

УДК 532.59

ОБОБЩЕНИЕ ЗАДАЧИ ВОЗБУЖДЕНИЯ И РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛА ДЕЙСТВИЯ ПО НЕРВНОМУ ВОЛОКНУ

И. Т. СЕЛЕЗОВ, Л. В. МОРОЗОВА

Институт гидромеханики НАН Украины, Киев

Получено 23.09.2009 ◊ Пересмотрено 15.03.2010

Представлено обобщение задачи о распространении нервного возбуждения в рамках модели Ходжкина-Хаксли. Получено точное аналитическое решение задачи на основе интегрального преобразования Лапласа и теоремы Эфроса в случае, когда входной (начальный) импульс возбуждения отклоняется от ступенчатой функции Хевисайда. Проведен сравнительный анализ расчетов с результатами, полученными ранее для случая возбуждающей функции Хевисайда. Подробно анализируется влияние отклонения при приближении к решению, соответствующему функции Хевисайда.

Представлено узагальнення задачі про розповсюдження нервного збудження в рамках моделі Ходжкіна-Хакслі. Отримано точний аналітичний розв'язок задачі на основі інтегрального перетворення Лапласа та теореми Ефроса для випадку, коли вхідний (початковий) імпульс збудження відхиляється від функції Хевісайда. Проведено порівняльний аналіз розрахунків з результатами, отриманими раніше для випадку збуджуючої функції Хевісайда. Детально аналізується вплив відхилення при наблизненні до розв'язку, якій відповідає функції Хевісайда.

Generalization of the problem of nerve excitation propagation is presented within the framework of the Hodgkin-Huxley model. The exact analytical solution is obtained on the basis of the Laplace transform and the Efros' theorem in the case when the initial (input) excitation pulse deviates from the Heaviside step-function. The comparative analysis of calculations with obtained for the case of the exciting Heaviside uncton is conducted. The influence of deviation on the pulse propagation is analysed in detail as the solution corresponding to the Heaviside function is approached.

ВВЕДЕНИЕ

В отличие от пассивных сред, в которых импульс по мере распространения убывает за счет диссипации, есть активные (возбудимые) среды, в которых по мере распространения импульса имеет место подпитка его энергией. К таким средам относится нервное волокно как биологически активная среда. Нервное волокно (аксон, дендрит) представляет собой клетку, внутри которой есть раствор (межклеточная жидкость – ликвор), клетка ограничена мембраной. Снаружи аксона также имеется жидкая среда.

Рассмотрим процесс передачи нервного возбуждения [1–3]. Прохождение сигнала обеспечивается нервным волокном, представляющим собой длинный отросток нервной клетки (его длина может достигать 1 м и более). По аксону распространяются электрические импульсы возбуждения с длительностью около 1 мкс, величина и длительность которых не зависят от природы и силы раздражения. Аксон покрыт миелиновой оболочкой (диэлектриком), которая предохраняет его от утечки энергии наружу, и, таким образом, позволяет сконцентрировать энергию внутри такого коаксиального волновода. Толщина оболочки аксо-

на измеряется миллимикронами. Вдоль аксона для подпитки энергией расположены узкие участки шириной 1 мкм без миелиновой оболочки – перехваты Ранвье, расстояние между которыми ~ 1 мм. На перехватах Ранвье аксон, по-сути, оголяется и, контактируя с внешней средой, подпитывается энергией (рис. 1). При этом имеет место переход ионов и молекул в клетку и из нее. В результате внутренняя поверхность становится положительно заряженной, а наружная – отрицательно заряженной. Эта разность потенциалов называется трансмембранным потенциалом.

Элементарный сигнал, который распространяется вдоль аксона, – это нервный импульс. Пакеты нервных импульсов, которые появляются как частотно модулированные, передают информацию между различными частями системы. Это требует конечного времени для передачи информации. Эффективность аксонов как передающих линий зависит от их способности проводить импульсы постоянного размера с постоянной скоростью на большие расстояния. При этом процесс распространения характеризуется некоторой задержкой. Время, затрачиваемое для проведения, может быть пренебрежимо для случая коротких путей, но есть достаточно длинные пути, влияние которых должно учитываться при анализе. Кро-

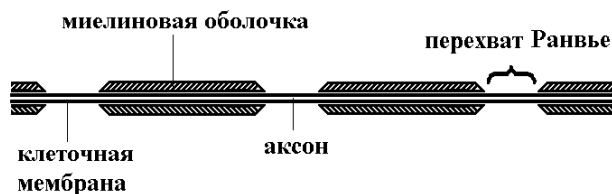


Рис. 1. Схема строения нервного волокна

ме того, эти времена задержки и синаптические задержки, связанные с контактом между нейронами или нейроном и получающей сигнал эффекторной клеткой, существенны при рассмотрении цикла "вход-выход". Это находится в соответствии с тем, что во всех реальных системах есть запаздывание, связанное с конечностью скорости распространения возмущений [4]. В физиологических системах тоже есть временные задержки.

Ходжкин и Хаксли наблюдали распространение нервных возбуждений в нервном отростке (аксоне) кальмара и представили соответствующую физико-математическую модель. Эта модель является фундаментальной в исследованиях распространения нервных возбуждений, включая возбуждение мембран и транспортные процессы в клетках. Она описывается существенно нелинейной системой дифференциальных уравнений в частных производных. В связи с трудностями математического анализа построение решений и проведения расчетов на этой основе рассматривались различные модификации этой модели с целью упрощения математического анализа.

Модель Ходжкина-Хаксли [2] мембраны аксона, представленная в виде системы дифференциальных уравнений четвертого порядка, наиболее точная. Экспериментально подтверждается существование локально устойчивого стационарного состояния и локально устойчивого предельного цикла в уравнениях Ходжкина-Хаксли [12]. В дальнейшем для возбудимых мембран вводилось разделение на быстрые и медленные переменные, что дает возможность упростить математический анализ посредством понижения порядка системы [5]. В частности, на основе модели Ходжкина-Хаксли были предложены Фитцхью [6] и выведены Нагумо [7] упрощенные уравнения, описывающие распространение нервного возбуждения. В связи с этим необходимо также отметить исследование связанной активной системы более общего вида [8], из которой хорошо известная модель Фитцхью-Нагумо для нервной проводимости вытекает как частный случай.

В то же время, проводится компьютерное моделирование распространения электрических импульсов, генерируемых потенциалом действия на основе исходных нелинейных уравнений [9]. Исследуется также процесс генерации трансмембранного потенциала в клетке более сложной формы и мембранной структуры. Показано, что реакция вытянутого сфероида быстрее, чем таковая для сферы [10]. Обзор исследований по моделированию электрического возбуждения волокон в периферическом нерве, состоящем из нервных волокон, или аксонов, с диаметром от нескольких до десятков микрометров представлен в [11].

Запаздывание достаточно хорошо аппроксимирует включение и математически существенно упрощает исследование. С точки зрения распространения возмущений с конечной скоростью представляют интерес также теоретические исследования немиелинизированного аксона как передающей и возбуждающей линии [13–16].

Классическая кабельная теория для прямолинейных нервных волокон дает возможность описывать зависимость между мембранным потенциалом V_m и индуцированным электрическим полем E . Эта теория основана на поле вдоль волокна E_{\parallel} и не учитывает поле, поперечное к волокну E_{\perp} . Показано, что такое поперечное поле может также приводить к возбуждению [17].

На основе кабельного уравнения подпорогового трансмембранного потенциала исследовано влияние геометрии нервного волокна (непрямолинейного) на блокирующий (непроводящий) порог. Показано, что модель прямолинейного волокна слишком проста для моделирования реакции периферического нервного волокна электрическим возбуждением [18].

Пороговые явления для потенциала действия на основе анализа начально-краевой задачи для уравнений Фитцхью-Нагумо исследованы в [19, 20]. Содержательные теоретические результаты и расчеты критической поверхности пороговой величины потенциала действия на основе упрощенного уравнения и уравнения Фитцхью-Нагумо представлены в [21].

Содержательное изложение явлений возбуждения и распространения нервного импульса и соответствующее математическое моделирование представлено в исследованиях [1, 2, 22–33].

В данной статье рассматривается переходная реакция активного нервного волокна при внеклеточном возбуждении в случае, когда возбуждающий импульс отклоняется от ступенчатой функции, мгновенно включаемой [1]. Цель исследования состоит в оценке влияния этого отклонения

на изменение трансмембранного потенциала в пространстве и времени, т. е. на процесс нервного возбуждения, приводящий к нарастанию потенциала действия как спускового механизма. В этом случае получено точное аналитическое решение на основе теоремы Эфроса [34]. Проведены расчеты и они сопоставляются с результатами, полученными для случая возбуждающей функции Хевисайда. Подробно анализируется влияние отклонения от ступенчатой функции при приближении к решению, соответствующему функции Хевисайда.

1. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ И МЕТОД РЕШЕНИЯ

Рассматривается волокно бесконечной протяженности, находящееся в начальный момент времени $t = 0$ в покое. В положении $x = 0$ волокно возбуждается электромагнитным импульсом, который зависит от времени t и описывается неступенчатой функцией $u(t)$. Начально-краевая задача формулируется следующим образом: найти потенциал действия $V_m(x, t)$ как решение дифференциального уравнения [1]

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 V_m(x, t)}{\partial x^2} - \tau \frac{\partial V_m(x, t)}{\partial t} - V_m(x, t) = 0, \quad (1)$$

удовлетворяющее граничному условию

$$\left. \frac{\partial V_m(x, t)}{\partial x} \right|_{x=0} = -\frac{I_0 r_i}{2} u(t), \quad (2)$$

условию регулярности на бесконечности

$$\lim_{|x| \rightarrow \infty} V_m(x, t) = 0, \quad (3)$$

начальному условию

$$V_m(x, t)|_{t=0} = 0. \quad (4)$$

Здесь x – продольная координата вдоль волокна ($-\infty < x < \infty$); t – время ($t \in (0, t_0]$); I_0 – стимулирующий ток, введенный во внутриклеточное пространство; τ – характерное время, $\tau = r_m c_m$; λ – характерная длина, $\lambda = \sqrt{r_m / (r_i + r_e)}$; r_m – сопротивление утечки мембраны на единицу длины; r_i – внутриклеточное сопротивление на единицу длины (удельное сопротивление); r_e – внеклеточное сопротивление на единицу длины (удельное сопротивление); c_m – емкость.

Задача решается на основе преобразования Лапласа по времени t [35]:

$$V_m^L(x, s) = \int_0^\infty V_m(x, t) e^{-st} dt. \quad (5)$$

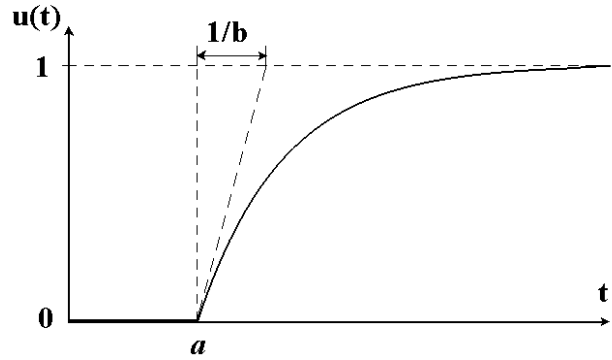


Рис. 2. Вид возбуждающей функции

После преобразования Лапласа (5) уравнение (1) и условие (2) с учетом (4) принимают следующий вид:

$$\lambda^2 V_m^{L''} - (\tau s + 1) V_m^L = 0, \quad (6)$$

$$\left. \frac{dV_m^L}{dx} \right|_{x=0} = -\frac{I_0 r_i}{2} u^L(s). \quad (7)$$

Решение уравнения (6) с учетом условия (7) и условия регулярности (3) имеет вид:

$$V_m^L(x, s) = \frac{I_0 r_i \lambda}{2} \frac{\exp\left(-\frac{x}{\lambda} \sqrt{\tau s + 1}\right)}{\sqrt{\tau s + 1}} u^L(s), \quad (8)$$

$\text{Re}(\tau s + 1) > 0.$

Рассмотрим случай, когда возбуждающая функция, в отличие от функции Хевисайда, задается в виде (рис. 2):

$$u(t) = \begin{cases} 0 & \text{при } 0 < t < a, \\ 1 - \exp(-b(t - a)) & \text{при } a < t, \end{cases} \quad (9)$$

где величина a характеризует запаздывание, а величина b – скорость нарастания функции (приближения ее к ступенчатой). Тогда преобразованная по Лапласу функция (9) будет [35]:

$$u^L(s) = \frac{b \exp(-as)}{s(s + b)}, \quad (10)$$

и решение V_m^L (8) с учетом (10) запишется в следующем виде:

$$V_m^L(x, s) = \frac{I_0 r_i \lambda}{2} \frac{\exp\left(-\frac{x}{\lambda} \sqrt{\tau s + 1}\right)}{\sqrt{\tau s + 1}} \frac{b \exp(-as)}{s(s + b)}.$$

Обозначим

$$V^L(x, s) = \frac{\exp\left(-\frac{x}{\lambda} \sqrt{\tau s + 1}\right)}{\sqrt{\tau s + 1}} \frac{1}{s(s + b)}$$

и по теореме запаздывания получим

$$e^{-as}V^L(x, s) \xrightarrow{\cdot} \begin{cases} V(x, t-a), & 0 \leq a < t, \\ 0, & t < a. \end{cases} \quad (11)$$

Найдем оригинал изображения $V^L(x, s)$ по теореме Эфроса (обобщенная теорема умножения) [34].

Пусть дано изображение $F(s) \xrightarrow{\cdot} f(t)$ и аналитические функции $G(s)$ и $q(s)$ такие, что

$$G(s)e^{-\xi q(s)} \xrightarrow{\cdot} g(t; \xi),$$

тогда

$$F[q(s)]G(s) \xrightarrow{\cdot} \int_0^\infty f(\xi)g(t; \xi) d\xi. \quad (12)$$

В соответствии с этой теоремой положим

$$G(s) = \frac{1}{\sqrt{\tau s + 1}}, \quad q(s) = \sqrt{\tau s + 1},$$

$$F(s) = \frac{\tau^2 \exp\left(-\frac{x}{\lambda} s\right)}{(s^2 - 1)(s^2 - 1 + b\tau)}.$$

Функции $g(t; \xi)$ и $f(t)$ могут быть найдены по формулам обращения [36].

После несложных преобразований с учетом сказанного выше окончательно находим решение уравнения (1) в виде:

$$V_m(x, t) = 0, \quad t < a,$$

$$\begin{aligned} V_m(x, t) = & \frac{I_0 r_i \lambda}{4} \left[\exp\left(-\frac{x}{\lambda}\right) \operatorname{erfc}\left(\frac{x}{2\lambda} \Lambda^{-1} - \Lambda\right) - \right. \\ & \left. - \exp\left(\frac{x}{\lambda}\right) \operatorname{erfc}\left(\frac{x}{2\lambda} \Lambda^{-1} + \Lambda\right) - \frac{\exp(-\Lambda^2 b\tau)}{\sqrt{1-b\tau}} \times \right. \\ & \times \left[\exp\left(-\frac{x}{\lambda} \sqrt{1-b\tau}\right) \operatorname{erfc}\left(\frac{x}{2\lambda} \Lambda^{-1} - \Lambda \sqrt{1-b\tau}\right) - \right. \\ & \left. \left. - \exp\left(\frac{x}{\lambda} \sqrt{1-b\tau}\right) \operatorname{erfc}\left(\frac{x}{2\lambda} \Lambda^{-1} + \Lambda \sqrt{1-b\tau}\right) \right] \right], \quad (13) \end{aligned}$$

где

$$\Lambda = \left(\frac{t}{\tau} - \frac{a}{\tau} \right)^{1/2}.$$

Данное решение имеет место при введении тока I_0 во внутриклеточное пространство в точке $x = 0$ и описывает поведение мембраны в точке $x > 0$. Решение при $x < 0$ может быть найдено из соображений симметрии. Перейдем к абсолютным значениям x , после чего решение (13) приводится к виду:

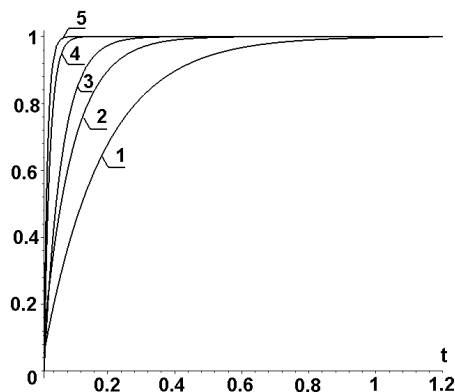


Рис. 3. Изменение возбуждающей функции при различных $1/b$:
 1 – $1/b = 0.1763$, 2 – $1/b = 0.0875$, 3 – $1/b = 0.05241$,
 4 – $1/b = 0.01746$, 5 – $1/b = 0.01047$

$$\begin{aligned} V_m(x, t) = & \frac{I_0 r_i \lambda}{4} \left[\exp\left(-\frac{|x|}{\lambda}\right) \operatorname{erfc}\left(\frac{|x|}{2\lambda} \Lambda^{-1} - \Lambda\right) - \right. \\ & \left. - \exp\left(\frac{|x|}{\lambda}\right) \operatorname{erfc}\left(\frac{|x|}{2\lambda} \Lambda^{-1} + \Lambda\right) - \frac{\exp(-\Lambda^2 b\tau)}{\sqrt{1-b\tau}} \times \right. \\ & \times \left[\exp\left(-\frac{|x|}{\lambda} \sqrt{1-b\tau}\right) \operatorname{erfc}\left(\frac{|x|}{2\lambda} \Lambda^{-1} - \Lambda \sqrt{1-b\tau}\right) - \right. \\ & \left. \left. - \exp\left(\frac{|x|}{\lambda} \sqrt{1-b\tau}\right) \operatorname{erfc}\left(\frac{|x|}{2\lambda} \Lambda^{-1} + \Lambda \sqrt{1-b\tau}\right) \right] \right]. \quad (14) \end{aligned}$$

Подстановкой этого решения в (1)-(4) проверена корректность полученного результата.

2. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ

Из вида решения (14) очевидны такие условия:

$$b\tau < 1, \quad 0 \leq \frac{a}{\tau} < \frac{t}{\tau}. \quad (15)$$

Выбор константы b определяется углом наклона γ касательной к графику функции $u(t)$ в точке a . Рассматриваемые значения константы b приведены в таблице. На рис. 3 представлены графики функции $u(t)$ в зависимости от значений b . В соответствии с этим должно выполняться условие $\tau < 1/b$. Мы выбираем $\tau = 0.01$. Кроме того, в расчетах принято $a/\tau = 0.01$.

Величина $1/b$ характеризует запаздывание потенциала. Кривые, соответствующие $\gamma = 89.2^\circ$ и $\gamma = 89.4^\circ$, очень близки и на рис. 3 не различаются.

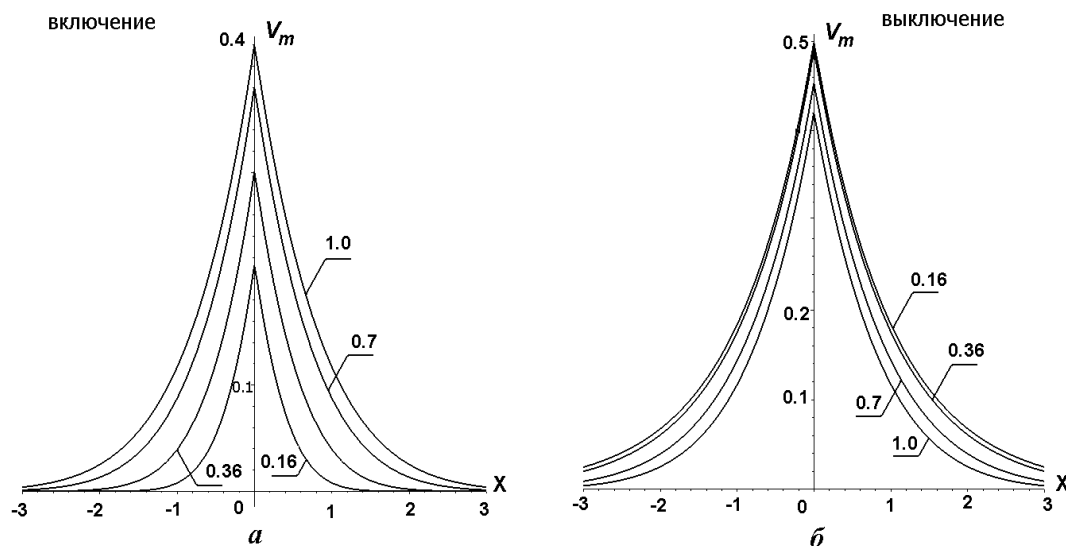


Рис. 4. Возбуждающая функция Хевисайда. Распределение трансмембранного потенциала по пространственной координате X вдоль аксона в различные моменты времени $T = 0.16, 0.36, 0.7, 1.0$ в случае включения (а) и выключения (б)

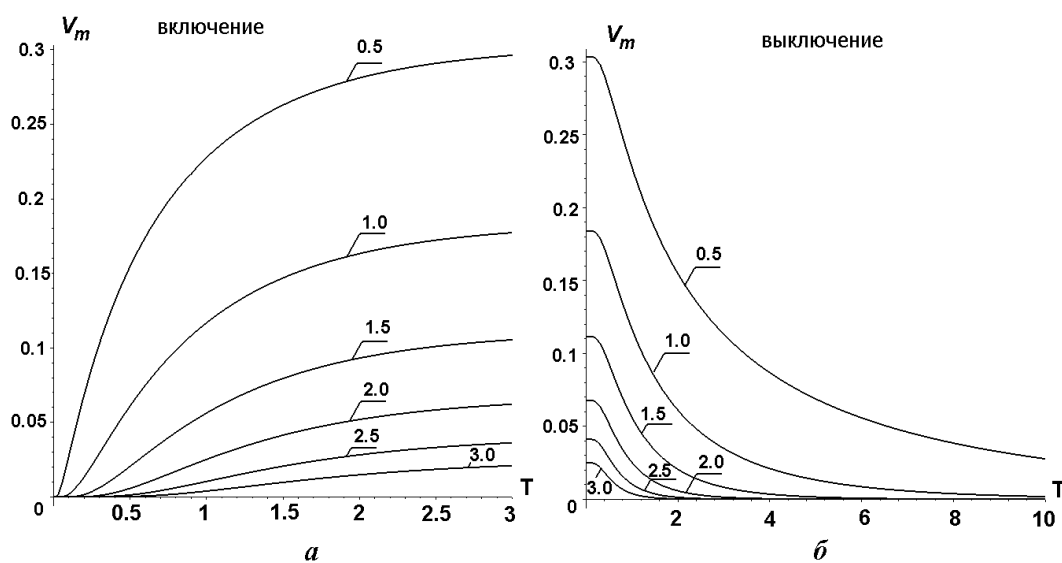


Рис. 5. Возбуждающая функция Хевисайда. Зависимость величины трансмембранного потенциала от времени в различных местах аксона $X = 0.5, 1.0, 2.0, 3.0$ в случае включения (а) и выключения (б)

Необходимо отметить, что с приближением возбуждающей функции к функции Хевисайда трудности расчетов возрастают: требуется такой подбор параметров, чтобы выполнялись условия существования решения. В результате получены заниженные величины потенциала. Это обусловлено двумя источниками погрешностей. Один связан с тем, что величина a/τ не равна нулю, а принята в

расчетах очень малой, $a/\tau = 0.01$, второй связан с приближением функции к угловой точке, характеризуемых величиной $1/b$ (рис. 3). В дальнейшем были введены пространственные и временные переменные (X, T), определенные как

$$X = \frac{x}{\lambda}, \quad T = \frac{t}{\tau}.$$

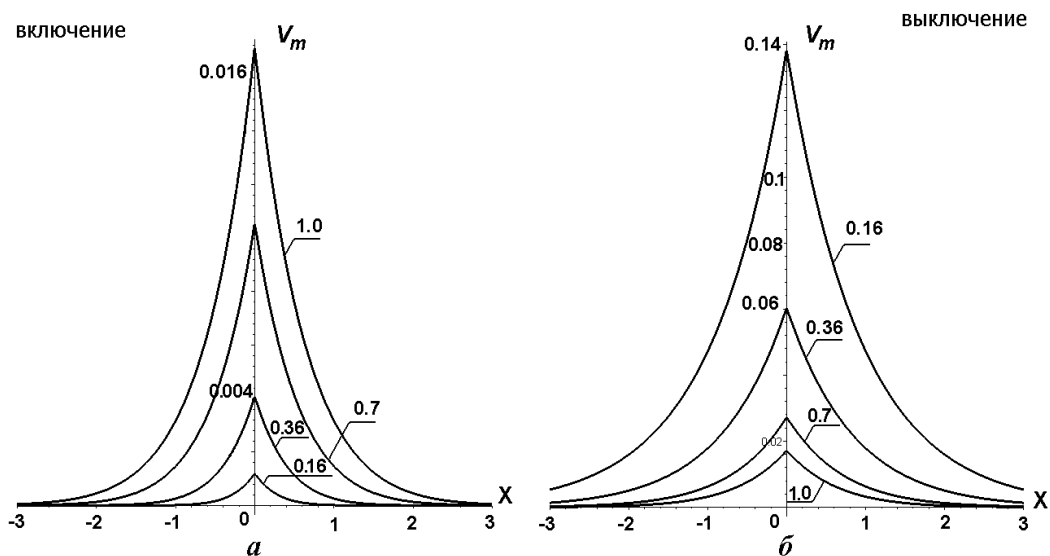


Рис. 6. Возбуждающая функция с запаздыванием $1/b = 0.1763$. Распределение трансмембранного потенциала по пространственной координате X вдоль аксона в различные моменты времени $T = 0.16, 0.36, 0.7, 1.0$ в случае включения (а) и выключения (б)

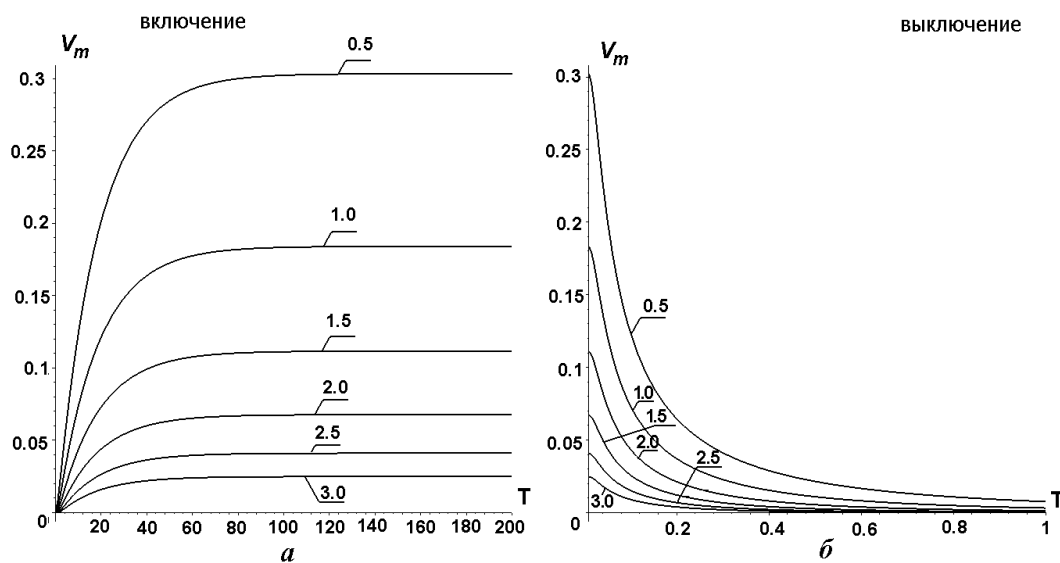


Рис. 7. Возбуждающая функция с запаздыванием $1/b = 0.1763$. Зависимость величины трансмембранного потенциала от времени в различных местах аксона $X = 0.5, 1.0, 2.0, 3.0$ в случае включения (а) и выключения (б)

Результаты расчетов трансмембранного потенциала V_m в случаях включения и выключения импульса постоянного тока представлены на рис. 4–9: для функции Хевисайда – на рис. 4, 5; для большого запаздывания $1/b = 0.1763(80^\circ)$ – на рис. 6 и 7 и для малого запаздывания $1/b = 0.01746(89^\circ)$ – на рис. 8, 9.

Необходимо отметить, что горизонтальные масштабы на рис. 5, 7, и 9 различны.

На рисунках 4, 6 и 8 представлены результаты расчетов распределения трансмембранного потенциала V_m по пространственной координате X вдоль аксона в различные моменты времени $T = 0.16, 0.36, 0.7, 1.0$. Установлено:

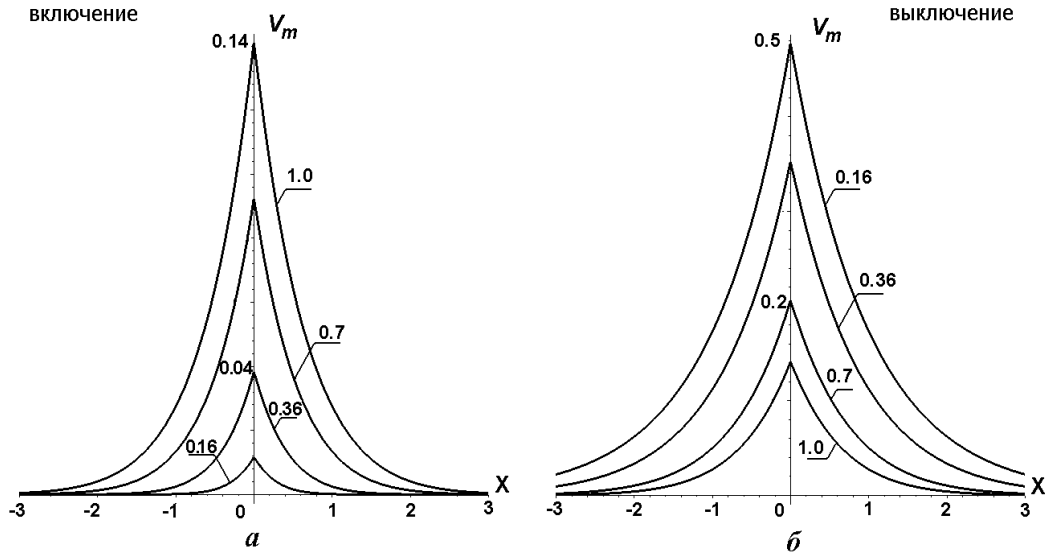


Рис. 8. Возбуждающая функция с запаздыванием $1/b = 0.01746$. Распределение трансмембранного потенциала по пространственной координате X вдоль аксона в различные моменты времени $T = 0.16, 0.36, 0.7, 1.0$ в случае включения (а) и выключения (б)

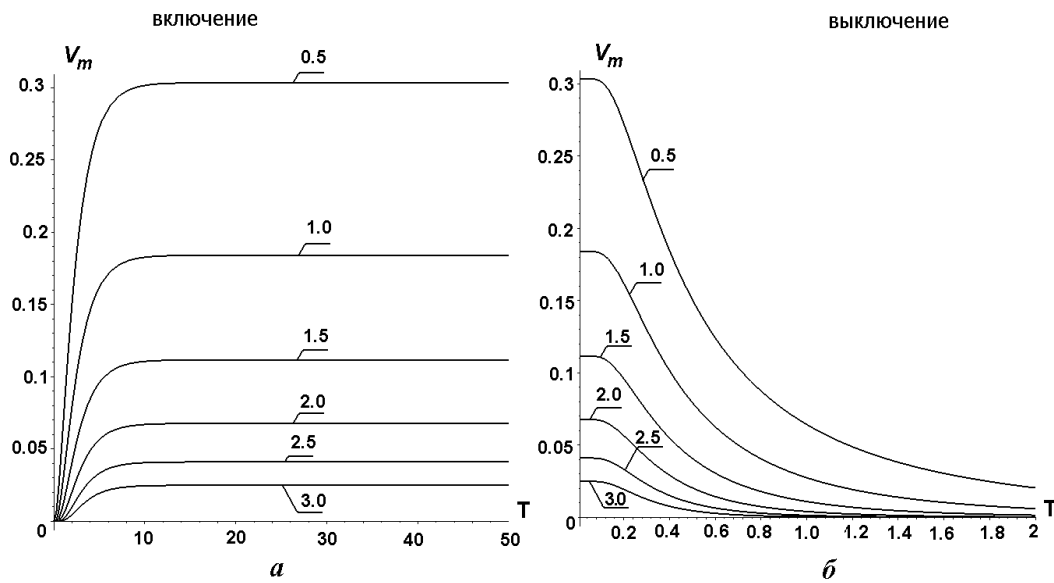


Рис. 9. Возбуждающая функция с запаздыванием $1/b = 0.01746$. Зависимость величины трансмембранного потенциала от времени в различных местах аксона $X = 0.5, 1.0, 2.0, 3.0$ в случае включения (а) и выключения (б)

- при мгновенном включении (функция Хевисайда) с увеличением времени величина трансмембранного потенциала V_m увеличивается (рис. 4, а), а при выключении, наоборот, уменьшается (рис. 4, б), что соответствует результатам, приведенным в [30];

- аналогичное поведение имеет место и при наличии запаздывания $1/b$, но величина его существенно влияет на уменьшение потенциала V_m (рис. 6, а, б и 8, а, б).

На рис. 7 и 9 представлены результаты расчетов величины трансмембранного потенциала V_m

γ	b	$1/b$
80°	5.6713	0.1763
85°	11.4301	0.0845
87°	19.0811	0.05241
89°	57.29	0.01746
89.2°	71.6151	0.01396
89.4°	95.4895	0.01047

вдоль аксона в зависимости от времени на различных расстояниях от точки возбуждения $X = 0.5, 1.0, 2.0, 3.0$. Установлено:

- при мгновенном включении и выключении с увеличением расстояния X от точки возбуждения величина трансмембранного потенциала V_m уменьшается (рис. 5);
- аналогичное поведение трансмембранного потенциала V_m имеет место и при наличии запаздывания (рис. 7 и 9);
- Из приведенных на рисунках 5, а, 7, а и 9, а графиков видно, что при включении возбуждения функция V_m через определенное время ведет себя как константа. Как и в случае мгновенного возбуждения, при наличии запаздывания для достижения стационарного состояния требуется определенное время, которое возрастает с увеличением запаздывания;
- при мгновенном выключении возбуждения трансмембранный потенциал V_m убывает (рис. 5, б), но стационарное состояние еще сохраняется в течение некоторого времени;
- при малых запаздываниях так же, как и при мгновенном выключении, сохраняется какое-то время стационарное состояние (рис. 9, б), но с увеличением запаздывания стационарность практически исчезает (рис. 7, б).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлено обобщение задачи возбуждения аксона входной импульсной функцией не мгновенного действия, а с некоторым плавным нарастанием, в отличие от ранее рассмотренного мгновенного возбуждения (функция Хевисайда).

Построено точное аналитическое решение на основе преобразования Лапласа и теоремы Эфроса. Исследовано распространение трансмембранного потенциала $V_m(x, t)$ пассивной мембраны

нервного волокна в ответ на включение и выключение импульса постоянного тока, подаваемого внутриклеточно в различные моменты времени.

Приведен подробный численный анализ распределения трансмембранного потенциала в ответ на включение и выключение импульса постоянного тока при наличии запаздывания в различные моменты времени и исследован временной ход трансмембранного потенциала вдоль аксона на различных расстояниях от точки возбуждения.

Показано, что с уменьшением величины отклонения возбуждения $1/b$ от ступенчатой функции значения трансмембранного потенциала V_m приближаются к предельному случаю, соответствующему функции Хевисайда. Установлено, что стационарное состояние вдоль аксона наступает практически в одно и то же время, при этом величина трансмембранного потенциала уменьшается с увеличением расстояния от точки возбуждения. Величина запаздывания существенно влияет на время установления стационарного состояния.

Авторы выражают благодарность профессору И. В. Вовку за полезные замечания.

1. Hodgkin A. L., Rushton W. A. H. The electrical constants of a crustacean nerve fibre // Proc. Roy. Soc. London, Ser B.– 1946.– **133**.– P. 444-479.
2. Hodgkin A. L., Huxley A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve // J. Physiol. (London).– 1952.– 117.– P. 500-544.
3. Valentinuzzi M. The organs of equilibrium and orientation as a control system.– Biomedical Engineering and Computation Series, Bologna: 1980, **2**.– 194 p.
4. Селезов И. Т. Концепция гиперболичности в теории управляемых динамических систем // Кибернетика и вычисл. техника.– Киев: Наук. думка, 1969, Вып. 1.– С. 131-137.
5. Иваницкий Г. Р., Медвинский А. Б., Деев А. А., Цыганов М. А. От “демона Максвелла” к самоорганизации процессов массопереноса в живых системах // Успехи физических наук.– 1998.– **168**, N 11.– С. 1221-1222.
6. Fitzhugh R. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane // Biophysical J.– 1961.– **1**.– P. 445-466.
7. Nagumo J., Arimoto S., Yoshizawa S. An active pulse transmission line simulating nerve axon // Proc. IRE.– 1962.– **50**.– P. 2061-2070.
8. Dockery J. D., Keener J. P. Diffusive effects on dispersion in excitable media // SIAM J. Appl. Math.– 1989.– **49**, N 2.– P. 539-566.
9. Joshi R. P., Mishra A., Song J., Pakhomov A. G., Schoenbach K. H. Simulation studies of ultrashort, high-intensity electric pulse induced action potential block in whole animal nerves // IEEE Transactions on Biomedical Eng.– 2008.– **55**, N 4.– P. 1391-1397.
10. Hu Q., Joshi R. P. Analysis of intense, subnanosecond electrical pulse-induced transmembrane voltage in spheroidal cells with arbitrary orientation // IEEE Transactions on Biomedical Engineering.– 2009.– **56**, N 6.– P. 1617-1626.

11. Rutten W. L. C. Selective electrical interfaces with the nervous system // *Annu. Rev. Biomed. Eng.*– 2002.– 4.– P. 407–452.
12. Glass L., Mackey M. C. From clocks to chaos. The rhythms of life.– Princeton: Princeton University Press, 1988.– 272 p.; русский перевод: Гласс Л., Мэки М. От часов к хаосу. Ритмы жизни. М.: Мир. – 1991. – 248 с.
13. Lieberstein H. M. On the Hodgkin-Huxley partial differential equations // *Mathematical Biosciences.*– 1967.– 1.– P. 45–69.
14. Engelbrecht J. On theory of pulse transmission in a nerve fibre // *Proc. Royal. Soc., London.*– 1981.– A375.– P. 195–209.
15. Fusco D., Manganaro N., Migliardo M. Pulselike exact solutions for a model describing nerve fibers // *Studies in Applied Mathematics.*– 1998.– 103.– P. 25–42.
16. Schnabel V., Struijk J. J. Evaluation of the cable model for electrical stimulation of unmyelinated nerve fibers // *IEEE Transactions on biomedical Engineering.*– 2001.– 48, N 9.– P. 1027–1033.
17. Lontis E. R., Nielsen K., Struijk J. J. In vitro magnetic stimulation of pig phrenic nerve with transverse and longitudinal induced electric field: analysis of the simulation site // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering.*– 2009.– 56, N 2.– P. 500–512.
18. Vučkovic, Struijk J. J., Rijkhoff N. J. M. Influence of variable nerve fibre geometry on the excitation and blocking threshold. A simulation study // *Med. Biol. Eng. Comput.*– 2005.– 43.– P. 365–374.
19. Weixi Sh. Threshold phenomena for the first initial boundary value problem of the FitzHugh-Nagumo equations // *Math. Methods in Appl. Sciences.*– 1989.– 11.– P. 587–589.
20. Aronson D. G., Weinberger H. F. Nonlinear diffusion in popular genetics, combustion and nerve propagation. *Lecture Notes in Mathematics.*– Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York: 1975, 446.– 5-49 p.
21. Moll V., Rosencrans S. I. Calculation of the threshold surface for nerve equations // *SIAM J. Appl. Math.*– 1990.– 50, N 5.– P. 1419–1441.
22. Rashevsky N. Some medical aspects of mathematical biology. – Springfield, Illinois, USA. 1964; русский перевод: Рашевский Н. Некоторые медицинские аспекты математической биологии. М.: Мир. – 1966. – 244 с.
23. Katz B. Nerve, muscle and synapse.– New York: McGraw-Hill Book Company, 1966.– 193 p.; русский перевод: Катц Б. Нерв, мышца и синапс.– М.: Мир. – 1968. – 220 с.
24. Антомонов Ю. Г., Котова А. Б., Пустовойт О. Г., Тушенков Л. И. Элементы теории нейрона (нейрон. математика. моделирование).– Киев: Наук. думка, 1966.– 116 с.
25. Антомонов Ю. Г. Принципы нейродинамики.– Киев: Наук. думка, 1974.– 198 с.
26. Murray J. D. Lectures on nonlinear-differential-equations models in biology.– Oxford: Clarendon Press, 1977.– 370 p.; русский перевод: Марри Дж. Нелинейные дифференциальные уравнения в биологии. Лекции о моделях. – М.: Мир. – 1983. – 398 с.
27. Кринский В. И., Михайлов А. С. Автоволны. (Новое в жизни, науке, технике. Сер. "Физика"; N 10).– М.: Знание, 1984.– 64 с.
28. Кринский В. И., Медвинский А. Б., Панфилов А. В. Эволюция автоволновых вихрей.– М.: Знание, 1986.– 48 с.
29. Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С. Математическая биофизика.– М: Наука, 1984.– 304 с.
30. Plonsey R., Barr R. Bioelectricity: A quantitative approach.– New York: Plenum Press, 1988.– 305 p.; русский перевод: Плонси Р., Барр Р. Биоэлектричество. Количественный подход. – М.: Мир. – 1991. – 366 с.
31. Selezov I. T. Scattering and trapping of waves by stenosis and cells // *The 3rd Int. Symposium on Biofluid Mechanics.*– Germany, Munich, 16-19 July 1994.– P. 17.
32. Selezov I., Bersenev V. Some mathematical models of reflex-metameric therapy / Ed. D. Liepsch: // *Proc. 5th World Congress of Biomechanics.*– Germany, Munich: Medimond, 29 July – 4 August 2006.– P. 485–489.
33. Селезов И. Т., Берсенева В. А. Нейрометамерия. Математическое моделирование и физиологические аспекты.– К.: СМП "АВЕРС", 2009.– 136 с.
34. Эфрос А. М., Данилевский А. М. Операционное исчисление и контурные интегралы.– Харьков: Гос. научно-техническое изд-во Украины, 1937.– 384 с.
35. Doetsch G. Anleitung zum Praktischen Gebrauch der Laplace-transformation und der Z-transformation. R. Oldenburg, Munchen, Wien. 1967; русский перевод: Деч Г. Руководство к практическому применению преобразования Лапласа и Z-преобразования. М.: Наука. – 1971. – 288 с.
36. Лаврентьев М. А., Шабат Б. В. Методы теории функций комплексного переменного.– М.: Физматгиз, 1958.– 678 с.