

ИЗ ТЕКУЩЕЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Сложные режимы распространения возбуждения и самоорганизация в модели свертывания крови

Ф.И. Атауллаханов, Е.С. Лобанова, О.Л. Морозова,
Э.Э. Шноль, Е.А. Ермакова, А.А. Бутылин, А.Н. Заикин

Рассматривается простейшая математическая модель процесса свертывания крови: система трех дифференциальных уравнений в частных производных, описывающая кровь как активную (возбудимую) среду. В такой среде могут наблюдаться многие известные явления: бегущие импульсы, волны переключения, диссипативные структуры. Приводятся результаты анализа и численного исследования модели, полученные в недавних работах авторов. Обсуждаются следующие особенности образования динамических и статических структур в этой среде: 1) в модели свертывания крови могут наблюдаться три разных сценария образования локализованных неподвижных структур (пиков); 2) неустойчивые волны переключения индуцируют в модели различные сложные динамические режимы, часть которых приводит к затухающей активности всего пространства — динамическому хаосу; 3) существуют новые, обнаруженные в модели режимы распространения возбуждения в активных средах — устойчивые многогорбые импульсы, возникающие при бифуркациях волн переключения.

PACS numbers: 05.45. – a, 82.39. – k, 87.19.Uv

Содержание

1. Введение (87).
2. Математическая модель свертывания крови (88).
3. Методы исследования (89).
4. Сложные сценарии образования неподвижных пространственно локализованных структур (90).
 - 4.1. Вводные замечания: стоящие и движущиеся структуры в активных средах.
 - 4.2. Области с разными режимами в плоско-

- сти параметров (K_5, K_6). 4.3. Два сценария образования пика.
- 4.4. Формирование устойчивого пика из волны, замедляющей движение.
- 4.5. Волны, затухающие после прохождения конечного расстояния.
- 4.6. Формирование устойчивых пиков из динамических волн переключения.

5. Сложные динамические режимы в модели свертывания крови (95).
 - 5.1. Неустойчивые волны переключения и нестационарные режимы.
 - 5.2. Составные волны.
 - 5.3. Делящиеся волны.
6. Многогорбые импульсы (98).

- 6.1. Появление многогорбых импульсов при уменьшении коэффициента диффузии ингибитора.
- 6.2. Гипотеза о возникновении многогорбых импульсов в результате бифуркации волны переключения.

7. Заключение (100).

- 7.1. Место полученных результатов в общей теории активных сред.
- 7.2. Связь полученных результатов с современными представлениями о свертывании крови.

- Список литературы (103).

1. Введение

Среды, в которых источники энергии существуют в каждой точке пространства, демонстрируют удивительное разнообразие типов динамического поведения и самоорганизации. Как все более становится понятным, такие системы не исключение: чем глубже исследователи проникают в природу сложных систем — химических или физических, тем больше обнаруживается таких примеров. Но в наибольшей степени это относится к биологическим системам, которые по своей сути всегда далеки от равновесия и источники энергии в которых, как правило, распределены по всей среде. Изучение явлений в таких

Ф.И. Атауллаханов. Гематологический научный центр РАМН, 123167 Москва, Новый Зыковский пр. 4а, Российская Федерация
Тел./Факс (495) 612-88-70. E-mail: fazly@hc.comcor.ru
Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, физический факультет, 199992 Москва, Воробьевы горы, Российская Федерация
Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, 142290 г. Пушкино, Московская обл., Российская Федерация
Е.С. Лобанова. Гематологический научный центр РАМН, 123167 Москва, Новый Зыковский пр. 4а, Российская Федерация
О.Л. Морозова. Институт проблем управления РАН, 117997 Москва, ул. Профсоюзная 65, Российская Федерация
Э.Э. Шноль. Институт математических проблем биологии РАН, 142290 г. Пушкино, Московская обл., ул. Институтская 4, Российская Федерация
Тел. (4967) 73-37-02. E-mail: shnol@impb.psn.ru
Е.А. Ермакова. Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, 117334 Москва, ул. Косыгина 4, Российская Федерация
А.А. Бутылин. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, физический факультет, 199992 Москва, Воробьевы горы, Российская Федерация
Тел. (495) 612-35-22. E-mail: butybuty@yandex.ru
А.Н. Заикин. Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, 142290 г. Пушкино, Московская обл., Российская Федерация

Статья поступила 26 июня 2006 г., после доработки 26 июля 2006 г.

средах, часто называемых активными, важно для многих областей естествознания. Общей теории активных сред пока не существует, и каждый достаточно глубоко исследованный пример активной среды, как правило, дает примеры новых типов динамики или самоорганизации. Нет оснований думать, что эти примеры уникальны. Весь предыдущий опыт показывает скорее обратное — найденные новые динамические режимы и бифуркации обнаруживаются затем и в других системах, нередко уже давно изучаемых.

Относительно недавно в наших работах [1–7] 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. В процессе свертывания участвуют несколько десятков взаимосвязанных биохимических реакций. Задачей этих реакций является быстрое создание в небольшой области, примыкающей к поврежденной стенке сосуда, полимерного твердого сгустка в потоке. Это крайне сложная задача с точки зрения нелинейной динамики и самоорганизации. Уникальная особенность крови как активной среды заключается в том, что самоподдерживающаяся волна фермента — тромбина, которая вызывает образование тромба, распространяется только на конечное расстояние. Это принципиально важно для свертывания, поскольку сгусток должен оставаться локализованным в месте повреждения сосуда.

Для исследования динамических свойств плазмы крови как активной среды были построены математические модели разного уровня детальности, основанные на современных молекулярных представлениях о природе свертывания крови. Было показано, что самая простая из этих моделей, содержащая всего три дифференциальных уравнения [6], хорошо описывает многие динамические свойства реального процесса свертывания крови. Достаточно подробный обзор этих результатов был представлен в нашей статье [8], опубликованной в *УФН* в 2002 г. Дальнейшее исследование этой модели в ее пространственно одномерном варианте позволило обнаружить ряд необычных режимов распространения возбуждения и самоорганизации, обзору которых и посвящена данная статья. В их число входят различные режимы возникновения стационарных неподвижных структур из бегущих волн; импульсы, которые делятся в процессе движения и могут приводить к возникновению пространственно-временного хаоса; сложные волновые картины, порождаемые неустойчивыми волнами переключения из одного пространственно однородного состояния в другое. Эти режимы могут представлять интерес для широкого круга исследователей как биологических, так и физических и химических явлений. Поэтому в наших работах, результаты которых представлены в данной статье, мы изучали их на больших масштабах по пространству и времени и в достаточно большой области параметрического пространства, стремясь понять, в первую очередь, природу наблюдаемых режимов, а не то, насколько эти режимы близки к реальному свертыванию крови.

Часть описанных в настоящей статье феноменов наблюдалась различными учеными на моделях совсем других физических или физико-химических систем. (Ссылки на соответствующие работы приводятся по

ходу изложения.) Другие явления, по-видимому, впервые обнаружены нами. В тех случаях, для которых удалось несколько прояснить математическую природу наблюдаемых явлений, мы проводим краткий анализ, подчеркивая, в особенности, связи с теорией бифуркаций.

Построение статьи следующее. Разделы 2 и 3 содержат описание модели и сведения о постановке численных экспериментов. В разделе 4 мы обсуждаем различные сценарии возникновения локализованных неподвижных структур. Раздел 5 посвящен весьма разным по сложности динамическим режимам. В разделе 6 описывается рождение бегущих импульсов, имеющих сложную форму, но распространяющихся вполне регулярным образом: без изменения формы и с постоянной скоростью.

Во всех случаях нас интересовал ход событий при стандартном возбуждении среды — локальном (в малой области) повышении концентрации тромбина. Такое возбуждение отвечает ситуации, реально возникающей при повреждении сосудистой стенки.

Общие выводы, которые кажутся нам наиболее важными, сформулированы в первой части раздела 7. Во второй части раздела 7 мы кратко касаемся связи результатов, полученных в рамках упрощенной модели, с современными представлениями о свертывании плазмы крови.

2. Математическая модель свертывания крови

Простейшая математическая модель свертывания плазмы крови представляет собой трехкомпонентную систему дифференциальных уравнений типа реакция–диффузия. Ее вывод и анализ простейших режимов подробно описаны в наших работах [6, 8].

В настоящей статье мы будем обсуждать главным образом явления, наблюдаемые в пространственно одномерных системах. Одномерная версия рассматриваемой нами модели свертывания плазмы крови имеет следующий вид:

$$\begin{aligned}\frac{\partial u_1}{\partial t} &= D_1 \frac{\partial^2 u_1}{\partial x^2} + K_1 u_1 u_2 (1 - u_1) \frac{1 + K_2 u_1}{1 + K_3 u_3} - u_1, \\ \frac{\partial u_2}{\partial t} &= D_2 \frac{\partial^2 u_2}{\partial x^2} + u_1 - K_4 u_2, \\ \frac{\partial u_3}{\partial t} &= D_3 \frac{\partial^2 u_3}{\partial x^2} + K_5 u_1^2 - K_6 u_3.\end{aligned}\quad (1)$$

Уравнения (1) в отсутствие диффузионных членов принимают вид

$$\begin{aligned}\frac{du_1}{dt} &= K_1 u_1 u_2 (1 - u_1) \frac{1 + K_2 u_1}{1 + K_3 u_3} - u_1, \\ \frac{du_2}{dt} &= u_1 - K_4 u_2, \\ \frac{du_3}{dt} &= K_5 u_1^2 - K_6 u_3.\end{aligned}\quad (2)$$

Здесь u_1 — концентрация активатора (тромбина), u_2 — концентрация ускорителя производства активатора (активированный фактор XIa), u_3 — концентрация ингибитора (активированного протенина C). Точнее, переменные u_k — безразмерные концентрации этих веществ. Ингибитор и ускоритель появляются в данной точке только в присутствии активатора. Все три вещества имеют почти равные коэффициенты диффузии, поэтому

большая часть результатов получена, когда они равны друг другу. Уравнения содержат шесть постоянных K_i , которые характеризуют "химическую" часть системы. Эти постоянные представляют собой сложные комбинации величин, используемых для нормализации концентраций, и констант каскада химических реакций свертывания крови.

Из уравнений (1) видно, что постоянные K_2 и K_3 безразмерны, значения остальных четырех постоянных K_i и коэффициентов диффузии D_k зависят от выбора единиц измерения. Для облегчения сопоставления результатов наших работ [1–7, 9–11] мы используем в настоящей статье ту же единицу времени, что в работе [6]: $t_0 = 0,435$ мин. Единицу длины l_0 мы выбрали таким образом, чтобы при заданном t_0 численные значения коэффициентов диффузии, когда они все одинаковы, равнялись единице [9–11]. При исходном значении $D = 0,0006$ мм² мин⁻¹ это дает $l_0 = 0,0161$ мм. Приводя в разделах 4–6 результаты численных экспериментов с моделью (1), мы используем эти единицы длины и времени. Значения "химических" констант K_i , находящиеся в разумном соответствии с экспериментальными данными, указаны в каждом из разделов 4–6 отдельно.

Формирование твердого сгустка крови происходит в результате образования специального белка — фибрина, который производится тромбином, поэтому интеграл по времени от u_1 описывает пространственную динамику роста сгустка.

Модель (1) при всех положительных значениях параметров K_i и D_i всегда имеет тривиальное решение $u_k(x, t) \equiv 0$. Это решение устойчиво в том смысле, что если все $u_k(x, t)$ малы при $t = 0$, то с течением времени они будут экспоненциально стремиться к нулю.

Модель (1) демонстрирует пороговые свойства: возникновение нетривиальных переходных и стационарных режимов, если начальное возмущение переменной u_1 относительно велико (имеет надпороговое значение) и отрезок, на котором это возмущение задается, не слишком мал.

В одномерном случае модель воспроизводит режимы, типичные для активных сред: *автоволны*, *волны переключения* и *пики*. Под *автоволнами* мы подразумеваем пространственно локализованные импульсы, которые распространяются с постоянной скоростью без изменения своей формы. Иногда мы будем называть их просто импульсами. Под *волнами переключения* мы подразумеваем волны, которые, распространяясь с постоянной скоростью без изменения своей формы, переключают среду из одного пространственно однородного устойчивого состояния в другое. Волны переключения, которые в конце концов переводят среду из начального (тривиального) пространственно однородного устойчивого состояния в другое (нетривиальное), также пространственно однородное устойчивое состояние, будут далее называться *волнами включения*. Волны, которые возвращают среду в начальное состояние, будем называть *волнами выключения*. Под *пиками* мы подразумеваем неподвижные пространственно локализованные структуры. Такие структуры в рассматриваемой модели обычно имеют вид пика, отображающего локальное возрастание концентраций в достаточно узкой области, что и определило их название. Иногда эти структуры состоят из серии таких, регулярно расположенных пиков.

Модель (2) во многих областях параметрического пространства имеет три стационарных решения: одно тривиальное решение (все u_k равны нулю) и два других с ненулевыми (положительными) значениями переменных. Фиксированная особая точка $(0, 0, 0)$ всегда является устойчивым узлом. Типы и положения остальных особых точек изменяются при варьировании параметров. Решения модели (1), описывающие пространственно однородные состояния среды, соответствуют этим особым точкам. В дальнейшем среду, которая имеет только одно пространственно однородное устойчивое состояние (тривиальное), будем называть *монотабильной*, а среду, которая обладает двумя пространственно однородными устойчивыми состояниями (тривиальным и нетривиальным), — *бистабильной*. При условии, что все коэффициенты диффузии равны, пространственно однородные состояния системы (1) по типу устойчивости не отличаются от соответствующих особых точек системы (2).

Во всех разделах настоящей статьи, кроме раздела 6, предполагается, что все три коэффициента диффузии равны друг другу, и, следовательно, об устойчивости пространственно однородных стационарных состояний можно судить по устойчивости особых точек "локальной" системы (2).

3. Методы исследования

В наших работах [6, 9–11] при выполнении численного анализа модели (1) мы заменяли дифференциальные уравнения разностными, а бесконечную прямую — достаточно длинным отрезком. На концах отрезка мы задавали в качестве граничных условий отсутствие потоков каждого из веществ, т.е. условия $u'_x = 0$. Стандартные начальные условия определялись следующим образом: $u_1(x, 0) = \bar{u}_1$ на некотором участке и $u_1(x, 0) = 0$ за его пределами; $u_2(x, 0) = 0$ и $u_3(x, 0) = 0$ при всех x . При выбранной нормировке концентраций (см. раздел 2) величина \bar{u}_1 не превосходит 1, и мы обычно полагали \bar{u}_1 равным 0,2.

Вычисление не зависящих от времени решений системы (1), если они находились установлением по времени, проводилось до тех пор, пока отклонения значений первой компоненты u_1 ($0 < u_1 < 1$) на текущем временном шаге от соответствующих значений на предыдущем временном шаге не становились меньше 10^{-5} .

Рассматриваемые стационарные режимы (стоящие пики и волны, которые распространяются с постоянной скоростью без изменения формы), могут быть найдены в результате решения обыкновенных дифференциальных уравнений. Для нахождения стационарных волновых решений (автоволн или волн переключения) решалась нелинейная краевая задача:

$$\begin{aligned} D_1 v_1'' + c v_1' + K_1 v_1 v_2 (1 - v_1) \frac{1 + K_2 v_1}{1 + K_3 v_3} - v_1 &= 0, \\ D_2 v_2'' + c v_2' + v_1 - K_4 v_2 &= 0, \\ D_3 v_3'' + c v_3' + K_5 v_1^2 - K_6 v_3 &= 0, \\ v_1'(0) = v_2'(0) = v_3'(0) = v_1'(L) = v_2'(L) = v_3'(L) &= 0, \end{aligned} \quad (3)$$

где

$$u_k(x, t) = v_k(x - ct). \quad (3a)$$

Для нахождения пиков решалась та же нелинейная краевая задача при $c = 0$. При этом для пиков неизвестными являются три функции $v_k(x)$, определяющие профиль, а для волн — три функции $v_k(x)$, определяющие профиль волны и ее скорость c . Решая обыкновенные дифференциальные уравнения, волны и пики можно найти точнее, чем наблюдая за эволюцией со временем решения исходных уравнений (1). Можно сделать и то, что невозможно при прямом решении системы (1): найти профили и скорости неустойчивых волн или профили неустойчивых стоящих пиков. Для того чтобы точно описать поведение волн на бесконечной прямой, длина отрезка L должна быть достаточно велика.

Нелинейные краевые задачи для обыкновенных дифференциальных уравнений (3) решались итерациями по методу Ньютона: на каждой итерации решалась линейная краевая задача. Говоря точнее, ситуация здесь такова. Задача нахождения волны выбранного типа на бесконечной прямой обладает трансляционной инвариантностью, потому соответствующая (однородная) линеаризованная задача имеет ненулевое решение. Линеаризованная краевая задача на отрезке при его большой длине L будет близка к вырождению, и прямое применение метода Ньютона в этом случае невозможно. Чтобы избавиться от (приближенной) трансляционной инвариантности, мы задавали дополнительное условие в середине отрезка $[0, L]$. Так, при расчете профилей автоволн мы требовали выполнения условия $v_1'(L/2) = 0$, фиксируя тем самым положение максимума первой переменной. Необходимость наложения еще одного условия сразу становится очевидной, если посмотреть на разностные уравнения: в задаче есть "дополнительное" неизвестное — скорость волны, поэтому только после задания дополнительного условия число уравнений становится равным числу неизвестных. Линейные краевые задачи с дополнительным "краевым" условием в середине отрезка обладают хорошими свойствами и могут быть решены стандартными методами [12–14]. Мы использовали специальный прием, ускоряющий вычисления. В качестве начального приближения выбиралось решение, найденное ранее при близких значениях параметров. Для исходных значений параметров начальным приближением служило решение, к которому система (1) в конце концов приходила за достаточно большой промежуток времени. Естественно, исходные значения параметров выбирались в области, где существуют, как было установлено, устойчивые автоволны или стоящие пики. Решения, найденные при других значениях параметров, проверялись на устойчивость следующим образом. Мы слабо возмущали решение, полученное методом Ньютона, и использовали его в качестве начального условия для системы уравнений (1). Неустойчивые решения при расчетах не "выживали", устойчивые — "выживали".

4. Сложные сценарии образования неподвижных пространственно локализованных структур

4.1. Вводные замечания:

стоящие и движущиеся структуры в активных средах
При рассмотрении процесса свертывания крови особый интерес представляют такие динамические режимы, в

которых возбуждение не уходит далеко от исходной зоны активации. Простейшим режимом такого типа является быстро затухающее возбуждение. Зона возбуждения при этом практически не движется. Этот тривиальный режим может наблюдаться во многих средах. Гораздо более интересными являются два других режима возбуждения, при которых в начальный момент из участка активации начинает распространяться импульс. Его скорость и амплитуда слабо изменяются во времени до тех пор, пока импульс не прекратит движение на некотором расстоянии от места своего возникновения. Затем импульс либо затухает (режим 1), либо продолжает существовать в виде неподвижного локализованного пика (режим 2). Поскольку, как упоминалось в разделе 2, сгусток образует вещество (фибрин), концентрация которого пропорциональна интегралу по времени от переменной u_1 , то понятно, что это те два режима, которые соответствуют нормальному (ограниченному в пространстве) росту сгустка в организме в ответ на повреждение сосуда. Заметим, что оба режима возбуждаются локальным повышением концентрации тромбина на небольшой части отрезка. Такой тип активации правильно моделирует условия возникновения свертывания крови в организме, и именно этот тип активации мы подразумеваем, используя ниже термин "стандартная активация" (или "стандартные начальные условия", говоря о дифференциальных уравнениях). Известно, что режим 1 (импульс, который довольно далеко отбегает от зоны возбуждения перед тем, как затухнуть) описывается многими системами уравнений, имеющими автоволновые решения. Напротив, режим 2, этот необычный сценарий формирования пика, возникающего на некотором расстоянии от места активации, впервые был описан недавно в работах [6, 9].

Устойчивые неподвижные пики — это один из интереснейших феноменов, существующих в активных реакционно-диффузионных средах. Такой пик представляет собой структуру, в которой стационарные концентрации компонентов среды сильно отличаются от соответствующих концентраций в остальном пространстве. Несмотря на свободную диффузию, такое "пятно" не расплывается со временем и является устойчивым к возмущениям, восстанавливая свои размеры и форму. Koga и Kuramoto [15] первыми показали возникновение такой структуры на месте активации или в результате столкновения встречных волн переключения в модели типа реакция–диффузия (кусочно-линейная версия системы двух уравнений с кубической нелинейностью типа системы Фитц-Хью–Нагумо (ФХН) [16]). Похожие структуры впоследствии стали предметом изучения во множестве работ, хороший обзор и анализ которых можно найти в книге [17]. Эти исследования показали, что в простейших двухкомпонентных моделях активных сред устойчивые стоящие пики могут возникать, если коэффициент диффузии ингибитора намного больше, чем активатора. Позже, в модели с кусочно-линейной аппроксимацией кубической нелинейности [18], стоящие пики были описаны для более широкого диапазона значений отношения коэффициентов диффузии активатора и ингибитора, в том числе для единицы (равные коэффициенты). Однако в работе [16] отсутствовал анализ устойчивости пиков. В этой работе, как и в других, упомянутых выше работах (см. ссылки, приведенные в [17]), устойчивые пики возникали *на месте*

возбуждения. Однако мы обнаружили, что в модели свертывания пик может формироваться *вдали от области возбуждения* — в пик трансформируется волна, очень похожая на автоволну [6]. Мы сопоставили рассматриваемую здесь модель свертывания крови с модифицированной моделью ФХН и нашли, что в последней могут быть обнаружены многие из режимов, описанных в разделах 4–6.

Бифуркации, которые превращают различные стоящие структуры в движущиеся, являлись предметом ряда исследований. Schuetz et al. [19] обсуждают бифуркацию, в результате которой в двумерной модели происходит переход от стоящей полоски к движущейся. В работах А.Н. Заикина впервые были описаны движущиеся локализованные структуры в модели двумерной активной среды (экситон Заикина) [20, 21], в подобной же модели изучали движущиеся и стационарные структуры С.Р. Schenk et al. [22, 23].

Спустя более чем десять лет после опубликования работ [20, 21] такие же экситоны были получены М.С. Попцовой уже с помощью другой модельной системы дифференциальных уравнений [24]. М.С. Попцова повторила вычислительные эксперименты, проведенные ранее А.Н. Заикиным, доказывающие существование дуальных свойств (частица – волна) у макроэкситона: две волны-частицы при лобовом столкновении переизлучаются в направлении, перпендикулярном начальному (или аннигилируют); переизлучаются под углом после взаимодействия на смещенных встречных курсах; сливаются при пересечении их траекторий под углом, меньшим некоторого критического и т.д. М.С. Попцова показала, что существование пространственно локализованных автоволновых решений не является исключительным случаем, свойственным только модели, использованной А.Н. Заикиным в [20, 21].

Бифуркации перехода от стоящего пика к автоволне в одномерном случае и устойчиво стоящего пятна к движущемуся пространственно локализованному пятну в двумерном случае были описаны более сложной трехкомпонентной системой уравнений [25]. Помимо устойчивых и неустойчивых стоящих пиков в некоторых моделях были обнаружены локализованные структуры в виде осциллирующих пиков. Режимы такого типа обычно появляются и исчезают вследствие бифуркации рождения цикла (бифуркации Андронова–Хопфа) [26]. Например, было показано, что пики в модели типа модели ФХН теряют устойчивость при бифуркации Андронова–Хопфа [15]. Для того чтобы понять механизм формирования пика вдали от места активации, мы исследовали параметрическую область существования устойчивых пиков в модели (1) и рассмотрели бифуркации на границах этой области.

4.2. Области с разными режимами в плоскости параметров (K_5, K_6)

Результаты численных экспериментов, подробно анализируемые в этом разделе и разделах 4.3–4.6, впервые были описаны в статьях [6, 9]. В пространственно одномерной системе (1) неподвижный пик может существовать в довольно большой области параметрического пространства. Рассмотрим подробнее одно из сечений параметрического пространства в области существования решения в виде стационарных пиков. Мы взяли в качестве такого сечения плоскость (K_5, K_6) (рис. 1) при

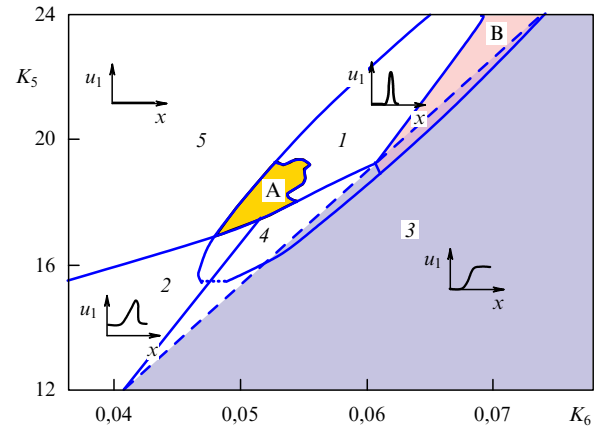


Рис. 1. Параметрический портрет системы (1) в плоскости параметров (K_5, K_6) при значениях параметров, приведенных в табл. 1. Область 1 существования пиков — это вытянутый по диагонали "эллипс". Нижняя граница области 1 (пунктирная линия) определена приблизительно. В область 1 вклиниваются области существования автоволн-импульсов (2), волн переключения (или бистабильности) (3), бегущих импульсов сложной формы (4). В области 5, граничащей с областью 1 слева, существует только тривиальное стационарное решение. Подобласти А и В области 1 соответствуют разным сценариям образования пика при стандартных начальных условиях: А — пик формируется на некотором расстоянии от места активации, В — пик формируется на месте активации (см. текст). Левая граница области бистабильности 3 определена как линия потери устойчивости верхним состоянием в результате бифуркации Андронова–Хопфа (штриховая линия). Всюду правее штриховой линии модель (2) бистабильна, левее моностабильна.

постоянных значениях остальных параметров, приведенных в табл. 1. Обоснование выбора диапазонов вариации констант модели дано в работе [6].

Таблица 1

K_1	K_2	K_3	K_4	K_5	K_6	D
6,85	13,5	2,36	0,078	12,0–24,0	0,02–0,08	1,0

На рисунке 1 область 1 — это набор значений K_5 и K_6 , при которых существуют устойчивые пики. Ее граница обозначена сплошной жирной кривой, за исключением небольшого участка границы в нижней части области (пунктирная линия), который мы точно не исследовали. Область 2 соответствует устойчивым автоволнам. В этой области автоволны возникают при стандартных начальных условиях всякий раз, когда возмущение превышает пороговое. Область 3 — область бистабильности, в которой система (2) имеет две устойчивые особые точки: одна из них — $(0, 0, 0)$, а другая имеет положительные координаты, следовательно, система (1) обладает двумя устойчивыми решениями, не зависящими от x и t , если все коэффициенты диффузии одинаковы.

Устойчивое состояние, соответствующее "верхней" особой точке, теряет устойчивость на левой границе области 3 (штриховая линия) вследствие бифуркации Андронова–Хопфа. Левее этой границы система (2) имеет только одну устойчивую (тривиальную) особую точку во всем исследованном диапазоне параметров. В области 4 наблюдаются импульсы сложной формы. В области 5 существует единственное устойчивое стационарное решение системы (1), при котором все $u_k(x)$ тождественно равны нулю. Вблизи ее границы с об-

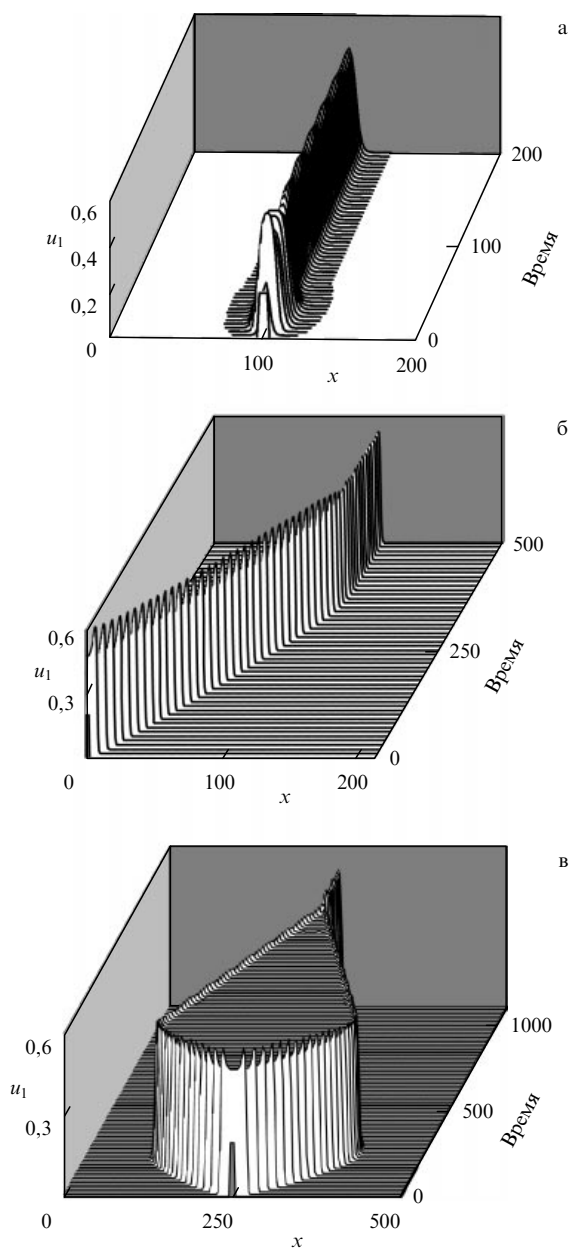


Рис. 2. Разные сценарии образования пиков в модели свертывания крови в ответ на локальную надпороговую активацию: (а) простая динамика формирования пика — пик формируется на месте активации; (б) первый сложный сценарий формирования пика — возбуждение сначала распространяется от места активации в виде бегущего импульса, затем импульс останавливается и превращается в неподвижный пик; (в) второй сложный сценарий формирования пика — область возбуждения сначала увеличивается, а затем уменьшается и превращается в неподвижный пик. (Подробности см. в тексте.)

ластью 2 наблюдаются затухающие импульсы, которые возникают при стандартных начальных условиях.

Пики в модели (1) могут возникать по очень разным сценариям (рис. 2). Так, пик может сформироваться на месте активации (рис. 2а). Он может образоваться довольно далеко от места активации (рис. 2б). Он также может возникнуть в результате сложного разбегания и сбегания волн переключения (рис. 2в). Рассмотрим перечисленные сценарии более подробно. В области 1 мы выделили две небольшие подобласти А и В — зоны, в которых устойчивые пики развиваются при стандартных

начальных условиях, хотя динамика процесса их формирования кардинально различается. В зоне А пик формируется, предварительно отбежав на некоторое расстояние от места активации (рис. 2б), а в зоне В пик образуется на месте активации (рис. 2а). Как видно из рис. 1, зоны А и В не имеют общих границ. Вне этих зон устойчивые пики из стандартных начальных условий не возникают: для их формирования требуются специальные начальные условия. Вся область существования пиков была нанесена на параметрическую плоскость следующим образом. Мы находили пик в области А (или В) при стандартных начальных условиях и затем использовали функции $u_k(x)$, описывающие этот пик, в качестве начальных условий для вычисления решения в соседней точке параметрической плоскости. Двигаясь таким образом по параметрическому пространству, мы нашли всю область существования устойчивых пиков. И тогда стало ясно, что зоны А и В являются частями большой связной области 1 (области существования пиков).

Существует небольшая зона пересечения области 1 (пиков) и области 3 (бистабильности), в остальной части области 1 система моностабильна. В области пересечения 1 и 3 существует по крайней мере три устойчивых решения — нижнее однородное (тривиальное), верхнее однородное решение и неоднородное решение в виде неподвижного пика. Область 1 также частично пересекается с областью 2 (устойчивых автоволн) и с областью 4 (импульсов сложной формы). Интересно отметить, что система (1) имеет решения и в виде неустойчивых пиков, которые наблюдаются во всей исследованной части параметрического пространства (см. рис. 1), включая область бистабильности и область 1 существования устойчивых пиков.

4.3. Два сценария образования пика

На рисунке 2б представлен сценарий образования устойчивого пика, наблюдающийся в области А (сценарий 1). При стандартной активации вблизи границы отрезка импульс отбегает на некоторое расстояние, затем его движение замедляется и он превращается в неподвижный пик. Вначале процесс выглядит как распространение автоволны, но затем эта квазиавтоволна останавливается и превращается в неподвижную структуру. Если стандартная активация производится вблизи середины отрезка, то импульсы разбегаются в разные стороны и возникает два пика.

На рисунке 3 показаны пространственные распределения всех трех переменных, описывающих типичный пик в области 1. Как видно из рисунка, ингибитор u_3 имеет самое широкое распределение, что и обеспечивает устойчивость возникающего образования: в центре пика скорость реакций образования всех веществ высока и существует непрерывный отток веществ на периферию, тогда как на периферии доминируют реакции угнетения (ингибирования). Пик имеет симметричную форму, в отличие от исходной квазиавтоволны, у которой передний фронт является гораздо более крутым, чем задний.

На рисунке 2в приведен сценарий образования пика в области В параметрической плоскости (K_5, K_6) (сценарий 2) при стандартной активации в центре отрезка. В данном случае формирование пика происходит непосредственно на месте активации, однако динамика его

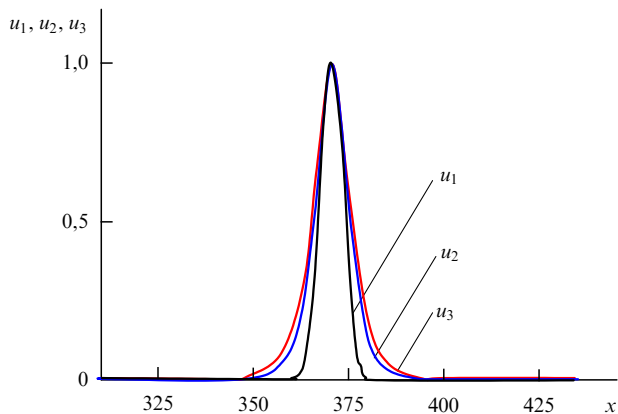


Рис. 3. Пространственное распределение концентраций переменных в установившемся пике, для сценария 1 образования пика из стандартных начальных условий ($K_5 = 17,255$, $K_6 = 0,050$, остальные параметры см. в табл. 1). Значение каждой из переменных u_1 , u_2 и u_3 нормировано на максимальное значение концентрации: 0,53, 4,29 и 44,90 соответственно. Наиболее широкое распределение имеет концентрация ингибитора u_3 .

формирования довольно сложна. В частности, образованию пика может предшествовать предварительное расширение, а затем стягивание области возбуждения. Как можно видеть на рис. 2в, из области активации выходят две динамические волны включения, затем они прекращают распространение и трансформируются в две динамические волны выключения, которые начинают двигаться навстречу друг другу. Затем волны выключения замедляют движение и взаимодействуют, образуя в результате устойчивый пик. Заметим, что эти волны не являются стационарными: их скорость и форма при движении постоянно изменяются. Поэтому мы их называем *динамическими* волнами переключения. При больших значениях параметра K_5 (в верхней части области В) динамика более проста: пик образуется на месте активации без предварительного расширения зоны возбуждения.

Рассматривая диаграмму на рис. 1, можно видеть, что зона А прилегает к области 2 (автоволны), а зона В граничит с областью бистабильности. Начальные стадии формирования пиков в области А имеют вид бегущих импульсов (рис. 2б), которые очень похожи на автоволны, существующие "по соседству". Пик, формирующийся в нижней части области В, представляет собой сначала нечто вроде волны включения, а затем превращается в волну выключения (рис. 2в). Эта часть области В граничит с областью 3, в которой существуют волны переключения. Поэтому складывается впечатление, что на сценарии образования пика в областях А и В накладываются отпечаток стационарные режимы соседних областей параметрического пространства. Рассмотрим подробнее, что происходит вблизи границы между областями 2 и А и вблизи границы между областями 3 и В.

4.4. Формирование устойчивого пика из волны, замедляющей движение

При активации среды стандартным образом в области А мы наблюдаем первый сценарий формирования устойчивого пика (рис. 2б): импульс, похожий на автоволну, начинает распространяться от места активации, затем останавливается и превращается в стоящий пик. Чем

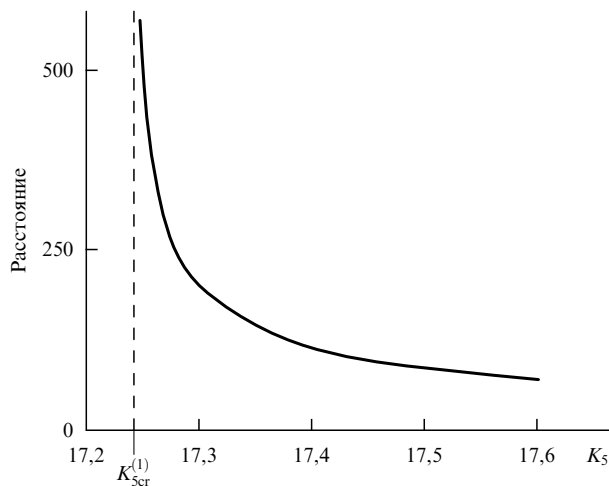


Рис. 4. Зависимость расстояния, которое пробегает импульс от места активации в области А, от параметра K_5 ($K_6 = 0,05$). Импульс вызывался увеличением u_1 до значения, превышающего пороговую величину, равную 0,2, на небольшом отрезке у левой границы. За пройденное расстояние принималось расстояние от границы до положения максимума установившегося пика. K_{scr} — бифуркационное значение параметра, ниже которого находится область существования автоволн. Начальное возмущение в этой области приводит к рождению автоволны.

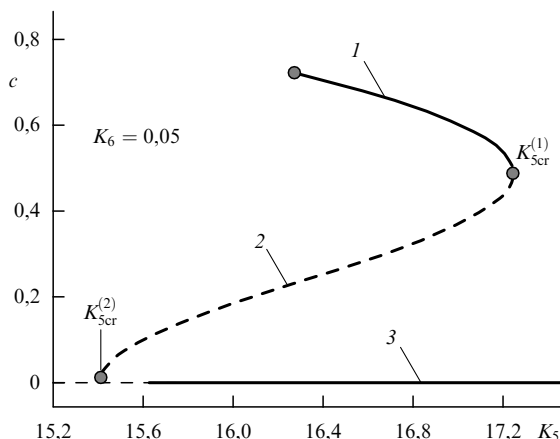


Рис. 5. Бифуркационная диаграмма для автоволны и пиков, полученная при $K_6 = 0,05$. Предельная точка $K_{scr}^{(1)} = 17,247$ соответствует точке слияния устойчивой и неустойчивой автоволны, точка $K_{scr}^{(2)} = 15,4$ соответствует пересечению ветвей автоволны и пиков. (Подробности см. в тексте.)

ближе параметрическая точка к границе А с областью 2, тем большее расстояние пробегает импульс с почти неизменной скоростью и амплитудой. На рисунке 4 показано это расстояние как функция от K_5 при фиксированном значении K_6 ($K_6 = 0,05$).

Рассмотрим подробнее, как пропадают устойчивые автоволны при пересечении границы между областями 2 и А. На рисунке 5 показана зависимость скорости распространения волны от K_5 при фиксированном значении $K_6 = 0,05$, включая и ветвь неустойчивых автоволн. Когда K_5 увеличивается, скорость автоволны падает. На границе, которая нас интересует, $K_5 = K_{scr}^{(1)} = 17,247$. При критическом значении $K_{scr}^{(1)}$ ветви устойчивых и неустойчивых автоволн сливаются и в области А не существует никаких автоволн. Таким образом, сценарий 1

формирования пиков наблюдается вблизи линии слияния ветвей устойчивых и неустойчивых автоволн.

Особый интерес представляет поведение ветви неустойчивых автоволн вдали от области А. При значении $K_{\text{сгр}}^{(2)} = 15,4$ (см. рис. 5) скорость неустойчивой автоволны уменьшается до нуля и ветвь автоволн пересекается с ветвью пиков (горизонтальная прямая 3 на рис. 5). Последняя изображена сплошной линией там, где пики устойчивы, и штриховой линией там, где устойчивость пиков еще ожидает полного анализа. Заметим, что значения K_5 для устойчивых автоволн, сосуществующих с устойчивыми пиками, соответствуют частичному перекрытию областей 1 и 2. Как раз в этой области перекрытия устойчивая автоволна возникает при стандартных начальных условиях, тогда как для получения устойчивых пиков требуются специальные начальные условия.

4.5. Волны, затухающие после прохождения конечного расстояния

Левая граница области 2 полностью формируется слиянием ветвей устойчивых и неустойчивых автоволн. В области 5, вблизи ее границы с областью 2, мы наблюдаем следующий процесс, развивающийся из стандартных начальных условий. Вначале импульс какое-то время распространяется с приблизительно постоянной скоростью, практически сохраняя свою форму. Однако затем его движение замедляется. В отличие от случая, описанного в разделе 4.4, стационарной стоящей структуры не возникает, импульс затухает, и среда релаксирует к тривиальному пространственно однородному состоянию. Бифуркационная диаграмма, изображающая автоволны и пики при фиксированном K_6 для этого отрезка границы области 2, похожа на бифуркационную диаграмму, показанную на рис. 5. Чем дальше параметрическая точка отстоит от границы области 2, тем меньше расстояние, на котором импульс затухает, и наоборот, как и в случае с формированием пиков в области А, расстояние, пройденное импульсом, неограниченно возрастает при приближении к области автоволн.

Таким образом, общим свойством внешней окрестности области 2 вблизи линий, отвечающих бифуркации слияния устойчивой и неустойчивой автоволн, является "динамическая память" об исчезнувших автоволнах: в ответ на стандартное возбуждение сначала формируется нечто подобное автоволне. Поскольку в этой области устойчивых автоволн уже нет, то эта образовавшаяся волна, пробежав некоторое расстояние, начинает трансформироваться в такой устойчивый объект, который является характерным для данной области. Если в этой области существуют устойчивые пики, то волна превращается в неподвижный пик. Если единственным устойчивым состоянием является тривиальное однородное состояние, то волна просто затухает. И чем ближе система к границе области автоволн, тем лучше "память", т.е. тем дольше существует и большее расстояние пробегает волна, прежде чем трансформироваться.

4.6. Формирование устойчивых пиков из динамических волн переключения

Сложный режим формирования устойчивого пика, упомянутый в разделе 4.3, наблюдается в нижней части

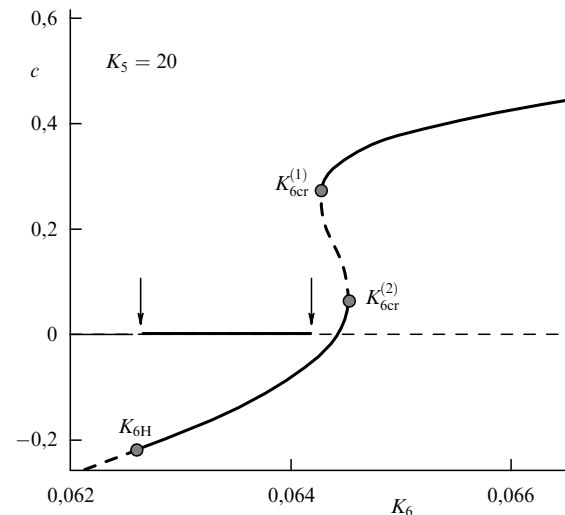


Рис. 6. Бифуркационная диаграмма для волн переключения и пиков, полученная при изменении параметра K_6 и фиксированном значении $K_5 = 20$. Нижний кружок соответствует $K_{6H} = 0,0626$ (при этом значении параметра верхняя особая точка системы (2) теряет устойчивость вследствие бифуркации Андронова–Хопфа); при $K_6 > K_{6H}$ наблюдается бистабильность. В некотором диапазоне значений $K_6 > K_{6сгр}^{(1)}$ волны включения и выключения сосуществуют. При $K_6 < K_{6сгр}^{(1)}$ бистабильность сосуществует с устойчивыми пиками. Область существования пиков показана горизонтальной линией на уровне нулевой скорости. Стрелками указана область, в которой пики возникают при стандартных начальных условиях.

области В, где тривиальное пространственно однородное состояние и устойчивые пики сосуществуют с устойчивыми волнами выключения (см. раздел 2, где даны определения). Устойчивые волны включения появляются при выходе из области В через ее правую границу, и близость области их существования к области В проявляется на ранних стадиях формирования пиков. Рассмотрим подробнее поведение модели при переходе из области В в область 3. Как и раньше, ограничимся изменением одного параметра.

При этом анализе мы зафиксировали $K_5 = 20$ и характеризовали волны переключения их скоростью, приписав знак "плюс" скорости волны включения и знак "минус" скорости волны выключения. Результирующая бифуркационная диаграмма показана на рис. 6. Зависимость скорости от K_6 имеет S-образную форму и состоит из трех ветвей. Ветви устойчивых и неустойчивых волн включения изображены сплошной и штриховой линиями соответственно. Можно видеть, что при $K_5 = 20$ имеется небольшой интервал значений, в котором сосуществуют три ветви решений в виде волн переключения: две устойчивые ветви, показанные сплошной линией, соединяет неустойчивая ветвь, изображенная штриховой линией. Горизонтальная прямая $c = 0$ соответствует решениям в виде пиков. Сплошной участок этой прямой отвечает устойчивым пикам. Стрелки показывают границы, внутри которых стандартные начальные условия приводят к формированию устойчивого пика на месте активации.

Интересна динамика, наблюдаемая для значений K_6 , близких к $K_{6сгр}^{(1)}$ ($K_6 < K_{6сгр}^{(1)}$). В этом параметрическом диапазоне существуют устойчивые решения только двух типов: волны выключения и пики. Применяя стандартную активацию в центре отрезка, казалось бы, можно

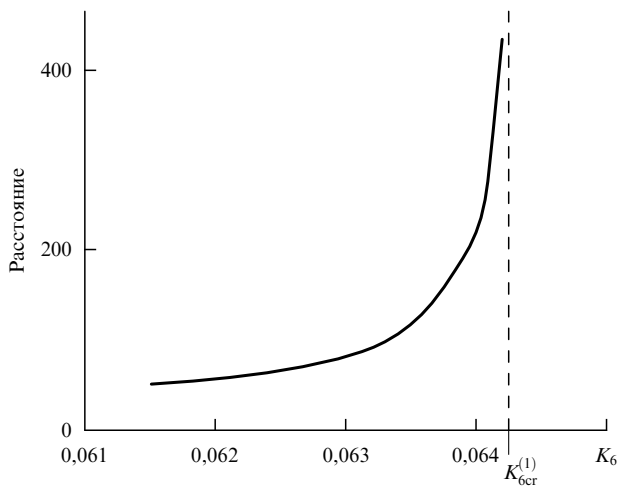


Рис. 7. Зависимость расстояния, на которое отходит фронт волны включения от места активации в области В, от параметра K_6 (при $K_5 = 20$). Расстояние рассчитывалось по движению точки на фронте волны на высоте, равной половине уровня u_1 верхнего пространственно однородного устойчивого состояния, и определялось в момент наибольшего расширения зоны возбуждения.

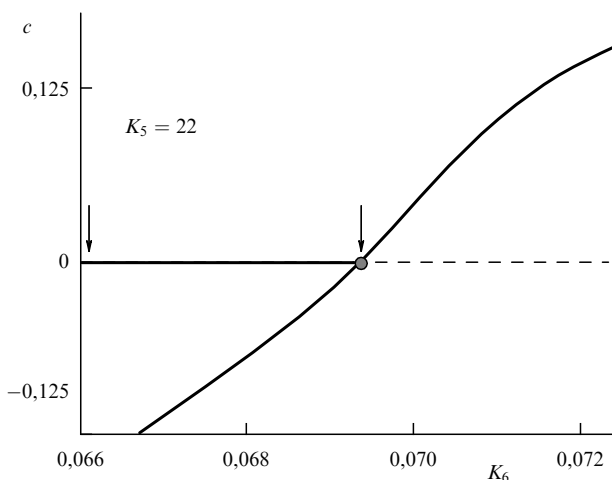


Рис. 8. Бифуркационная диаграмма для волн переключения, полученная при изменении параметра K_6 ($K_5 = 22$).

ожидать, что в ответ система немедленно сформирует одно из таких решений. Однако фактически вначале появляются динамические волны включения, которые распространяются достаточно долго, затем останавливаются и трансформируются в волны выключения (рис. 2в). Сблизившись друг с другом, волны выключения начинают взаимодействовать и формируют устойчивый пик. Тот факт, что при взаимодействии волны выключения могут не аннигилировать, впервые был обнаружен в работе [26]. Расстояние, на которое распространяются динамические волны включения, увеличивается при приближении K_6 к $K_{6cr}^{(1)}$ (рис. 7). Как можно видеть из рис. 6, ветвь устойчивых волн включения исчезает при слиянии с ветвью неустойчивых волн включения при $K_6 = K_{6cr}^{(1)}$. При слиянии скорости волн отличны от нуля. Во многом ситуация вблизи линии их слияния на границе между областями В и 3 напоминает ситуацию вблизи линии слияния автоволн, описанную в разделе 4.4. В обоих случаях в окрестности границы мы

наблюдаем процессы, начальные стадии которых похожи на режимы, характерные для прилегающих областей. Здесь, вблизи границы области В, процесс начинается как пара распространяющихся волн включения.

В области В S-образный участок бифуркационной диаграммы уменьшается с увеличением параметра K_5 до тех пор, пока кривая не станет монотонной (рис. 8). Параллельно с этим при увеличении K_5 уменьшается зона расползания исходного возмущения. Начальная фаза (распространение волн включения) становится все менее и менее выраженной, и образование пика ограничивается только местом активации. Правая граница области устойчивых пиков превращается в линию смены знака скорости волн переключения (линию, на которой волны включения превращаются в волны выключения).

5. Сложные динамические режимы в модели свертывания крови

Результаты, описываемые в этом разделе, впервые были получены в работе [10].

5.1. Неустойчивые волны переключения и нестационарные режимы

Как мы уже видели, модель (1) при всех равных друг другу коэффициентах диффузии в некотором диапазоне параметров бистабильна, т.е. в ней сосуществуют два устойчивых пространственно однородных состояния: нижнее (тривиальное) и верхнее. При этих параметрах в модели существуют волны переключения, переводящие среду из одного пространственно однородного состояния в другое. В параметрическом пространстве имеется область, в которой верхнее состояние теряет устойчивость, но продолжает существовать. Можно ожидать, что в этой области могут быть обнаружены интересные решения. Это ожидание оправдывается, и мы посвятим разделы 5.2, 5.3 и 6 найденным в модели (1) динамическим режимам.

Когда верхнее пространственно однородное состояние теряет устойчивость, устойчивая волна переключения, конечно, существовать не может. Однако решения стационарной системы (3), имеющие вид волн переключения (если они продолжают существовать), могут быть найдены. Замечательно, что головные части этих неустойчивых волн сохраняются при рассмотрении процессов во времени и их можно наблюдать в решениях системы (1). Форма этой головной части и скорость ее распространения с высокой точностью совпадают с формой и скоростью неустойчивой волны включения. Позади имеющей постоянную скорость ведущей волны возникает нестационарная картина, и всё вместе образует сложный динамический режим поведения возбудимой среды. Подобные сложные решения системы (1) можно условно разделить на два класса: "составные волны" и "делящиеся волны". Составные волны как бы состоят из двух частей: их передние части сохраняют неизменный вид, в то время как хвостовые части колеблются сложным образом. Из головной части делящейся волны периодически испускаются рождающиеся вторичные волны, которые движутся в противоположном направлении.

Чтобы лучше отобразить на одном параметрическом портрете области, отвечающие разным режимам, мы

рассмотрим в этом разделе другое двумерное сечение пространства "химических" параметров K_j . Именно, будем рассматривать как переменные величины K_2 и K_6 , а значения остальных четырех параметров зафиксируем (табл. 2). (Сопоставьте параметры в табл. 1 и 2.)

Таблица 2

K_1	K_2	K_3	K_4	K_5	K_6	D
6,85	4–10	2,36	0,1	14,0	0,071–0,077	1,0

Рисунок 9 показывает области существования различных устойчивых режимов на плоскости параметров (K_2, K_6). Для значений параметров из области I существуют устойчивые автоволны (горизонтальная штриховка). В области II наблюдаются автоволны с осциллирующей амплитудой, в области III (вертикальная штриховка) — неподвижные пространственно локализованные структуры (пики), в области IV — осциллирующие пики. Область V — область бистабильности, в которой существуют решения в виде устойчивых волн переключения. В области VI наблюдаются сложные динамические режимы: в ее подобласти VIa наблюдаются составные волны, а в VIб — делящиеся волны. Условная нижняя граница подобласти VIa отмечена штриховой линией. В целом картина в области VI такова. Вблизи области бистабильности наблюдаются широкие составные волны с аперриодически осциллирующей хвостовой частью. При удалении от области бистабильности ширина составных волн уменьшается и в нижней части подобласти VIa появляются узкие составные волны с периодически осциллирующей хвостовой частью. При еще большем удалении от области бистабильности в подобласти VIб наблюдаются делящиеся волны. Обращает на себя внимание тот факт, что все упомянутые

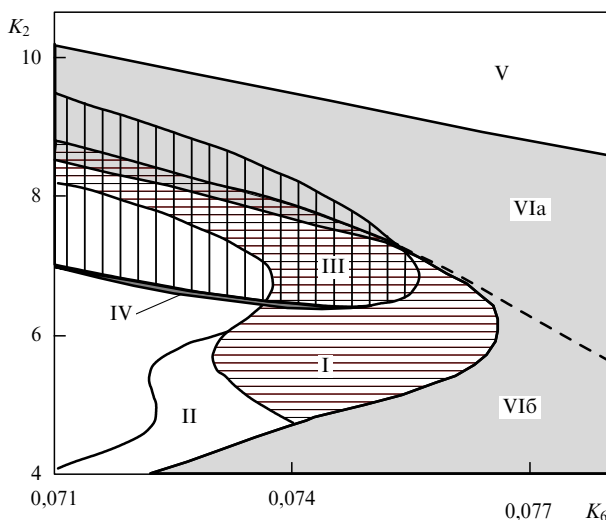


Рис. 9. Области существования разных режимов в плоскости параметров (K_2, K_6). I — область существования автоволн (горизонтальная штриховка), II — осциллирующие автоволны, III — неподвижные пространственно локализованные структуры — пики (вертикальная штриховка), IV — осциллирующие пики (узкая область, выделенная наиболее темным цветом, примыкающая к области неподвижных пиков III снизу), V — область бистабильности, VI — область существования сложных динамических режимов (выделена темным цветом). Значения коэффициентов K_j указаны в тексте.

выше разнообразные режимы наблюдаются в довольно узкой области значений K_6 — параметра, характеризующего время жизни ингибитора.

Было обнаружено, что иногда неустойчивые волны включения сосуществуют с устойчивыми пиками или автоволнами. При этом после активации, как правило, возбуждаются только пики или автоволны, но в некоторых случаях формируется составная волна, осцилляции задней части которой приводят к возникновению устойчивых решений: пиков или автоволн. Такие режимы являются негрубыми, очень чувствительными к начальным условиям и существуют в небольшом диапазоне параметров. В разделе 5.2 мы подробнее остановимся на описании "составных волн".

5.2. Составные волны

При параметрах из области VIa и стандартных начальных условиях распространяется возбуждение, сначала напоминающее волну включения. Передний фронт движется с постоянной скоростью и переводит систему в окрестность верхнего (неустойчивого) пространственно однородного состояния. Неустойчивость этого состояния выражается в том, что задняя часть волновой картины постепенно начинает сложным образом меняться. По характеру поведения хвостовой части волны мы выделили два типа составных волн.

Первый тип представлен на рис. 10а. Локальное повышение концентрации активатора вблизи левого конца отрезка запускает распространение возбуждения от границы области. На рисунке 10а можно выделить *ведущую волну*. В процессе движения область постоянных значений переменных (плато), непосредственно примыкающая к фронту этой волны, некоторое время увеличивается, а затем стабилизируется. Колебания задней части ведущей волны являются неперриодическими и порождают импульсы, движущиеся в противоположную сторону. Неустойчивая волна переключения имеет немонотонный профиль первой переменной. Происхождение этой немонотонности тривиальное: гетероклиническая траектория автомоделных уравнений (3) стремится к "верхней" особой точке этих уравнений. Но у этой точки есть комплексные собственные значения. Когда пара этих значений близка к мнимой оси, траектория "кружится" около особой точки. Таким образом, колебания всех величин около своих предельных значений неизбежны. По мере приближения к критическому значению параметра пара собственных значений особой точки приближается к мнимой оси и профиль волны переключения (неустойчивой во временных уравнениях!) приобретает волнообразный вид.

Импульсы, генерируемые ведущей волной, "пытаются" развиться в волны, похожие на нее: если оставить только один из них, то он разовьется в волну, идентичную ведущей. Поскольку такие вторичные волны генерируются достаточно часто, вся область позади бегущей первичной волны становится областью хаотической активности (рис. 10б). Дойдя до правой границы отрезка, ведущая волна разрушается, взаимодействуя с ней. После этого во всей расчетной области наблюдается хаотическая динамика (рис. 10б, $t = 10000, 20000$). Весь отрезок заполняют импульсы, которые непрерывно движутся, аннигилируют, становятся зародышами новых составных волн и т.д. Такая активность приводит к осцилляциям переменных в каждой точке пространства

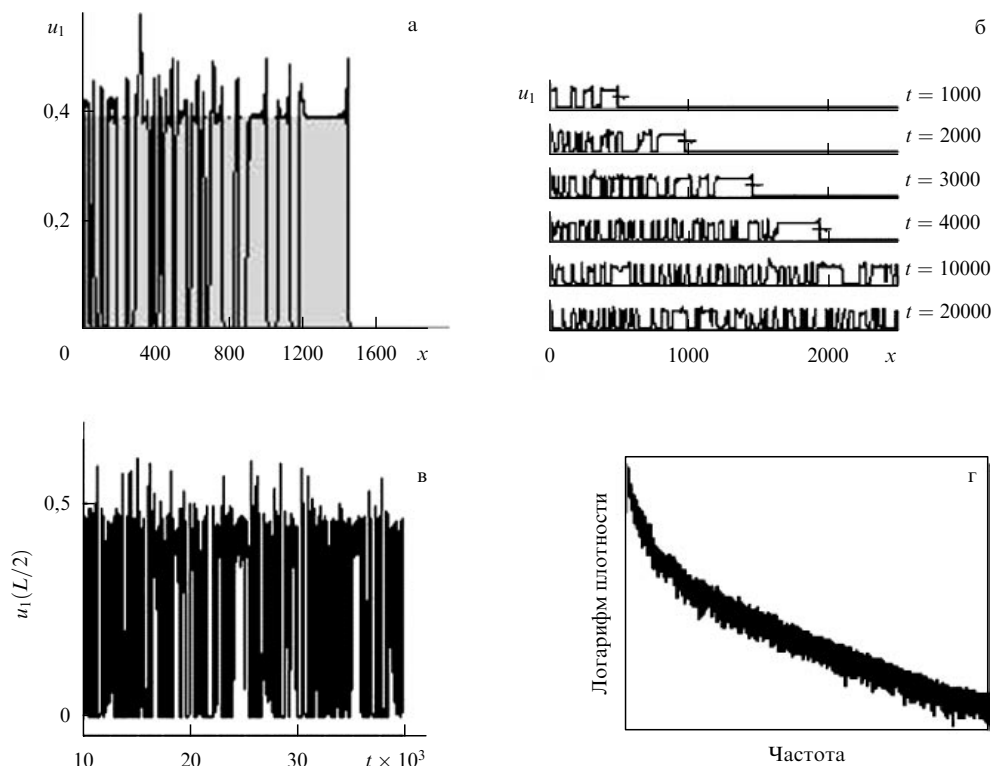


Рис. 10. Составные волны первого типа. (а) Формирование составной волны первого типа с аperiodически осциллирующей задней частью в ответ на локальное повышение концентрации активатора у левой границы для параметров $K_2 = 8,15$ и $K_6 = 0,075$. Профиль неустойчивой волны переключения (верхняя граница затемненной области), наложенный на профиль составной волны, полностью совпадает с последним в области переднего фронта и стационарной части. (б) Форма составной волны, изображенной на рис. а в различные моменты времени (указанные около каждой кривой). (в) Осцилляции переменной u_1 в центре сегмента. (г) Спектр осцилляций, изображенных на рис. в.

(рис. 10в), которые характеризуются широким и непрерывным спектром частот (рис. 10г), что подтверждает факт хаотичности осцилляций. Хаотичность полученного режима проявляется и в его чувствительности к небольшим возмущениям начальных данных.

По мере движения вниз в области параметров VIa (см. рис. 9) характер осцилляций составной волны становится все более регулярным. В нижней части области VIa наблюдаются волны второго типа. Пример такой волны приведен на рис. 11а. От места активации на границе с постоянной скоростью движется волна. Передняя часть волны остается неизменной, а задняя часть периодически осциллирует, но в отличие от осцилляций волн, описанных выше, эти осцилляции не порождают новых импульсов, а просто затухают. Причем скорость волны и форма ее передней части с высокой точностью совпадают с соответствующими характеристиками неустойчивой волны включения, существующей при этих параметрах (рис. 11б).

5.3. Делящиеся волны

На рисунке 12а представлен режим, наблюдающийся в области VIб. От места активации движется с постоянной скоростью волна. Спустя некоторое время она делится: из хвостовой части волны рождается импульс, который превращается в такую же волну, но движущуюся в противоположном направлении. Исходная волна продолжает двигаться и через некоторое время снова рождает импульс. Рожденные ею волны также делятся.

У делящейся волны можно выделить две чередующиеся фазы изменения профиля: фазу движения с мало

меняющимся профилем и фазу деления, во время которой от хвостовой части отделяется вновь рожденная волна, движущаяся в противоположном направлении. Генерируемые волны распространяются в обоих направлениях, поэтому они довольно часто сталкиваются. Результат столкновения зависит от фазы, в которой находится каждая из волн в момент взаимодействия. При взаимодействии друг с другом две делящиеся волны аннигилируют, если обе волны вполне сформировались и движутся с мало меняющимся профилем (ср. мгновенные картины при $t = 860$ и $t = 920$ на рис. 12б). Если же одна из двух сталкивающихся волн не успела сформироваться, то они могут слиться и образовать одну волну такого же, делящегося типа (ср. картины при $t = 1930$ и $t = 2000$ на рис. 12б). Если обе волны недостаточно развиты, то они сольются и дадут рождение двум волнам, движущимся в противоположных направлениях (ср. картины при $t = 575$ и $t = 660$ на рис. 12б). При больших временах весь отрезок заполняется непрерывно взаимодействующими импульсами (рис. 12б, $t = 8000$). Эта активность приводит к хаотическим осцилляциям переменных в каждой точке пространства. Аналогично осцилляциям при режиме, описанном в разделе 5.2, эти осцилляции характеризуются широким и непрерывным спектром частот (рис. 12в). Профиль неустойчивой волны включения, наложенный на профиль делящейся волны, полностью совпадает с последним в области переднего фронта (рис. 12г). Дополнительная информация содержится в подписи к рис. 12.

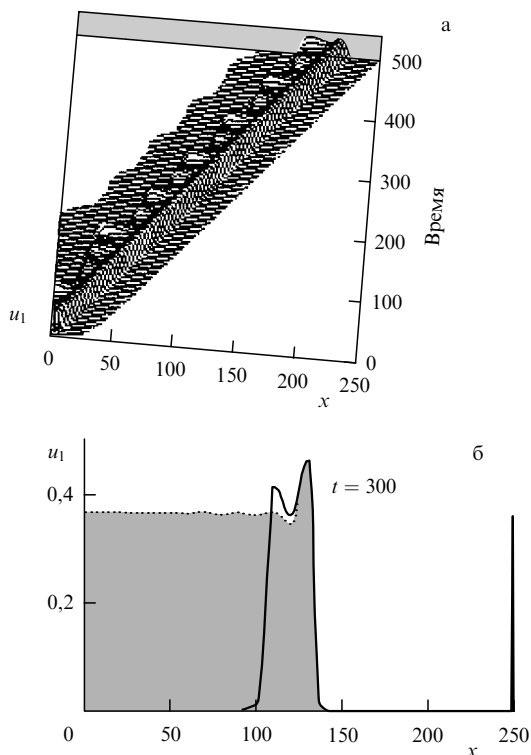


Рис. 11. Составные волны второго типа. (а) Формирование составной волны второго типа с периодически осциллирующей хвостовой частью в ответ на локальное повышение концентрации активатора на левой границе отрезка при параметрах $K_2 = 7,6$ и $K_6 = 0,075$. (б) Профиль неустойчивой волны переключения (верхняя граница затемненной области), наложенный на профиль составной волны, изображенной на рис. а, полностью совпадает с последним в области переднего фронта.

6. Многогорбые импульсы

Один из самых необычных режимов, обнаруженных в модели свертывания крови (1), это режим многогорбых импульсов (рис. 13б). Такой режим, который ранее не был описан ни в одной из известных моделей активных сред, изучен нами в работе [11]. Многогорбые импульсы возникают при уменьшении коэффициента диффузии ингибитора. Напомним, что рассмотренные в разделах 4 и 5 типы решений системы (1) были получены при равных друг другу коэффициентах диффузии D_k .

Характерной особенностью этих импульсов является то, что независимо от значения коэффициента диффузии амплитуда и частота затухающих пространственных осцилляций в профилях примерно одинаковы. Такие осцилляции происходят около верхнего неустойчивого пространственно однородного состояния. Чем меньше коэффициент диффузии, тем больше затухание пространственных осцилляций в профилях.

Импульсы сложной формы не являются чем-то новым в теории автоволн. Еще в 1981 г. они были найдены в простейшей модели возбудимой среды — модели Фитц-Хью–Нагумо [27, 28] (первое уравнение нелинейное, второе линейное, диффундирует только активатор). Импульсы сложной формы были исследованы также в серии работ, в которых рассматривалась модель типа модели ФХН, описывающая окисление СО на платине [29, 30] (оба уравнения нелинейные, диффундирует только активатор).

Рассмотренные ниже импульсы устойчивы даже при большом числе горбов (см. разделы 6.1 и 6.2). Они появляются в результате исчезновения волны переключения (неустойчивой при рассматриваемых значениях параметров), и это обстоятельство представляет собой, на наш взгляд, общий интерес.

В разделах 6.1 и 6.2 мы рассмотрим подробнее, что происходит, если положить значения коэффициентов диффузии активатора и катализатора равными друг другу ($D_1 = D_2 = 1$), а значение коэффициента диффузии ингибитора D_3 уменьшать от 1 до 0 с шагом 0,001. В этих разделах все шесть "химических" постоянных $K_1 - K_6$ фиксированы: значения K_1, K_3, K_4 и K_5 — те же, что и в табл. 2, для параметров K_2 и K_6 выбраны значения $K_2 = 7,0, K_6 = 0,08$.

6.1. Появление многогорбых импульсов при уменьшении коэффициента диффузии ингибитора

Многогорбые импульсы существуют в модели в том диапазоне параметров $K_1 - K_6$, при которых модель моностабильна, но имеет еще два неустойчивых пространственно однородных состояния. На рисунке 14 показана эволюция решения системы (1) при уменьшении коэффициента диффузии ингибитора D_3 . (Приведены данные только для первой переменной u_1 .) При $D_3 = 1$ от места активации распространяется составная волна, описанная в разделе 5.1. В диапазоне коэффициентов диффузии D_3 от 1 до 0,702 возбуждение движется с неизменной передней частью и постоянной скоростью. Передняя часть ведущей волны и ее скорость хорошо совпадают с характеристиками неустойчивого фронта переключения, рассчитанного при этих параметрах (рис. 14а и 10а). Хвостовая часть ведущей волны осциллирует и порождает импульсы, заполняющие отрезок позади волны. При определенном значении коэффициента диффузии ингибитора ($D_3 = 0,702$) форма передней части зоны возбуждения становится более сложной. Сразу за передним фронтом следует зона, в которой наблюдается ряд чередующихся минимумов и максимумов. После некоторого переходного процесса в этой зоне формируется явно выраженная автоволна, четко выделяющаяся на фоне хаотической активности (рис. 14б). Эта автоволна представляет собой широкую зону возбуждения, имеющую сложную "многогорбую" форму. Все элементы этой волны сохраняются неизменными в системе координат, движущейся с волной. По мере уменьшения параметра D_3 число горбов становится все меньше (рис. 14б–д), и в конце концов многогорбая автоволна превращается в обычную автоволну (см. рис. 14е, где две автоволны следуют друг за другом).

Интересно отметить, что мы наблюдали разную динамику образования многогорбых импульсов при использованных нами стандартных начальных условиях (см. раздел 3). При одних параметрах образовывались одиночные многогорбые импульсы: четырехгорбый импульс (рис. 14в), двугорбый импульс (рис. 14д); при других параметрах многогорбый импульс являлся элементом группы, подобной группе одинаковых трехгорбых импульсов на рис. 14г. Однако если в качестве начальных данных взять элемент такой группы, то он будет распространяться как одиночный многогорбый импульс.

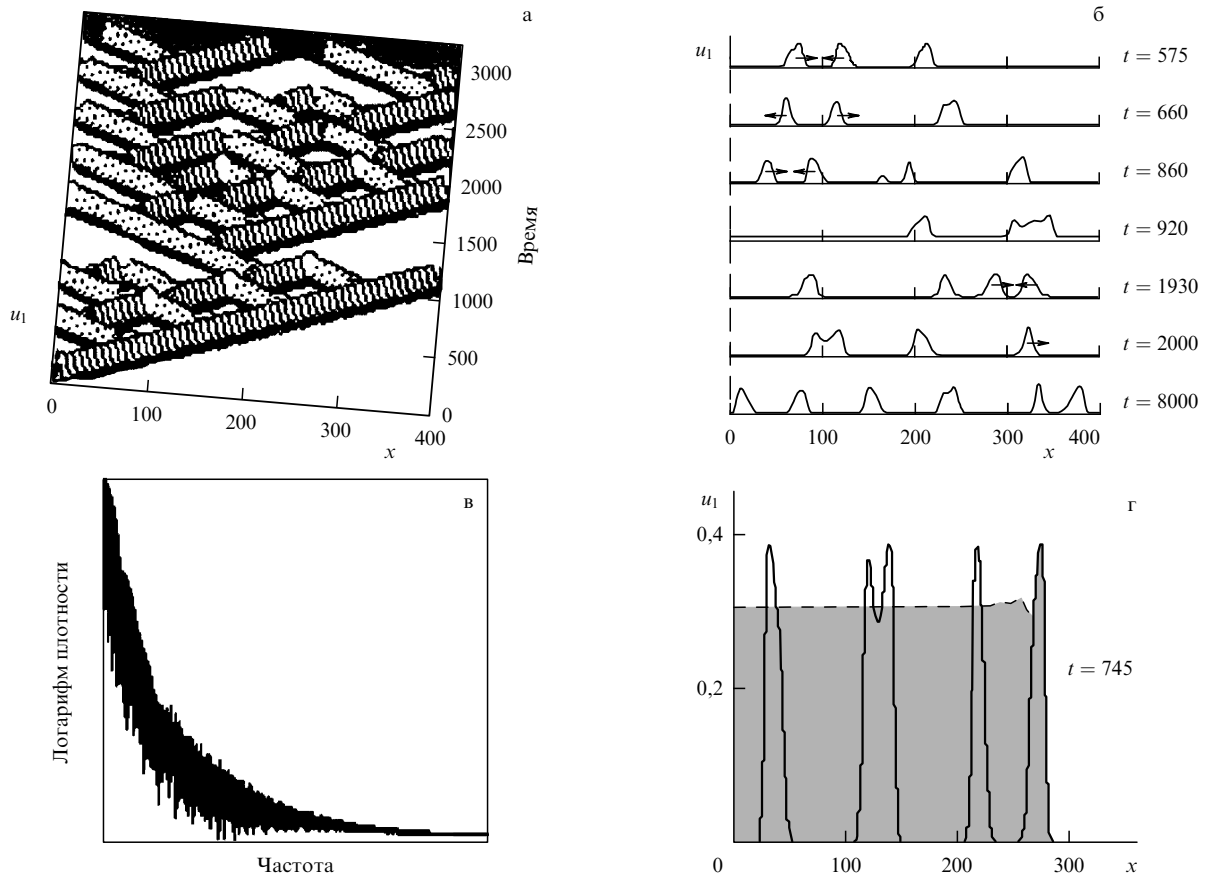


Рис. 12. Делящиеся волны ($K_2 = 6,0$ и $K_6 = 0,077$). (а) Образование режима делящихся волн в ответ на активацию у границы. (б) Мгновенные пространственные картины режима в указанные моменты времени. (в) Пример спектра осцилляций первой переменной, записанных в центре отрезка, после того как делящиеся импульсы заполняют весь отрезок. (г) Профиль неустойчивой волны включения (верхняя граница затемненной области) наложен на профиль делящейся волны (рис. а) в момент $t = 745$.

6.2. Гипотеза о возникновении многогорбых импульсов в результате бифуркации волны переключения

Появление многогорбых импульсов в модели свертывания крови может быть связано с бифуркацией исчезновения неустойчивой волны переключения при уменьшении коэффициента диффузии ингибитора. В системе обыкновенных дифференциальных уравнений (3) такой волне отвечает "гетероклиническая" траектория, идущая из одной особой точки в другую, а импульсам соответствуют "гомоклинические" траектории, выходящие из одной особой точки и возвращающиеся в нее же. Рождение и исчезновение таких траекторий при изменении одного или нескольких параметров — это *нелокальные* бифуркации по терминологии обзора [31]. Такие бифуркации интенсивно изучались математиками в последние десятилетия. (Упомянем специальные монографии [32, 33]. В книге [33, гл. 13] приведены результаты, имеющие отношение к обсуждаемым в настоящей статье явлениям.) Скорость волны, которую мы рассматривали как одну из неизвестных, в теории бифуркаций играет роль одного из параметров системы, формально равноправного остальным. На плоскости параметров (D_3, c) существованию волны переключения отвечает линия, а ее исчезновению — окончание этой линии.

На рисунке 13а приведены профили неустойчивых волн переключения для первой переменной u_1 при значениях коэффициента диффузии $D_3 = 0,8$, $D_3 = 0,71$,

$D_3 = 0,704$. Профили, найденные из системы (3), расположены так, чтобы облегчить сравнение. По мере приближения к критической величине $D_{3cr} = 0,703$, при значениях меньших которой при расчетах начинают наблюдаться многогорбые импульсы, увеличивается число пространственных осцилляций около верхнего состояния, следующих за передним фронтом, возрастает их амплитуда и уменьшается декремент затухания. Вблизи критического значения D_{3cr} ($D_3 = 0,703$) метод Ньютона для решения уравнений (3) перестает сходиться. При значениях коэффициента диффузии ингибитора ниже критического перестает существовать решение системы (3) типа волны включения, но появляются решения типа многогорбых импульсов.

Возникшим многогорбым решениям уравнений (3) отвечают в исходной системе (1) стационарно бегущие импульсы с несколькими горбами (рис. 14в–д), которые в отличие от исчезнувшей волны включения являются устойчивыми. Этот важный факт из рассмотрения обыкновенных дифференциальных уравнений (и теории бифуркаций для этих уравнений), конечно, не вытекает.

Горбы этих импульсов соответствуют осцилляциям переменных модели около их значений в верхнем пространственно однородном состоянии. Дальнейшее уменьшение коэффициента диффузии ингибитора вызывает уже бифуркации другого типа — переходы от одних многогорбых импульсов к другим при изменении числа горбов (рис. 13б).

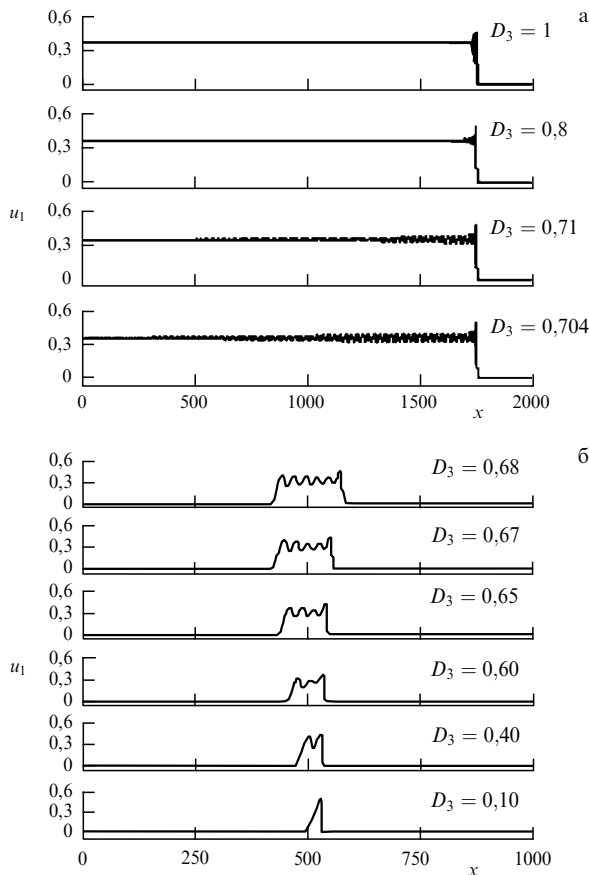


Рис. 13. Сравнение профилей неустойчивых волн включения и устойчивых многогорбых импульсов при изменении коэффициента диффузии ингибитора D_3 . (а) Профили неустойчивых волн переключения при указанных значениях D_3 . (б) Профили устойчивых многогорбых импульсов.

Из рисунков 13б и 14 видно, что при уменьшении коэффициента диффузии ингибитора D_3 число горбов у многогорбых импульсов уменьшается. Таким образом, коэффициент D_3 является параметром, который контролирует переход между импульсами с разным числом горбов. Однако числом горбов можно управлять и с помощью других параметров, если при данном значении коэффициента диффузии ингибитора уже наблюдаются многогорбые импульсы. Главное, чтобы, изменяя параметр, можно было приблизить систему к ее области бистабильности в пространстве параметров.

Для примера мы исследовали эволюцию системы (1) при изменении параметра K_2 . Коэффициент диффузии ингибитора фиксировался равным $D_3 = 0,25$, а параметры $K_1, K_3 - K_6$ были оставлены без изменения. При значении $K_2 = 8,2$ система находится в области бистабильности и стандартные начальные условия приводят к возникновению волны включения. Если уменьшать параметр K_2 , то верхнее пространственно однородное состояние модели теряет устойчивость, но продолжает существовать как неустойчивое. Когда значение K_2 становится меньше 8,1, появляются многогорбые импульсы. Как и при уменьшении коэффициента диффузии ингибитора дальнейшее уменьшение параметра K_2 приводит к последовательной редукции числа горбов, до тех пор пока при $K_2 = 6,0$ решение не превратится в обычную автоволну.

7. Заключение

7.1. Место полученных результатов

7.1.1. Образование пиков в общей теории активных сред

7.1.1. Образование пиков. Исследуя простейшую модель свертывания крови (1) как модель возбудимой среды, мы обнаружили наряду с хорошо известными режимами несколько необычных сложных динамических режимов. Были также найдены не зависящие от времени решения этой системы в виде локализованных пиков и показано, что выход на эти устойчивые режимы может происходить разными способами при разных значениях параметров.

Как упоминалось в разделе 4.1, стационарно существующие пространственно локализованные структуры, или пики, ранее были описаны в ряде моделей одномерных возбудимых сред. Однако ни в одной из этих работ не исследовалась динамика образования таких структур. Мы предполагаем, что большинство исследователей наблюдали "естественный" ход событий: если активация вызывала формирование пика, то пик наблюдался на месте активации. Проверив некоторые из этих моделей, мы подтвердили это предположение.

В модели свертывания крови наблюдается новый сценарий образования пиков. В ответ на активацию сначала формируется квазиавтоволна, которая отбегает от места активации на довольно большое расстояние, а затем останавливается и превращается в стоящий пик. В нашей модели наблюдается и обычный сценарий — образование неподвижного пика прямо на месте активации. Поскольку оба сценария наблюдаются при параметрах из связанной области существования устойчивых пиков в параметрическом пространстве (область 1 на рис. 1), по-видимому, в обоих случаях мы имеем дело с одним и тем же типом стационарных решений системы (1). Но область существования решений такого типа оказывается неоднородной в том смысле, что в разных частях указанной области выход на этот стационарный режим достигается разными способами.

7.1.2. Перекрывание областей существования. В модели свертывания крови (1) существуют также решения в виде бегущих волн с постоянной формой (автоволн), типичных для возбудимых сред. Область существования устойчивых автоволн в параметрическом пространстве — это область 2 на рис. 1. Интересной особенностью модели (1) является то, что область 1 (область существования устойчивых пиков) пересекается с областью 2 (областью существования устойчивых автоволн). В зоне их перекрывания доминируют автоволны: именно автоволны рождаются при стандартной начальной активации. Сосуществование устойчивых пиков и автоволн ранее не было описано. На основе анализа простых моделей сформировалось мнение, что эти режимы являются взаимоисключающими. Такое мнение могло быть основано на том, что в простых моделях активных сред для получения автоволновых решений обычно требуется, чтобы отношение коэффициентов диффузии активатора и ингибитора превышало единицу, а для нахождения решения в виде пиков это отношение обычно выбиралось меньшим единицы. В нашей модели пики и автоволны существуют при равных друг другу коэффициентах диффузии. Поэтому эти решения могут

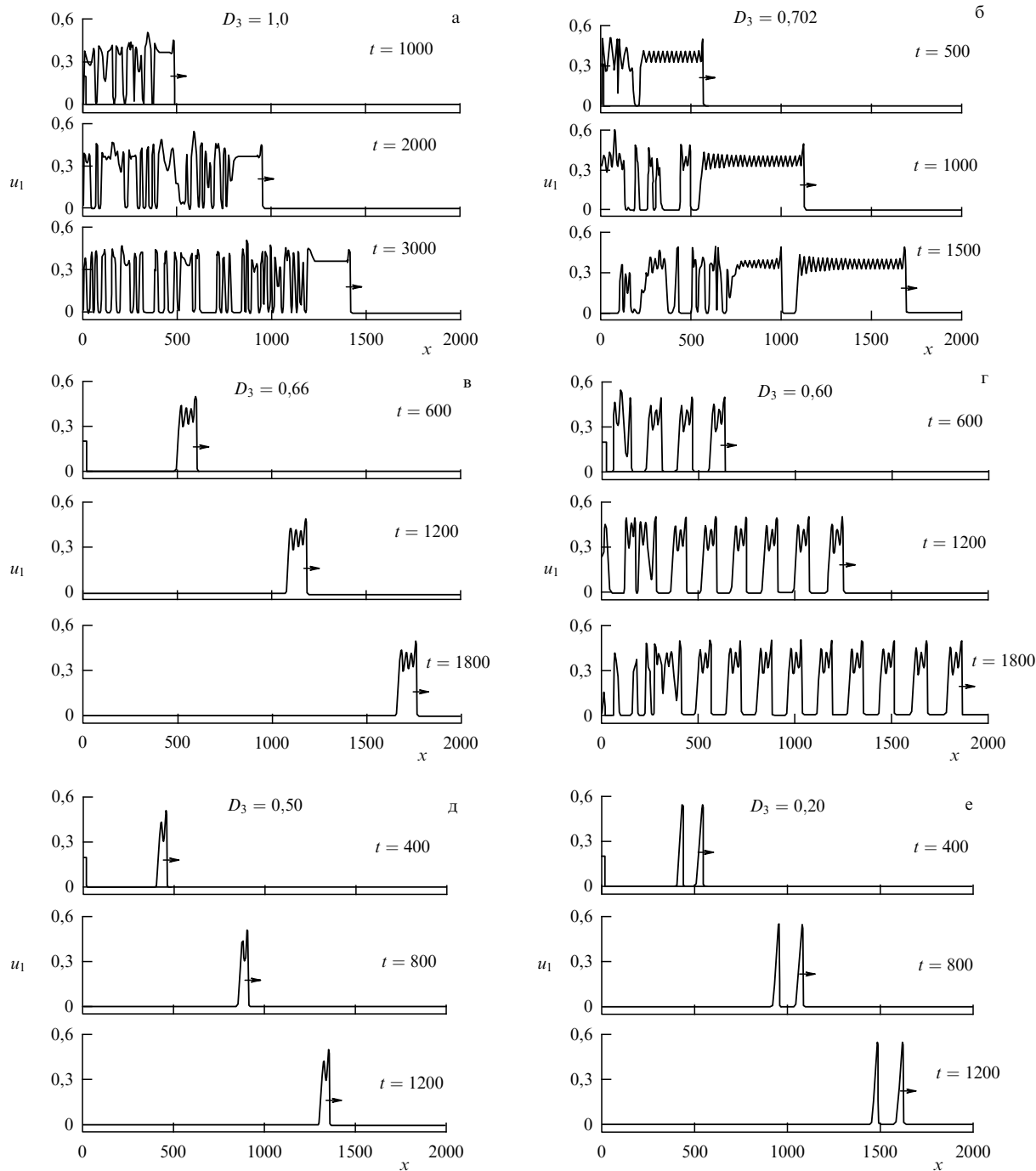


Рис. 14. Мгновенные пространственные картины в различные моменты для динамических режимов, развивающихся при указанных на рисунке значениях коэффициента диффузии ингибитора D_3 в ответ на активацию у левой границы.

иметь граничащие между собой области существования в пространстве параметров и даже сосуществовать при одних и тех же значениях параметров.

После того, как мы обнаружили в модели (1) сосуществование устойчивых пиков и автоволн, мы нашли, что это явление имеет место и в других моделях. Мы исследовали систему двух уравнений, предложенную А.М. Перцовым [34, 35], добавив ненулевой коэффициент диффузии в уравнение для ингибитора. Эти уравнения представляют собой модификацию модели ФХН с кусочно-линейной функцией в уравнении для активатора и разрывной правой частью во втором уравнении. В такой системе уравнений устойчивые бегущие импульсы

и стационарные решения типа пиков также могут сосуществовать при равных коэффициентах диффузии. Изменяя параметры модели, мы наблюдали все описанные выше динамические режимы, за исключением режима многогорбых импульсов. Часть режимов удалось наблюдать лишь при неравных друг другу коэффициентах диффузии.

Позже мы нашли схожие с описанными выше режимы формирования пиков и в модели, предложенной в работе [18].

7.1.3. Бифуркационная память. Анализируя новый сценарий формирования пика из бегущей автоволны, которая

прекращает движение на некотором расстоянии от места активации (см. разделы 4.2, 4.3), мы пришли к выводу о том, что это явление связано с феноменом так называемой "бифуркационной памяти". Последний термин был введен в работе [36] для описания того, что в параметрическом пространстве при пересечении границы области существования определенного типа решений системы дифференциальных уравнений решения системы сохраняют сходство с уже не существующим типом решений до тех пор, пока значения изменяемого параметра несильно отличаются от граничного значения.

В математических моделях, описывающих процессы во времени, этот факт известен как следствие теоремы о непрерывной зависимости решений дифференциальных уравнений (на конечном промежутке времени) от входящих в них параметров, и с этой точки зрения он не является принципиально новым.

В нашей модели исчезновение автоволновых решений при изменении параметров происходит в результате слияния устойчивого семейства автоволн с неустойчивым, при этом ни скорость, ни амплитуда волны не стремятся к нулю. Поэтому в непосредственной близости к этой границе (во внешней окрестности области существования автоволн) ответ системы на стандартную активацию еще похож на ответ в области автоволн: возмущение вначале распространяется как бегущий импульс. Однако позже решение релаксирует к одному из устойчивых решений, существующих в области I , — устойчивому пику.

Похожие явления наблюдаются и вблизи тех участков границы области существования автоволн, которые соседствуют с другими областями параметрического пространства, в частности, вблизи границы области 2 с областью 5 (см. рис. 1). И в этом случае в ответ на стандартное возмущение вначале распространяется квазиавтоволна, которая затем релаксирует к тривиальному (пространственно однородному) устойчивому состоянию. Аналогичная картина наблюдается и на границах области существования устойчивых волн включения (в нижней части области В на рис. 1). На общем участке границы области существования волн включения и области существования устойчивых пиков начальная стадия формирования устойчивого пика похожа на распространение волны включения. Зона возбуждения сначала расширяется, затем прекращает расширение и сужается до пика на месте активации. Во всех случаях, когда в нашей модели возникали эффекты "бифуркационной памяти", они наблюдались вблизи тех границ параметрических областей, где имела место бифуркация слияния.

7.1.4. "Выживание" участков неустойчивых решений. При обсуждении сложных динамических режимов, возможных в модели (1), мы отмечали в разделе 5 следующее важное обстоятельство. Волны включения неустойчивы при параметрах, отвечающих сложным динамическим режимам (область VI на рис. 9), потому не могут проявляться во временной задаче (1). Эти волны, действительно, не наблюдаются как целое, но их головная часть "выживает" и существует неограниченно долго. Стационарность профилей в головной части составных (или делящихся) волн, конечно, не является абсолютно строгой, но их временные колебания вблизи переднего фронта очень малы и практически не наблюдаемы.

Указанное обстоятельство, несомненно, не является уникальной особенностью рассматриваемой задачи. В распределенных системах стационарные (в широком смысле) режимы, потеряв устойчивость, вовсе не должны полностью исчезать из поля зрения наблюдателя: в различных областях пространства эта неустойчивость может проявляться по-разному и иногда может быть совершенно незаметной.

Например, это явление можно наблюдать в модели Грея–Скотта [37] — два дифференциальных уравнения типа "реакции–диффузия" с простейшими химическими слагаемыми. На плоскости параметров этой системы при равных коэффициентах диффузии существует область, в которой система уравнений имеет три пространственно однородных стационарных решения: одно устойчивое и два неустойчивых. В части этой области наблюдались "хаотические" режимы [38], похожие на описанные в разделе 5. Мы показали, что и здесь головная часть распространяющейся волны возбуждения с хорошей точностью совпадает по профилю с неустойчивой волной включения. Как и многие другие модели активных сред, наша модель бистабильна при одних параметрах модели и моностабильна при других.

Неустойчивые волны включения ответственны и за возникновение многогорбых импульсов. Крайне интересно представляется серия бифуркаций, возникающих при движении по параметру (например при изменении коэффициента диффузии) и выражающихся в изменении числа горбов. При уменьшении коэффициента диффузии число горбов убывает, и, казалось бы, каждому значению параметра должно соответствовать определенное число горбов. Однако это не так: при некоторых значениях параметров могут сосуществовать решения с разным числом горбов. Детальное исследование этой бифуркации еще не закончено и может принести новые неожиданности.

7.1.5. Богатство решений вблизи границы смены состояния среды. Особое внимание привлекает то, что в сечениях параметрического пространства (см., например, рис. 1 и 9) все наблюдавшиеся нами сложные динамические режимы располагаются вдоль границы, разделяющей области моно- и бистабильности. Области автоволн сложных импульсов и других динамических режимов прилегают к этой границе со стороны моностабильности. Аналогично, вблизи такой же границы наблюдаются решения разного типа в известных моделях активных сред с двумя уравнениями (таких как модель Грея–Скотта и модели типа Фитц-Хью–Нагумо [37, 38]). Повидимому, зона в окрестности границы между областями моно- и бистабильности богата пространственно неоднородными стационарными и динамическими режимами разного типа. Похоже, что переход от существования единственного однородного, нижнего состояния к его сосуществованию с равномошным, заполняющим все пространство, верхним состоянием происходит не скачком. "По дороге" верхнее состояние может появляться частично в виде пространственно локализованных, неподвижных или сложно движущихся решений. Мы полагаем, что последнее наблюдение может служить эвристическим принципом при поисках интересных режимов в сложных моделях типа реакция–диффузия.

7.2. Связь полученных результатов с современными представлениями о свертывании крови

Свертывание крови начинается с образования значительного количества тромбина в области повреждения сосудистой стенки. После этого сам тромбин запускает образование факторов, необходимых как для его пространственного распространения, так и для прекращения его производства. В исследуемой модели первая переменная описывает концентрацию тромбина.

Таким образом, начальные условия, которые мы назвали стандартными (см. раздел 2), имитируют реальную ситуацию. Пространственная динамика свертывания крови в экспериментах очень похожа на динамику, полученную в модели вблизи левой границы области существования автоволн: возбуждение сначала распространяется как автоволна, которая затем трансформируется в пик или затухает. Согласно более сложной модели свертывания крови [39], интеграл по времени от концентрации тромбина описывает в первом приближении плотность и размер сгустка. В экспериментах сгусток растет с постоянной скоростью в течение относительно долгого периода времени, затем его рост прекращается [3]. Это соответствует распространению тромбинового импульса с приблизительно постоянной скоростью и его последующему исчезновению. Устойчивый тромбиновый пик означает, что плотность сгустка на его краях после остановки должна возрастать до бесконечности. Конечно, никакого бесконечного увеличения не наблюдается ни в экспериментах, ни в полной модели. Это бесконечное увеличение происходит в результате предположения, использованного при построении упрощенной модели, которое заключается в том, что во время свертывания крови концентрации предшественников тромбина, фибрина и других факторов свертывания остаются неизменными. В более полной модели пики существуют квазистационарно, т.е. намного дольше, чем переходный процесс. Подобный режим роста сгустка наблюдался экспериментально. Сгусток переставал расти, но плотность его краев продолжала увеличиваться (неопубликованные данные, полученные в Гематологическом центре Ф.И. Атауллахановым с сотрудниками).

Режимы, при которых импульс тромбина вначале распространяется, а затем останавливается и превращается в стоящий пик или затухает, наблюдаются в модели (1) только в узком диапазоне значений параметров вблизи границы области автоволн. В модели (1) эти режимы представляют собой проявление "бифуркационной памяти" о режиме истинных автоволн. Трудно вообразить, что характер роста сгустка в сильной степени зависит от параметров системы свертывания крови или состояния организма. Еще труднее представить себе, что система свертывания всегда работает при условиях, отвечающих границе возникновения режима, в котором тромб растет до бесконечности, — режима, смертельно опасного для организма. Ясно, что в модели (1) не учтены какие-то важные связи и факторы, существующие в организме, которые обеспечивают относительную независимость процесса свертывания от значений параметров. Прежде всего, явно недостаточно учета в модели только трех биохимических участников этого процесса. Видимо, необходимо принять во внимание, что свертывание происходит в потоке крови и что стенки сосуда не являются нейтральными, а активно участвуют

в процессах свертывания [40]. Первые попытки учесть оба эти фактора показали [41], что они действительно заметно влияют на динамику процесса.

Реальные размеры сосудов невелики по сравнению с характерными размерами рассмотренных выше волн и структур. Поэтому говорить об установившихся режимах реального свертывания крови можно только с большой натяжкой. Все это, конечно, усложняет рассмотрение динамики системы свертывания крови. Тем примечательнее, что довольно простая модель в целом неплохо описывает главные черты процесса свертывания. Более того, она позволила обнаружить и исследовать ряд принципиально новых динамических режимов, заметно расширяющих наши представления о таком роде системах.

Работа частично была поддержана грантами РФФИ № 00-04-48855-а, № 03-04-48338-а, № 06-04-48426-а, грантом российско-французской программы научного сотрудничества PICS № 05-01-22001 и грантом Президента Российской Федерации № МК-7062.2006.4.

Список литературы

1. Атауллаханов Ф И, Гурия Г Т *Биофизика* **39** 89 (1994)
2. Атауллаханов Ф И, Гурия Г Т, Сафрошкина А Ю *Биофизика* **39** 97 (1994)
3. Ataullakhanov F I et al. *Biochim. Biophys. Acta (BBA)–Gen. Subjects* **1425** 453 (1998)
4. Zarnitsina V I, Pokhilko A V, Ataullakhanov F I *Thromb. Res.* **84** 225 (1996)
5. Zarnitsina V I, Pokhilko A V, Ataullakhanov F I *Thromb. Res.* **84** 333 (1996)
6. Zarnitsina V I et al. *Chaos* **11** 57 (2001)
7. Ataullakhanov F I et al. *Int. J. Bifurcat. Chaos* **12** 1985 (2002)
8. Атауллаханов Ф И и др. *УФН* **172** 671 (2002)
9. Lobanova E S, Shnol E E, Ataullakhanov F I *Phys. Rev. E* **70** 032903 (2004)
10. Lobanova E S, Ataullakhanov F I *Phys. Rev. Lett.* **91** 138301 (2003)
11. Lobanova E S, Ataullakhanov F I *Phys. Rev. Lett.* **93** 098303 (2004)
12. Годунов С К *Усп. мат. наук* **16** (3) 171 (1961)
13. Бахвалов Н С, Жидков Н П, Кобельков Г М *Численные методы* (М.: Наука, 1987) гл. 9
14. Ascher U M, Mattheij R M, Russell R D *Numerical Solution of Boundary Value Problems for Ordinary Differential Equations* (Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1988)
15. Koga S, Kuramoto Y *Prog. Theor. Phys.* **63** 106 (1980)
16. Field R J, Burger M (Eds) *Oscillations and Traveling Waves in Chemical Systems* (New York: Wiley, 1985)
17. Кернер Б С, Осипов В В *Автосолитоны: Локализованные сильно-неравновесные области в однородных диссипативных системах* (М.: Наука, 1991)
18. Ito A, Ohta T *Phys. Rev. A* **45** 8374 (1992)
19. Schütz P, Bode M, Gafichuk V V *Phys. Rev. E* **52** 4465 (1995)
20. Заикин А Н "Формирование, распространение и взаимодействие экситонов (автоволн-квазичастиц) в активной среде", Препринт (Пушино: ПНЦ РАН, 1993)
21. Заикин А Н *Физическая мысль России* (1) 54 (1995)
22. Schenk C P et al. *Phys. Rev. Lett.* **78** 3781 (1997)
23. Schenk C P et al. *Phys. Rev. E* **57** 6480 (1998)
24. Попцова М С "Трансформация автоволн в локально-неоднородных активных средах", Дисс. ... канд. физ.-мат. наук (М.: МГУ, физический факультет, 2004)
25. Or-Guil M et al. *Phys. Rev. E* **57** 6432 (1998)
26. Hagberg A, Meron E *Nonlinearity* **7** 805 (1994)
27. Кузнецов Ю А, Панфилов А В "Стохастические волны в системе Фитц-Хью–Нагумо", Препринт (Пушино: НЦБИ АН СССР, 1981)
28. Kuznetsov Yu A *Elements of Applied Bifurcation Theory* (Applied Math. Sci., Vol. 112) 2nd ed. (New York: Springer, 1998) Subsect. 6.3

29. Krishnan J et al. *Comput. Meth. Appl. Mech. Eng.* **170** 253 (1999)
30. Or-Guil M et al. *Phys. Rev. E* **64** 046212 (2001)
31. Арнольд В И и др. "Теория бифуркаций", в сб. *Итоги науки и техники* (Сер. "Современные проблемы математики. Фундаментальные направления", Т. 5, Под ред. В И Арнольда, Р В Гамкрелидзе) (М.: ВИНТИ, 1986) с. 5
32. Ильяшенко Ю, Вейгу Ли *Нелокальные бифуркации* (М.: МЦНМО – ЧеРо, 1999)
33. Shilnikov L P et al. *Methods of Qualitative Theory in Nonlinear Dynamics* (World Scientific Ser. on Nonlinear Sci., Ser. A, Vol. 5) Pt. I, II (Singapore: World Scientific, 1998, 2001)
34. Ермакова Е А, Перцов А М *Биофизика* **31** 855 (1986)
35. Pertsov A M, Ermakova E A, Shnol E E *Physica D* **44** 178 (1990)
36. Nishiura Y, Ueyama D *Physica D* **130** 73 (1999)
37. Gray P, Scott S K *Chem. Eng. Sci.* **39** 1087 (1984)
38. Merkin J H et al. *Phys. Rev. Lett.* **76** 546 (1996)
39. Pantelev M A et al. *Biophys. J.* **90** 1489 (2006)
40. Ataullakhanov F I, Pantelev M A *Pathophysiol. Haemos. Thromb.* **34** 60 (2005)
41. Ermakova E A, Pantelev M A, Shnol E E *Pathophysiol. Haemos. Thromb.* **34** 135 (2005)

Blood clotting model: complex excitation propagation modes, and self-organization

F.I. Ataullakhanov

Hematologic Centre, Russian Academy of Medical Sciences,
Novyi Zykovskii pr. 4a, 123167 Moscow, Russian Federation
Tel./Fax (7-495) 612-88 70. E-mail: fazly@hc.comcor.ru
Physics Department, M.V. Lomonosov Moscow State University,
Vorob'evy gory, 119992 Moscow, Russian Federation
Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences,
142290 Pushchino, Moscow region, Russian Federation

E.S. Lobanova

Hematologic Centre, Russian Academy of Medical Sciences,
Novyi Zykovskii pr. 4a, 123167 Moscow, Russian Federation

O.L. Morozova

Institute of Control Sciences, Russian Academy of Sciences,
ul. Profsoyuznaya 65, 117997 Moscow, Russian Federation

E.E. Shnol'

Institute of Mathematical Problems of Biology, Russian Academy of Sciences,
ul. Institutskaya 4, 142290 Pushchino, Moscow region, Russian Federation
Tel. (7-4967) 73-3702. E-mail: shnol@impb.psn.ru

E.A. Ermakova

N.N. Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences,
ul. Kosygina 4, 117334 Moscow, Russian Federation

A.A. Butylin

Physics Department, M.V. Lomonosov Moscow State University,
Vorob'evy gory, 119992 Moscow, Russian Federation
Tel. (7-495) 612-35 22. E-mail: butybuty@yandex.ru

A.N. Zaikin

Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences,
142290 Pushchino, Moscow region, Russian Federation

A very simple mathematical model of blood coagulation is considered, consisting of a set of three partial differential equations that treat blood as an active (excitable) medium. In such a medium many well known phenomena, such as running pulses, trigger waves, and dissipative structures can be observed. Recent analytical and numerical results obtained by the authors with this model are presented. The following aspects of how dynamic and static structures form in this medium are discussed: (1) three scenarios of spatially localized standing structures (peaks) could be observed in the model, (2) complex dynamic modes are induced by unstable trigger waves, some of the modes leading to unattenuated activity (dynamic chaos) in all the space, and (3) a new type of excitation propagation in active media — stable multihumped peaks due to trigger wave bifurcation — is predicted by the model.

PACS numbers: **05.45. - a**, **82.39. - k**, 87.19.Uv

Bibliography — 41 references

Received 26 June 2006, revised 26 July 2006

Uspekhi Fizicheskikh Nauk **177** (1) 87 – 104 (2007)

Physics – Uspekhi **50** (1) (2007)