационно – диффузионных процессов в капилляре.

При воздействии ионизирующего излучения наблюдаются многочисленные структурные и функциональные повреждения капилляров. Наиболее выраженным из них является увеличение проницаемости стенки, которое мы можем моделировать как увеличение радиуса пор и их количества.[8,9]



На рис.6 показана зависимость скорости выхода плазмы из пор капилляра при их радиусе 150 нм (норма – 30 нм) и увеличении количества пор на ед. площади в 5 раз. В модели учтено также изменение разности онкотического давления всвязи с выходом белка из плазмы в интерстициальное пространство при увеличении радиуса пор. Как видно из графика, при увеличении радиуса пор функция $q(x)$ приобретает ярко выраженный нелинейный характер: резкое падение давления происходит в начале и в конце капилляра, а в средней части оно остается практически постоянным. Вследствие этого интенсивный обмен веществ происходит только на концах капилляра. Кислород хорошо выходит в ткань только по краям капилляра, а в центре возникает область, обедненная кислородом,

поскольку в центральной части капилляра (от 150 мкм до 450 мкм) происходит естественная диффузия, а по краям – турбулентная.

Нормальное движение жидкости в ткань и обратно также происходит только на концах капилляра. Это приводит к неоднородности обмена веществ вдоль всего капилляра.

Согласно данной модели нарушение ультраструктуры капилляра под действием ионизирующего излучения приводит к нелинейности распределения гемодинамических процессов вдоль него. Нелинейность распространения скорости выхода жидкости из капилляра в свою очередь может нарушить синергизм диффузионно – фильтрационных процессов и тем самым привести к неоднородности распределения кислорода в ткани, что в конечном счете может привести к *локальной гипоксии* и даже к *некрозу ткани*.

Часть 2

Теоретическое и экспериментальное исследование влияния ионизирующего излучения на характеристики потенциала действия в нервном волокне

Эксперименты проводились совместно с доктором биологических наук Максимовым Г.В. – кафедра биофизики биологического факультета МГУ (зав. кафедрой профессор Рубин А.Б.), на ускорительном комплексе (корпус № 19, МГУ) – зав. лабораторией кандидат физ.-мат. наук Спасский А.В.

Моделирование влияния ионизирующего излучения на характеристики потенциала действия

Важнейшим свойством нервного импульса является его способность распространяться вдоль волокна без затухания с постоянной скоростью. *Распространение возбуждения* связано с протеканием *локальных токов* между покоящимися и возбужденными участками. Одностороннее проведение импульса по нервному волокну связано с тем, что участки, в которых потенциал действия завершен, теряют на некоторое время способность к возбуждению.

В волокнах позвоночных большая часть поверхности покрыта *миелином*, который действует как изолятор, поэтому локальный ток проходит между *перехватами Ранвье* (рис.1). В результате возбуждение передается скачком от одного перехвата Ранвье к другому, причем с большей скоростью и с меньшими затратами энергии, чем в немиелинизированных волокнах сравнимого диаметра [11].

Малые энергетические потери объясняются тем, что электрическая емкость миелиновой оболочки очень

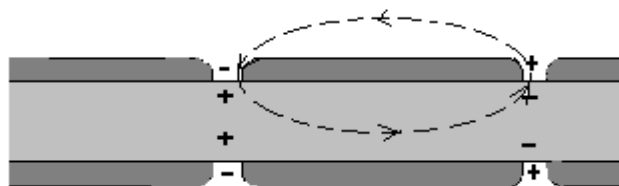


РИС.1 Распространение возбуждения по перехватам Ранвье.

мала и на ее зарядку требуется значительно меньше энергии, чем на зарядку мембраны аксона беспозвоночных, имеющей высокую электрическую емкость. Плотность ионных каналов в перехвате Ранвье в 100 раз больше, чем в других участках аксона. В дальнейшем будет рассмотрен лишь процесс передачи импульсов по перехватам Ранвье.

Пусть в некоторой точке аксона приложена разность потенциалов V_0 по отношению к уровню потенциала покоя. Распространение потенциала покоя вдоль аксона в условиях, когда мембрана не возбуждена, описывается функцией

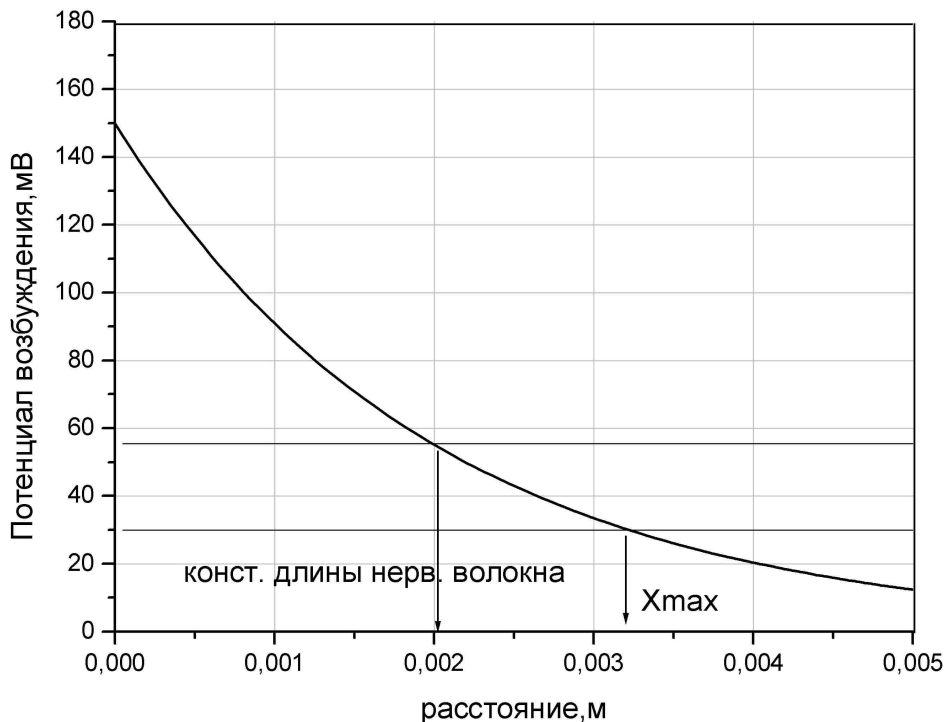
$$V = V_0 \cdot e^{-\frac{x}{\lambda}},$$

где λ - константа длины нервного волокна, описываемая формулой

$$\lambda = \sqrt{\frac{\rho_m l r}{2 \rho_a}},$$

ρ_m – удельное электрическое сопротивление оболочки волокна, r – радиус волокна, l – толщина оболочки волокна, ρ_a – удельное электрическое сопротивление аксоплазмы.

рис.2 Зависимость $V(x)$ от расстояния при норм. физ. усл.



На рис. 2 приведена зависимость $V(x)$ в волокне при нормальных физиологических условиях. Из рисунка видно, что X_{max} (расстояние, на котором потенциал возбуждения больше порогового значения) больше λ , $X_{max} \approx 3 \text{ мм}$, $\lambda \approx 2 \text{ мм}$.

Таким образом, возбуждение охватывает 1-2 перехвата Ранвье (среднее расстояние между перехватами Ранвье 1-2 мм).

Под действием ионизирующего излучения происходит разрушение мембранных структур. В случае миелинового волокна происходит *демиелинизация* – разрушение миелиновой оболочки.

При расчетах ПД нарушение структуры миелиновой оболочки можно рассматривать как увеличение количества «пассивных» пор (дырок) в мембране (рис.3).

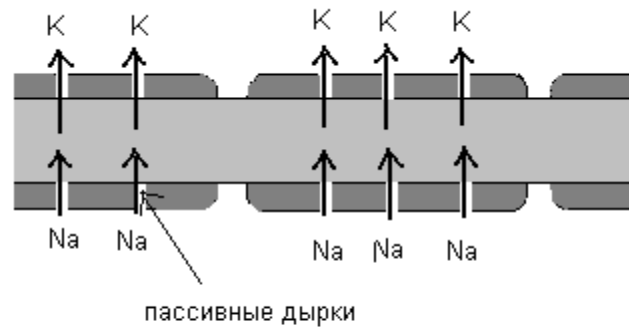


РИС.3 Образование пассивных дырок в миелиновой оболочке.

Увеличение количества «пассивных» пор может повлиять на два процесса: пассивный транспорт ионов калия и натрия через мембрану и увеличение электропроводимости мембраны. Оба процесса повлияют на *величину амплитуды* нервного импульса и на *скорость* его распространения вдоль волокна.

Уменьшение амплитуды ПД

Известно, что амплитуда ПД может быть записана в виде суммы потенциалов покоя и реверсии (рис.4):

$$\varphi_M^{\partial} = \left| \varphi_M^n \right| + \varphi_M^{rev}$$

Потенциал покоя определяется в основном ионами калия, потенциал реверсии – ионами натрия:

$$\varphi_M^n = -\frac{RT}{F} \ln \frac{[K^+]_{вн}}{[K^+]_{нар}}$$

$$\varphi_M^{rev} = -\frac{RT}{F} \ln \frac{[Na^+]_{вн}}{[Na^+]_{нар}}$$

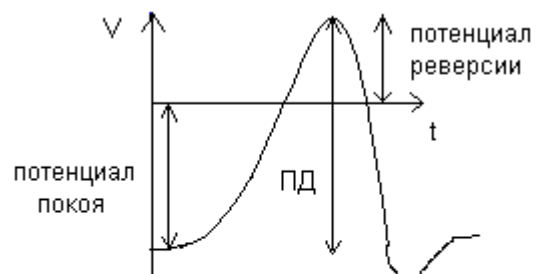


РИС.4 ПД в нервном волокне.

Математическое моделирование данного процесса.

Пусть концентрация ионов натрия внутри – x , снаружи – y . Необходимо найти их зависимости от количества падающих частиц. Верны следующие соотношения:

$$dx = -dy, \quad dy = -k(y-x)dN, \quad \varphi_M^{pec} = -\frac{RT}{F} \ln \frac{x}{y}.$$

Здесь мы считаем что, количество появившихся дырок пропорционально числу дейтронов (N). Далее продифференцируем второе соотношение по N . Получим уравнение второго порядка и решим его.

$$\frac{d^2 y}{dN^2} = -k \left(\frac{dy}{dN} - \frac{dx}{dN} \right)$$

$$\frac{d^2 y}{dN^2} = -2k \frac{dy}{dN},$$

$$z = \frac{dy}{dN},$$

$$\frac{dz}{dN} = -2kz,$$

$$z = -k(y_0 - x_0)e^{-2kN},$$

$$\frac{dy}{dN} = -k(y_0 - x_0)e^{-2kN},$$

$$y = y_0 - \frac{(y_0 - x_0)}{2}(1 - e^{-2kN}),$$

$$x = x_0 + \frac{(y_0 - x_0)}{2}(1 - e^{-2kN}),$$

Здесь принято, что x_0 и y_0 – начальные концентрации ионов натрия внутри и снаружи соответственно.

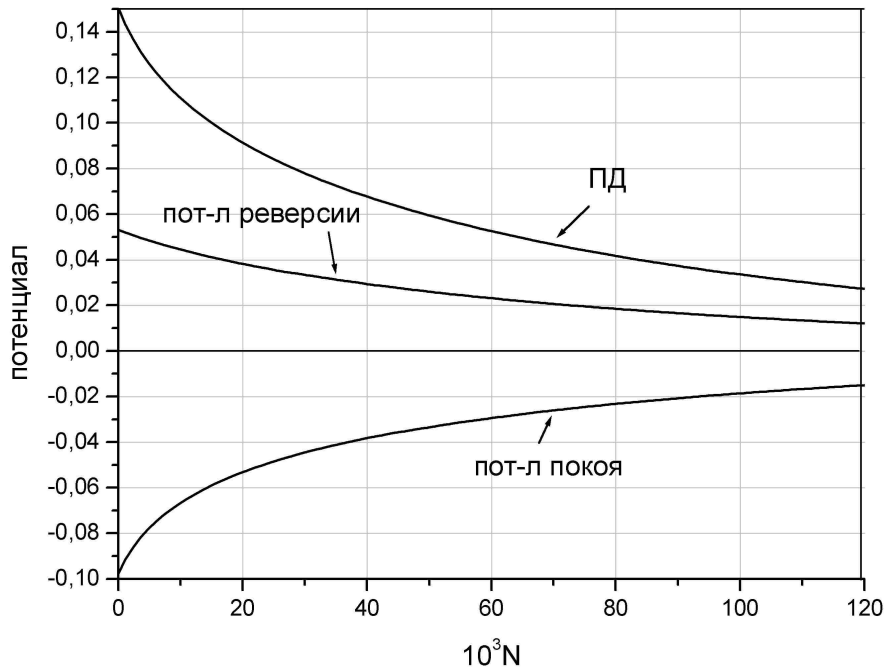
Если подставить получившиеся концентрации натрия (для калия аналогично) в формулы потенциала реверсии и покоя, то получатся искомые значения амплитуд потенциалов от количества дейтронов:

$$\varphi_M^{pec} = -\frac{RT}{F} \ln \frac{[Na^+]_0^{вн} + \frac{([Na^+]_0^{нар} - [Na^+]_0^{вн})}{2}(1 - e^{-2kN})}{[Na^+]_0^{нар} - \frac{([Na^+]_0^{нар} - [Na^+]_0^{вн})}{2}(1 - e^{-2kN})}.$$

$$\varphi_M^n = -\frac{RT}{F} \ln \frac{[K^+]_0^{вн} - \frac{([K^+]_0^{нар} - [K^+]_0^{вн})}{2}(1 - e^{-2kN})}{[K^+]_0^{нар} + \frac{([K^+]_0^{нар} - [K^+]_0^{вн})}{2}(1 - e^{-2kN})},$$

На рис. 5 показано, что с увеличением числа пор значения потенциалов реверсии, покоя и ПД должны стремиться к нулю.

рис.5 Зависимости пот. покоя и рев. от числа частиц



При увеличении N амплитуда ПД падает в области возбуждения и соответственно уменьшается длина участка вдоль волокна X_{max} , где потенциал превышает пороговое значение.

Амплитуда потенциала действия и является максимальным повышением потенциала V_0 над потенциалом покоя в области возбуждения:

$$V_0 = \varphi_m^0$$

На рис. 6, представлены графики распределения $V(x)$ для некоторых N .

рис.6.1 Распространение $V(x)$ вдоль нерв. волокна при $N=0$

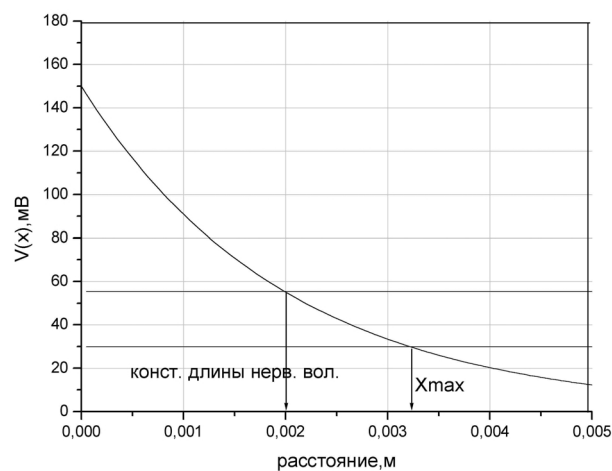


рис.6.2 Распространение $V(x)$ при $N=30000$

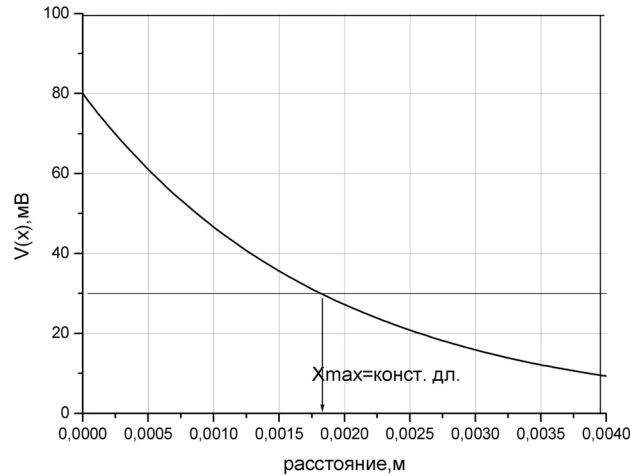
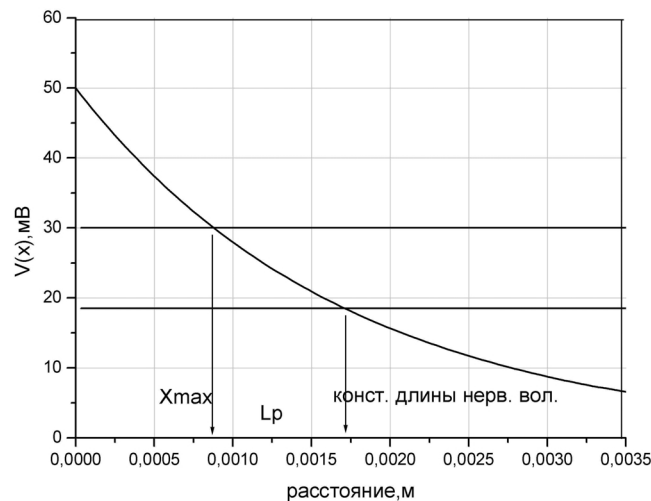


рис.6.3 Распространение $V(x)$ вдоль нерв. волокна при $N=60000$.



Видно, что с увеличением N X_{\max} становится меньше λ . И при некотором значении $N_{\text{крит}}$ X_{\max} становится меньше характерного расстояния между перехватами Ранвье ($L_p \sim 1,5$ мм). В этом случае амплитуда потенциала действия должна упасть до нуля. Из графиков видно, что это происходит при $N=30000$ (при $k=0,000005$).

Уменьшение скорости распространения ПД

Протекающие по принципу «все или ничего» процессы возбуждения в отдельных участках мембраны сопряжены друг с другом посредством *электротонического распределения* раздражающих токов вдоль нервного волокна. Ионы натрия, проникающие внутрь волокна в возбужденном участке мембраны, служат источником тока для возникновения

электротонического деполяризующего потенциала в соседнем, еще не возбужденном участке. Когда эта деполяризация достигает порога, она вызывает в этом участке возбуждение. Таким образом, состояние возбуждения распространяется посредством электротонической связи от возбужденных участков мембраны до еще невозбужденных.

Скорость проведения ПД по нервному волокну можно рассчитать с помощью сложных математических выкладок, зная зависимость локальных токов от потенциала и времени, а также условия, определяющие электротоническое распределение.

Одним из факторов, влияющих на скорость проведения потенциала действия, служит амплитуда натриевых токов во время возбуждения (величина *потенциала реверсии*). При уменьшении концентрации натрия скорость проведения ПД снижается и в конечном счете проведение блокируется.

Электротоническое распределение мембранных токов также является очень важным для скорости проведения ПД. Скорость электротонического проведения вдоль волокна определяется электрическими свойствами аксоплазмы и мембраны нервного волокна. В формулах это учитывается зависимостью от λ .

Сальтаторное распространение потенциала действия вдоль волокна возможно, если $X_{\max} > l_p$ (расстояние между перехватами Ранвье) в том участке волокна, где

$$\varphi_m \geq \varphi_m^{nop}.$$

В нормальных физиологических условиях, действительно, $X_{\max} \approx 3$ мм, $\lambda \approx 2$ мм, $l_p \approx 1-2$ мм.

Таким образом, эти условия выполняются.

Будем считать, что скорость распространения нервного импульса $U \sim X_{\max}$. При демиелинизации волокна аксон может потерять способность распространять нервный импульс. Это может происходить по двум причинам:

1. уменьшение градиента концентрации ионов из-за их пассивного транспорта через образовавшиеся поры. Это приведет к снижению амплитуды потенциала действия (см. предыдущий параграф).
2. уменьшение константы длины нервного волокна из-за уменьшения r_m .

Вследствие этого уменьшается величина повышения потенциала вдоль нервного волокна $V(x)$. При этом может возникнуть также ситуация, когда значение потенциала, достигающего следующий перехват Ранвье, окажется меньше порогового значения. Т.е. потенциал действия в этом перехвате Ранвье не сможет возникнуть.

Математическое моделирование данного процесса.

Из условия, что

$$V = V_0 \cdot e^{-\frac{x}{\lambda}},$$

найдем, что при некотором значении X_{\max} потенциал становится меньше порогового:

$$X_{\max} = -\lambda \cdot \ln \frac{\varphi_M^{\text{пор}}}{\varphi_M}.$$

Величина λ зависит от числа ионизирующих частиц (от числа пассивных пор).

Действительно, будем считать, изменение электропроводности мембран $d\rho_M$ пропорционально изменению числа частиц dN , причем коэффициент пропорциональности k тот же, что и в предыдущих расчетах:

при $N=0$ $\rho_M = \rho_{M0}$,

$$d\rho_M = -k\rho_M dN.$$

Тогда

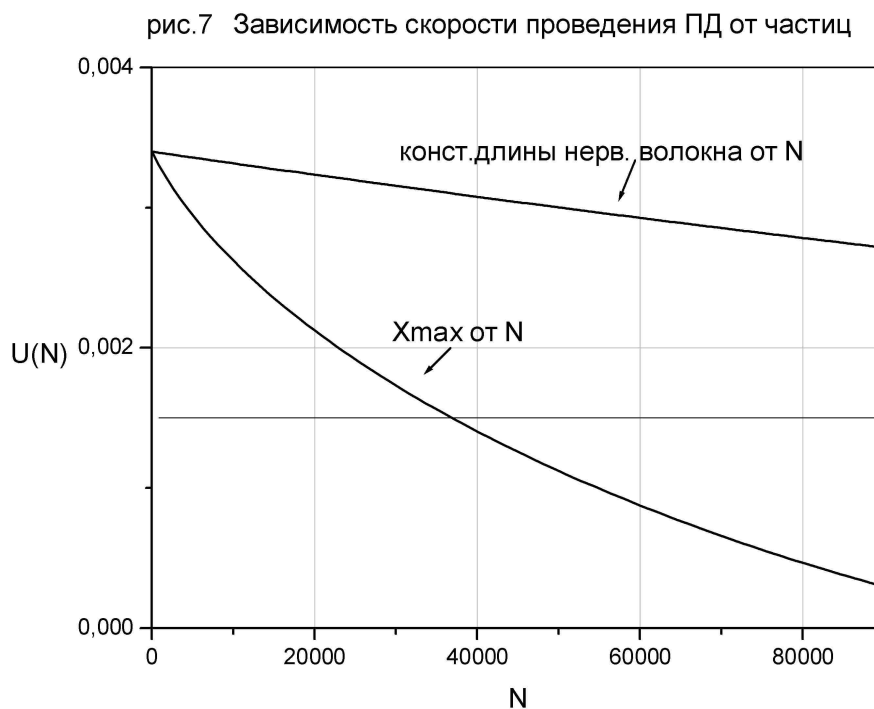
$$\rho_M = \rho_{M0} \cdot e^{-kN},$$

$$\lambda = \sqrt{\frac{\rho_{M0}}{2\rho_a} \cdot e^{-kN} l r}.$$

Так как зависимость амплитуды потенциала действия от числа частиц была получена ранее, то получаем окончательное выражение для X_{\max} :

$$X_{\max} = -\sqrt{\frac{\rho_{M0}}{2\rho_a} \cdot e^{-kN}} \ln \times \frac{\varphi_M^{nop}}{-\frac{RT}{F} \left(\ln \frac{[K^+]_0^{en} - \frac{([K^+]_0^{nap} - [K^+]_0^{en})(1 - e^{-2kN})}{2}}{[K^+]_0^{nap} + \frac{([K^+]_0^{nap} - [K^+]_0^{en})(1 - e^{-2kN})}{2}} + \ln \frac{[Na^+]_0^{en} + \frac{([Na^+]_0^{nap} - [Na^+]_0^{en})(1 - e^{-2kN})}{2}}{[Na^+]_0^{nap} - \frac{([Na^+]_0^{nap} - [Na^+]_0^{en})(1 - e^{-2kN})}{2}} \right)}$$

Зависимость $X_{\max}(N)$ приведена на рис. 7. Для сравнения на рисунке приведена зависимость $\lambda(N)$. Видно, что при $N=30000$ $X_{\max}=1,5$ мм, что соответствует характерному расстоянию между перехватами Ранвье. Можно считать, что при $N>30000$ происходит блокировка распространения потенциала действия.



Данная модель соответствует экспериментальным данным, представленными в работе [2,3], а также данным эксперимента, представленным далее.

Метод измерений и результаты эксперимента.

В работе применяли стандартный метод экстраклеточной регистрации мембранного потенциала и потенциала действия, с помощью которого определяли динамику изменения *амплитуды ПД* и *скорости проведения ПД*.

Данная работа состояла из двух частей:

1. измерение электрофизиологических параметров нерва в нормальных условиях;
2. измерение тех же параметров во время облучения нерва пучком дейтронов.

Блок-схема установки для регистрации мембранного потенциала и ПД в нормальных условиях и во время облучения представлена на рис.8.

Рис.8: в пластиковую камеру (3) с углублением для нервного ствола (4) подведены электроды (2), по которым к проксимальному концу нерва поступают возбуждающие электрические импульсы задаваемой частоты, длительности и амплитуды от электростимулятора (1). ПД, возникающий в нерве, посредством отводящих электродов (5) регистрируется на экране осциллографа (6). Облучение нерва проводилось с помощью циклотрона (7).

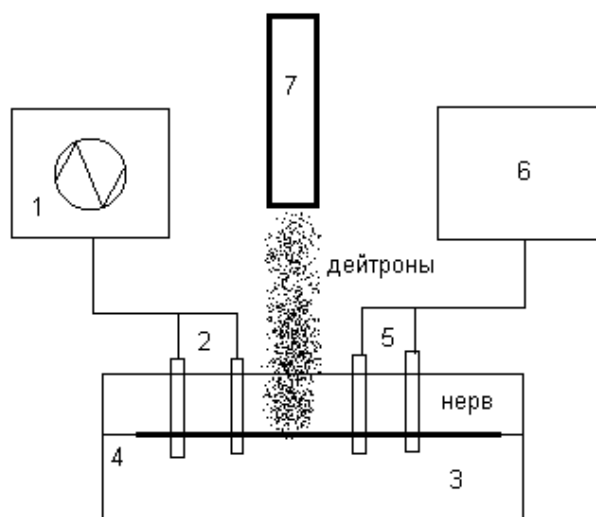


рис.8

Раздражающие импульсы подавались с постоянной длительностью 0.2 мс с частотой 100 имп/сек.

Нерв на ускорителе облучали дейтронами. Счетчик выдавал количество частиц, падающих на нерв, приблизительно каждые 2 минуты.

С помощью данного метода одновременно получали 3 параметра: количество частиц, расстояние от пика Б до пика А – время появления нервного импульса в ответ на раздражающее воздействие внешнего тока, равное времени прохождения нервным импульсом расстояния от

подводящих электродов до отводящих электродов (2 см), высоту пика А – амплитуду натриевой составляющей потенциала действия.

Характерный вид ПД на экране осциллографа показан на рис.9 при нормальных физиологических условиях и после облучения: А – амплитуда натриевого тока, Б – артефакт, импульс раздражающего тока, В – амплитуда калиевого тока.

Зная время движения импульса от подводящих до отводящих электродов и расстояние между электродами – 2 см, вычислялась скорость (U) распространения по нерву нервного импульса в м/сек: $U=0.02/T$. После получения результатов в течение времени облучения строились зависимости скорости проведения нервного импульса от числа частиц, а также зависимость амплитуды натриевого тока от числа частиц (см. рис. 10 и 11).

Из рисунков 10 и 11 видно, что амплитуда и скорость распространения ПД в нервном волокне уменьшается при облучении пучком дейтронов.

Данный эксперимент свидетельствует об адекватности вышеизложенной модели возможного влияния ионизирующего излучения на амплитуду и скорость распространения ПД..

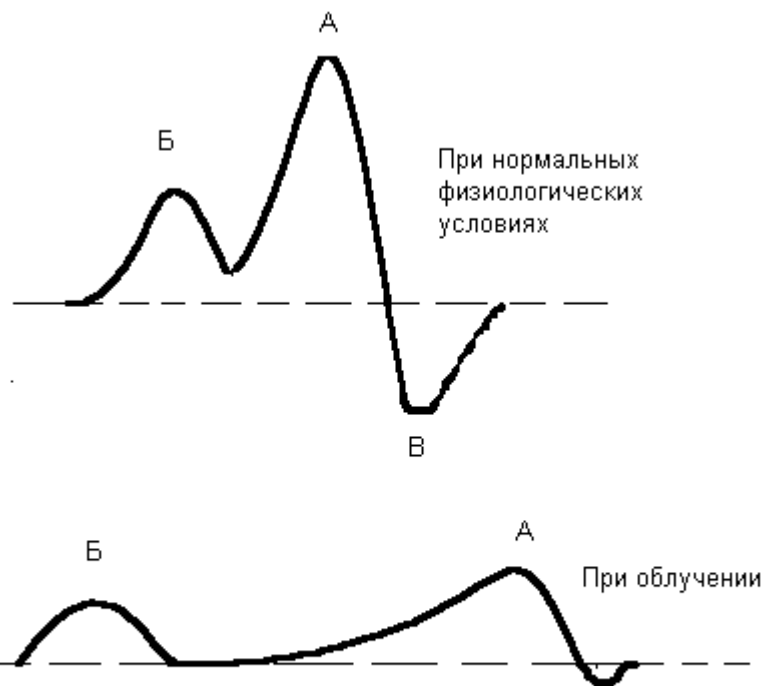


рис..9 Характерный вид ПД на осциллографе.

рис.10 Зависимость амплитуды ПД от количества частиц.

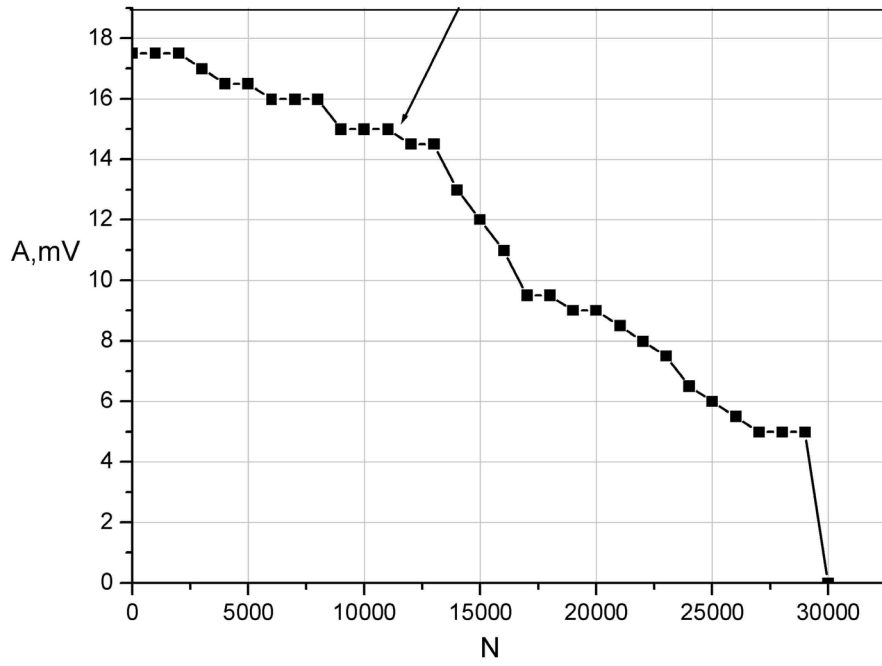
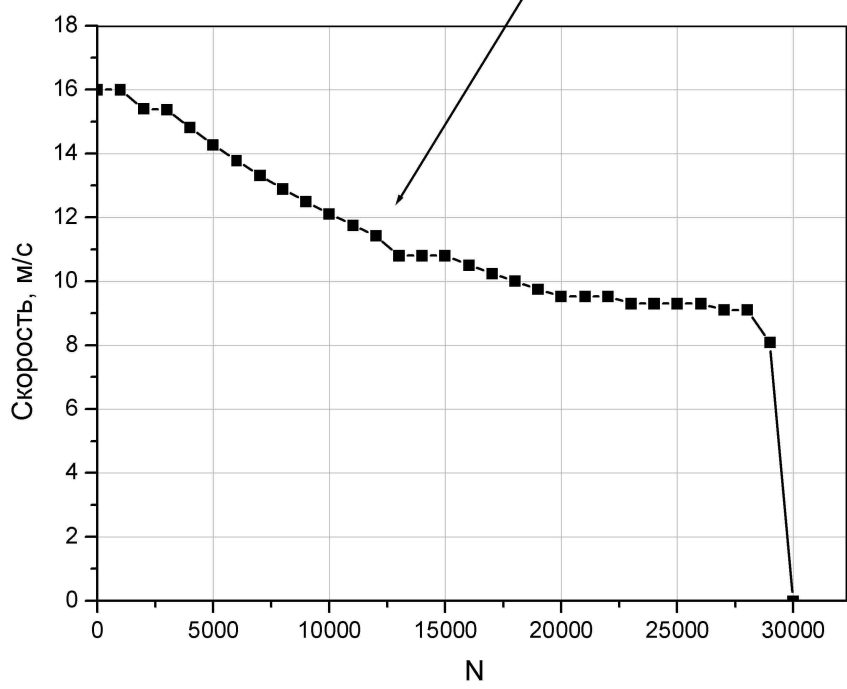


рис.11 Зависимость скорости проведения ПД от частиц.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кузин А.М. Структурно-метаболическая теория в радиобиологии. М.: Энергоатомиздат, 1988.
2. Коггл Дж. Биоэлектрические эффективности регуляции. М.: Энергоатомиздат, 1986.
3. Воробьев Е.И., Степанов Р.П. Ионизирующие излучения и кровеносные сосуды. М.: Энергоатомиздат, 1985.
4. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека, т.2. М.: Мир, 1996.
5. Тихонов А.Н., Самарский А.А. Уравнения математической физики. М.: Изд-во МГУ, 1999.
6. Химическая энциклопедия. М.: Большая Российская Энциклопедия, 1998.
7. Физические величины. Справочник, под редакцией Григорьева И.С., Мейлихова Е.З. М.: Энергоатомиздат, 1991.
8. Principles of Physiology. Edited by Robert M. Berne. Mosby-Yaer Book, 1996.
9. Kozlova Elena K., Chernysh Alexander M., Matteys Tatyana N. Modeling of the blood flow as the result of filtration-reabsorbtion processes in capillaries. American Journal Phisiology, 1999.
10. Козлова Е.К., Иванов С.А., Черныш А.М., Кошелев В.Б., Маттейс Т.Н. Моделирование распределения кровотока при фильтрационно-реабсорбционных процессах в капиллярах. М.: «Биофизика», 1999.
11. Рубин А.Б. Биофизика, т.2. М.: Книжный дом «Университет», 2000.

Елена Карловна Козлова
Александр Петрович Черняев
Ульяна Александровна Фомина
Александр Михайлович Черныш

**МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ
ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА
КИНЕТИКУ ПРОЦЕССОВ В МЕМБРАННЫХ
СТРУКТУРАХ (КАПИЛЛЯР, НЕРВ)**

Типография ордена «Знак Почета» издательства МГУ
119899, Москва, Ленинские горы
Тираж 50 экз.
Бесплатно.