

9. Бережинский Л. И., Вешка Я. Анализ колебательных спектров кристаллов на основе позиционной симметрии атомов // Укр. физ. журн.— 1981.— 26, № 3.— С. 377.
10. Leifer A., Lippincott E. R. The infrared spectra of some amino acids // J. Amer. Chem. Soc.— 1957.— 79, N 10.— P. 5098—5101.
11. Millimeter wave and far-infrared spectroscopy on biological macromolecules / L. Genzel, A. Kremer, A. Poglitsch, G. Bechtold // Coherent excitations in biological systems / Eds H. Fröhlich, F. Kremer.— Berlin; Heidelberg: Springer, 1983.— P. 58—70.
12. Möller K. D., Rothsild W. R. Far infrared spectroscopy.— New York: Wiley Intersci., 1971.— 456 p.
13. Raman spectra of amino acids and related compounds. IX. Ionization and deuterium substitution in glycine, alanine and  $\beta$ -alanine / M. Takeda, R. E. S. Javazzo, D. Garfinkel et al. // J. Amer. Chem. Soc.— 1958.— 80, N 15.— P. 3813—3818.
14. Chazanfer S. A. S., Myers D. V., Edsall J. T. Raman spectra of carbon-deuterated glycine in various ionic forms // Ibid.— 1964.— 86, N 17.— P. 3439—3444.

Межотрасл. науч.-инж. центр по физике живого  
и микроволн. резонанс. терапии «Відгук» при СМ УССР, Киев

Получено 04.04.91

УДК 577.352.5

**Г. Е. Вайнреб, В. Н. Харкянен**

## **ИОННЫЙ КАНАЛ ВОЗБУДИМОЙ МЕМБРАНЫ КАК САМООРГАНИЗУЮЩАЯСЯ НЕРАВНОВЕСНАЯ СИСТЕМА. 1. МОДЕЛИРОВАНИЕ ВОРОТНЫХ ПРОЦЕССОВ**

*Основываясь на представлениях об ионном канале как о самоорганизующейся системе взаимодействующих ионного потока и структурных групп канала, построена теория активации и инактивации ионных каналов. Выяснена физическая природа «воротных частиц» феноменологической модели Ходжкина—Хаксли, а также причины возникновения дискретных уровней проводимости одиночного канала.*

**Введение.** В работе [1] сформулирована концепция об определяющей роли ион-конформационного взаимодействия (ИКВ) в процессах управляемого высшим полем и примембранными концентрациями переноса ионов через одиночный канал. Авторы работы [1] исходили из того, что локальные поля, создаваемые ионами в непосредственной близости от себя, значительно больше приложенных извне. (Действительно, при толщине мембраны 10 нм, напряжении на ней 100 мВ и диаметре канала 0,3 нм [2] напряженности полей в самом грубом приближении будут отличаться на 2—3 порядка.) Следовательно, движущийся ион способен существенно влиять на структуру ионного канала или, по крайней мере, на некоторые заряженные группы в этой структуре [3]. Если времена релаксации таких групп настолько малы, что смещенная воздействием некоторого иона молекулярная группа успевает релаксировать до прихода следующего, то ИКВ дает вклад в фиксированный одноионный потенциальный профиль канала, т. е. соответствующий потенциальный профиль будет одинаковым для каждого иона. Если же времена релаксации молекулярных групп канала велики, то их смещения, вызванные отдельными ионами, не успевают «рассасываться» до прихода следующего. В этом случае представление о фиксированном потенциальном профиле канала теряет смысл, и ИКВ дает вклад в подвижный потенциальный профиль, вид которого определяется взаимодействием с большим числом ионов, проходящих через канал. В результате смещения, производимые отдельными ионами, складываются и положение вышеуказанных молекулярных групп будет определяться средними значениями концентрации ионов в канале. С другой стороны, изменение положения молекулярной группы в канале может существенно повлиять на величину ионного потока. В приближении теории абсолютных скоростей реакции Эйринга [4] получена система связанных уравнений, описывающих эти процессы, которая позволила авторам работы [1] не только описать зависимость ионного тока через канал от внешнего поля и концентрации ионов, но и выяс-

© Г. Е. ВАЙНРЕБ, В. Н. ХАРКЯНЕН, 1991

нить причины возникновения различных конформационных состояний канала и его функционирования по принципу «да» и «нет».

Необходимо отметить, что еще в 1952 г. Ходжкин и Хаксли [5] предложили феноменологическую модель, правильно описывающую возбуждение мембран, в частности, так называемые воротные процессы — активацию (открытие при деполяризации) и инактивацию (закрывание) ионных каналов. В рамках модели эти процессы связывались с некоторыми дополнительными переменными («воротными частицами»), а их эволюция в присутствии внешнего электрического поля постулировалась с помощью феноменологических зависимостей.

Модель (при всей ее значимости для описания динамики ионного канала в присутствии внешнего электрического поля) является феноменологической и не содержит представлений о физических механизмах, приводящих к постулируемым зависимостям.

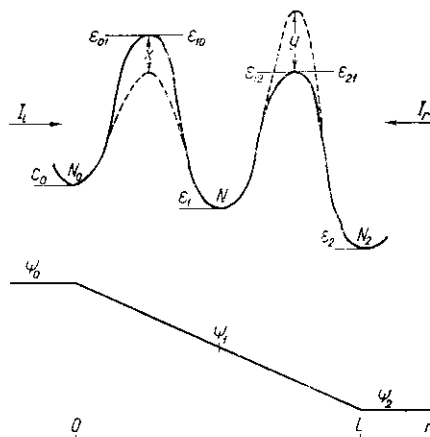


Рис. 1. Потенциальный профиль одноионного канала и распределение напряжения на мембране вдоль него. Параметры:  $I_x = N_0 \Omega_0 / \Omega_1 \exp[\epsilon_0 - \epsilon_1]$ ;  $I_r = N_2 \Omega_2 / \Omega_1 \exp[\epsilon_2 - \epsilon_1]$

В настоящей работе в развитие идей, заложенных в [1], мы попытались построить теорию активации и инактивации ионных каналов и выяснить физическую природу «воротных частиц» феноменологической модели Ходжкина—Хаксли (модели X—X).

**Простейшая модель ионного канала с подвижной структурой.** Рассмотрим ионный канал с одноионным потенциальным профилем, представленным на рис. 1. Ионные потоки, проходящие сквозь такой канал, определяются [4] следующими факторами: 1) вероятностью прыжка иона из области  $n$  в область  $m$  в единицу времени  $W_{nm}$  ( $\Omega_n$  — частота колебания иона в области  $n$ )

$$W_{nm} = \Omega_n \exp[\epsilon_n - \epsilon_{nm} + \psi_n - \psi_{nm}]; \quad (1)$$

2) средней (за характерные времена изменения медленных конформационных колебаний) заселенностью  $N_0$ ,  $N_1$ ,  $N_2$  в областях 0, 1 и 2 соответственно. (Все величины  $\epsilon_n$ ,  $\epsilon_{nm}$ ,  $\psi_{nm}$  даны в единицах  $k_B T$ , где  $k_B$  — постоянная Больцмана,  $T$  — абсолютная температура). При этом следует учитывать, что одноорядное движение ионов в данной модели принимается лишь для канала, а вне его ионы имеют больше степеней свободы. Следует учесть также тот факт, что в канале существует чисто стерическое ограничение — там может находиться сразу не более одного иона. Таким образом, односторонний входящий поток из области 0 в 1 есть  $N_0 W_{01} (1 - N)$  (перескок возможен лишь в отсутствие иона в канале:  $1 - N$  — вероятность того, что последний пуст). Однако заселенности  $N_0$  и  $N_2$  такому ограничению в силу вышеприведенного не подлежат, и односторонний выходящий поток из 1 в 2 —  $N W_{12}$  (ион выходит из канала в раствор). Аналогично входящий односторонний ионный поток из области 2 в 1 есть  $N_2 (1 - N) W_{21}$ , а выходящий из 1 в 0 —  $N W_{10}$ . Соответствующие балансные уравнения, описывающие эволюцию концентрации ионов в канале, имеют вид [4, 6]

$$\frac{dN}{dt} = N_0 (1 - N) W_{01} + N_2 (1 - N) W_{21} - N (W_{12} + W_{10}). \quad (2)$$

Основное содержание предлагаемой модели заключается в предположении, что потенциальные профили барьеров зависят от положения

некоторых полярных групп. Здесь мы рассмотрим ситуацию, когда изменяться может величина только одного из потенциальных барьеров. Без ограничения общности (см. ниже) можно предположить, что это барьер, разделяющий области 1 и 2, причем

$$\varepsilon_{12} = \varepsilon_{12}(X) = \varepsilon_{12}^0 + X/X_0, \quad (3)$$

где  $\varepsilon_{12}^0$  — постоянная часть потенциального барьера;  $X$  — некоторая конформационная координата, определяющая положение подвижной молекулярной группы;  $X_0$  — характерное смещение вышеуказанной молекулярной группы, при котором величина  $W_{12}$  изменится в  $e$  раз. (Для удобства дальнейшей работы введем новую безразмерную переменную  $x = X/X_0$ , для которой и будем производить весь анализ). Эволюционное уравнение для конформационной переменной, учитывающее вид ИКВ (ИКВ учитывается простейшим способом: стационарные значения пропорциональны числу заполнения — чем больше в канале ионов, тем сильнее отклоняется конформационная группа), запишем следующим образом

$$\omega^{-2} \frac{d^2x}{dt^2} + \tau \frac{dx}{dt} + x = x_\infty N(t), \quad (4)$$

где  $\omega$  — частота;  $\tau$  — время затухания конформационного осциллятора;  $x_\infty$  — максимально возможное значение  $x$ .

В общем случае к уравнениям (2) и (4) следует присовокупить уравнение Пуассона для нахождения распределения электрического потенциала вдоль канала —  $\psi(r)$  и определения величины  $\psi_{01}$ ,  $\psi_1$ ,  $\psi_{12}$  (если  $\psi_0$  и  $\psi_2$  фиксированны и заданны). Однако в случае низких концентраций ионов можно ограничиться приближением постоянного поля [6]

$$\psi(r) = \psi_0 + (\psi_2 - \psi_0) \cdot r/L, \quad (5)$$

где  $L$  — длина канала;  $r$  — продольная координата ионного канала.

В дальнейшем мы ради простоты рассмотрим ситуацию, когда расстояния между соседними экстремумами на рис. 1 равны. Тогда в силу (5) справедливы соотношения

$$\psi_1 - \psi_0 \approx \psi_2 - \psi_1 \approx \psi_{21} - \psi_{10} \equiv \psi. \quad (6)$$

Итак, совместное решение уравнений (2) и (4) с учетом (6) полностью задаст динамическое поведение ионного канала в рамках данной модели.

**Стационарные режимы функционирования ионного канала.** Полагая в уравнениях (2) и (4) все производные по времени равными нулю, находим стационарные значения  $N$  и  $x$

$$x = x_\infty N; \quad (7)$$

$$N = \frac{N_0 W_{01} + N_2 W_{21}}{W_{10} + W_{12} + N_0 W_{01} + N_2 W_{21}}. \quad (8)$$

Используя определение величин  $W_{ij}$  (1) и соотношения (3), (6), (8), уравнение (7) удобно переписать

$$\eta e^{-x-\psi} \frac{x - x_\infty \vec{I}}{1 - \vec{I}} = \frac{\vec{I} x_\infty - x}{1 - \vec{I}}, \quad (9)$$

где

$$\eta = \exp(\varepsilon_{10} - \varepsilon_{12}^0); \quad (10)$$

$$\vec{I} = N_0 \Omega_0 / \Omega_1 \cdot \exp[\varepsilon_0 - \varepsilon_1 - \psi] / (1 + N_0 \Omega_0 / \Omega_1 \exp[\varepsilon_0 - \varepsilon_1 - \psi]); \quad (10a)$$

$$\vec{I} = N_2 \Omega_2 / \Omega_1 \cdot \exp[\varepsilon_2 - \varepsilon_1 + \psi] / (1 + N_2 \Omega_2 / \Omega_1 \exp[\varepsilon_2 - \varepsilon_1 + \psi]). \quad (10b)$$

Величины  $\vec{I}$  и  $\overleftarrow{I}$  представляют собой нормированные односторонние потоки ионов, входящие из областей «0» и «2» в область «1» соответственно, изменяются в интервале от 0 до 1 и называются приведенными электрохимическими активностями

$$\vec{I} = \frac{e^{\mu_0}}{1 + e^{\mu_0}}, \quad \overleftarrow{I} = \frac{e^{\mu_2}}{1 + e^{\mu_2}}, \quad (11)$$

где  $\mu_i = \ln(N_i \Omega_i / \Omega_1) + (e_i - e_1) + (\psi_i - \psi_1)$  — электрохимический потенциал ионов в области «1», нулевой уровень потенциалов  $e$  и  $\psi$  в котором выбран в области «1».

Рассмотрим для определенности случай  $x_\infty > 0$ , т. е. когда высота потенциального барьера растет с ростом  $N$ . На рис. 2 изображен график

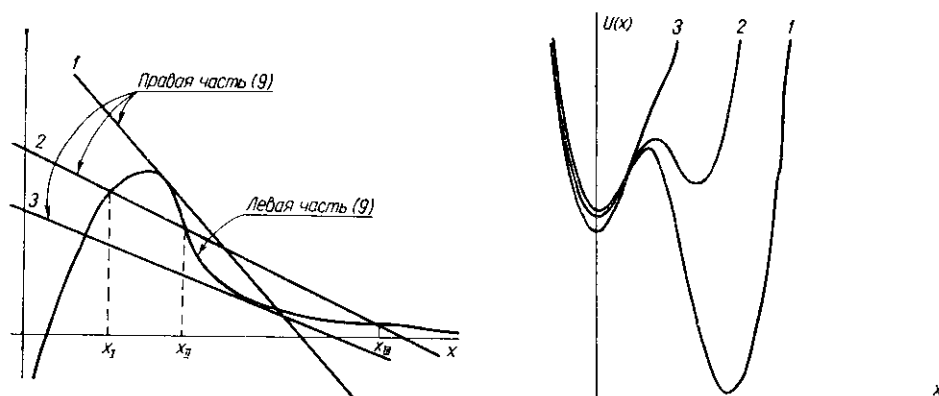


Рис. 2. Схематический рисунок для графического анализа уравнения (9) при  $x_\infty > 0$

Рис. 3. График эффективного конформационного потенциала  $U(x)$  при различных напряжениях. Параметры:  $I_l = 0,3$ ;  $I_r = 0,04$ ;  $x_\infty = 10$ ;  $\eta = 15$ ;  $x = [-15; 15]$ ; 1 —  $\psi = -3$ ; 2 —  $\psi = -2$ ; 3 —  $\psi = -1$

левой и правой частями уравнения (9), откуда видно, что в зависимости от значения параметров  $\eta e^{-\psi}$ ,  $x_\infty$ ,  $\vec{I}$ ,  $\overleftarrow{I}$  возможны от одного до трех стационарных значений конформационной переменной  $x$ .

Если уравнение (9) имеет один корень, ионный канал, описываемый данной моделью, находится в режиме моностабильности, т. е. при заданных ( $N_0$ ,  $N_2$ ) и ( $\psi_0$ ,  $\psi_2$ ) существует только один стационарный режим пропускания ионного потока (один уровень проводимости). При наличии трех корней уравнения (9) имеются два устойчивых режима пропускания ионного потока (два уровня проводимости при  $x = x_I$ ,  $x_{II}$ ). (При  $x = x_{II}$  стационарный режим, как можно легко показать, неустойчив.) В последнем случае канал функционирует в режиме бистабильности. Наличие только двух корней в уравнении (9) является граничной ситуацией между моно- и бистабильностью (прямые 1, 3).

Необходимым условием существования бистабильности является условие

$$\eta > \eta_{кр} = \frac{1 - \vec{I}}{1 - \overleftarrow{I}} \exp[\psi + 2 + x_\infty \vec{I}]. \quad (12)$$

В отсутствие всех внешних факторов  $\vec{I} \ll 1$ ,  $\overleftarrow{I} = \psi = 0$

$$\eta_{кр} > e^2, \quad (12a)$$

что совпадает с выводами работы [1]. Другим таким условием являются неравенства, накладываемые на движущую силу  $\Delta I = \vec{I} - \overleftarrow{I}$ :

$$\Delta I \geq 4/x_\infty \quad \text{при } \Delta I > 0; \quad (12b)$$

$$\Delta I \leq 4/x_\infty \quad \text{при } \Delta I < 0; \quad (12\text{в})$$

$$\Delta I \cdot 4/x_\infty \geq 0 \quad (12\text{г})$$

Рассмотрим теперь потоки проходящих через канал ионов. В анализируемом (стационарном) случае входящий и выходящий потоки равны и определяются выражениями:

$$J = N_0 W_{01} (1 - N) = N W_{10} = N W_{12} = N_2 (1 - N) W_{21}. \quad (13)$$

Используя (8) — (11), получаем

$$J = W_{10} e^{-x-\psi} \frac{e^{\mu_0} - e^{\mu_2}}{1 + e^{\mu_0} + \eta e^{-x-\psi} (1 + e^{\mu_2})}. \quad (14)$$

Запишем отношение двух потоков бистабильного режима (т. е. при различных значениях  $x$ , но заданных параметрах):

$$\frac{J_I}{J_{III}} = \frac{e^{x_{III}} (1 + e^{\mu_0}) + (1 + e^{\mu_2}) e^{-\psi} \cdot \eta}{e^{x_I} (1 + e^{\mu_0}) + (1 + e^{\mu_2}) e^{-\psi} \cdot \eta}. \quad (15)$$

Анализируя это отношение, приходим к выводу, что при  $x_\infty > 0$  ( $x > 0$ )  $J_I/J_{III} > 1$ , если  $x_I < x_{III}$ . Ясно, что в определенном интервале значений управляющих параметров эти неравенства усиливаются и можно говорить о закрытом и открытом состояниях канала, поскольку одно из значений тока значительно больше другого. Однако такая дискретность уровней проводимости возможна лишь при ряде условий. Нетрудно убедиться, что  $\Delta I \sim (e^{\mu_0} - e^{\mu_2})$ , и поэтому неравенство (12 г) в силу выражения (14) означает, что бистабильность существует лишь при определенном направлении тока. Следовательно, при положительном токе ( $\Delta I > 0$ ) выходной барьер ( $\epsilon_{12}$ ) должен быть всегда больше составляющей  $\epsilon_{12}^0$  (3), так как  $x_\infty > 0$ . И, наоборот, при отрицательном токе ( $\Delta I < 0$ ) входной барьер (тот же  $\epsilon_{12}$ ) должен быть всегда меньше постоянной составляющей  $\epsilon_{12}^0$ , так как для соблюдения (12 г) необходимо, чтобы  $x_\infty < 0$ .

Вышеизложенное легко понять, объясняя появление бистабильности ионного канала с помощью представления о самоорганизации. Так, согласно Пригожину [7], для возникновения нового, более сложного динамического режима в неравновесной системе должен нарушаться принцип Ле Шателье—Брауна, т. е. должна иметь место флуктуация, которая вызывает в системе изменения, приводящие к ее усилению. Действительно, если  $x_\infty < 0$ , то ионный поток  $J$ , увеличивающий заселенность канала  $N$ , приведет к росту  $x$  и, следовательно, к увеличению потенциального барьера  $\epsilon_{12}(x)$ , тем самым приводя к еще большему  $N$ . (Аналогичные соображения используются и в случае  $x_\infty < 0$ .)

**Статистическое описание поведения ионного канала в бистабильном режиме с учетом температурных флуктуаций.** Напомним, что системы, подобные описанным в данной работе, подвержены температурным флуктуациям и описываются как стохастические с соответствующим математическим аппаратом [8].

С учетом изложенного дифференциальное уравнение (4) должно быть записано как стохастическое (для простоты примем, что  $\eta^2 \gg km$ ):

$$\tau \frac{dx}{dt} = - \frac{dU(x)}{dx} + \zeta(t), \quad (16)$$

где  $U(x) = \int (x - x_\infty N(x)) dx$  — эффективный конформационный потенциал, вид которого при различных значениях параметра  $\psi$  изображен на рис. 3. Величина  $\zeta(t)$  представляет собой случайную (Ланжевеновскую) силу, моделирующую температурные флуктуации. Строгий подход к анализу стохастического уравнения (16) (см. [8]) предполагает переход к уравнению Фоккера—Планка для функции распределения  $P(x, t)$ . Однако, учитывая преимущественную локализацию системы

в области минимумов конформационного потенциала с вероятностью  $P_I$  и  $P_{III}$ , согласно теории Крамерса [8], имеем уравнения:

$$\frac{dP_I}{dt} = -\kappa_{I,III}P_I + \kappa_{III,I}(1 - P_I); \quad (P_I + P_{III} \approx 1), \quad (17)$$

где  $P_I$ ,  $P_{III}$  — вероятности локализации системы вблизи устойчивых стационарных положений  $x_I$  и  $x_{III}$ ;  $\kappa_{I,III} \sim \exp\left[\frac{U(x_I) - U(x_{III})}{D}\right]$  — константа скорости перехода из ямы  $x_I$  через барьер в точке  $x_{II}$  ( $\kappa_{III,I}$  получается из последнего заменой  $I \leftrightarrow III$ ).

Из (17) следует выражение для стационарного значения вероятности  $P_I$  (и через соотношение  $P_I^\infty + P_{III}^\infty \approx 1$  для  $P_{III}^\infty$ )

$$P_I^\infty = [1 + \kappa_{I,III}/\kappa_{III,I}]^{-1} = \left[1 + \exp\left\{\frac{U(x_I) - U(x_{III})}{D}\right\}\right]^{-1}. \quad (18)$$

В рассмотренном выше приближении (17) кинетические свойства канала и, следовательно, его флуктуационные характеристики (среднее

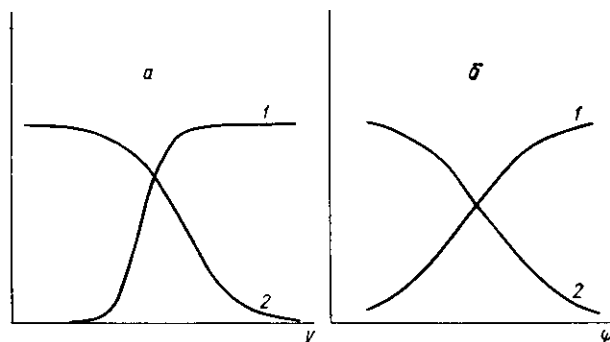


Рис. 4. Зависимости вероятностей открытого состояния от напряжения на мембране (а: 1 — активирующей частицы  $X-X$ ; 2 — инактивирующей частицы  $X-X$ ) и от безразмерного потенциала (б: 1 —  $a$ -системы; 2 —  $i$ -системы). Параметры:  $I_i=0,3$ ;  $I_r=0,04$ ;  $x_\infty^a=10$ ;  $x_i=-10$ ;  $\eta=15$ ;  $\psi=[-3; -1]$

время жизни в том или ином состоянии и т. д.) определяются взаимным положением точек минимумов и максимумов (16а). Это означает, что «управление» кинетическими и стационарными характеристиками канала осуществляется через зависимость экстремумов потенциала (27а) от управляющих параметров  $\bar{I}$ ,  $\bar{I}$  и  $\psi$ .

**Физика воротных процессов и связь с феноменологической моделью Ходжкина—Хаксли.** Согласно выводам, сделанным выше, при одном и том же направлении тока (для определенности возьмем  $0 \rightarrow 2$ ) для существования бистабильности необходимо, чтобы конформационная переменная для входного барьера ( $\epsilon_{01}$ ) имела отрицательный знак, а для выходного ( $\epsilon_{12}$ ) — положительный.

Поэтому будем различать два случая и назовем  $a$ -системой модель с подвижным барьером  $\epsilon_{12}$  ( $x_\infty^a > 0$ ), а  $i$ -системой — модель с подвижным барьером  $\epsilon_{01}$  ( $x_\infty^i < 0$ ).

Переход от  $a$ - к  $i$ -системе осуществляется путем 1) замены  $\eta$  на  $\eta^{-1}$ ; 2) замены индекса «0» на «2» и наоборот; 3) замены знака перед  $\psi$ .

Это позволяет нам и в дальнейшем проводить анализ только для  $a$ -системы, а результаты затем распространить на  $i$ -систему.

Анализ показывает, что с ростом напряжения  $\psi$   $a$ -система переходит из закрытого состояния в открытое, что соответствует активации ионного канала. Для  $i$ -системы напротив, переход из закрытого в открытое состояние осуществляется при уменьшении  $\psi$ , что соответствует

инактивации. Кроме того, уравнение (17) соответствует по форме кинетическому уравнению  $X \rightarrow \bar{X}$  для «воротной частицы» [1, 2].

На рис. 3, а, приведены результаты численных расчетов для  $a$ -,  $i$ -систем и для модели  $X \rightarrow \bar{X}$  (рис. 3, б). Графики подтверждают сделанный выше вывод о пригодности данных систем для моделирования воротных процессов.

В заключение отметим, что предложенные системы, давая микроскопическую интерпретацию модели Ходжкина—Хаксли, обладают, в то же время, рядом характерных особенностей. В частности,

— движущие силы должны быть больше порогового значения, чтобы система функционировала вдали от равновесия (12б, 12в);

— системы односторонне бистабильны, т. е. бистабильность реализуется лишь при потоках ионов определенного направления (12 г);

— воротные процессы в канале можно регулировать не только напряжением на мембране, но также и концентрацией ионов в окружающих растворах. Графики зависимости вероятности открытого состояния от концентрации  $N_0$  качественно совпадают с изображенными на рис. 4 зависимостями от напряжения (если заменить  $\psi$  на  $N_0$ ).

#### Резюме

В роботі показано, що взаємодія іонного потоку з зарядженими групами каналу не тільки призводить до виникнення дискретних рівнів провідності, але і дозволяє описати воротні процеси. В іонному каналі зв'язування активація викликається рухомістю вихідного, а інактивація — вхідного бар'єрів в енергетичному профілі одноіонного каналу.

Зроблено порівняння запропонованого підходу з теорією Ходжкина—Хакслі.

#### Summary

The interaction between ion flux and charged groups of channel results not only in the emergence of discrete levels of conductivity, but also enables us to describe gate processes. In the ion channel one link the activation is brought about the mobility of output barrier, and the inactivation — by input barrier in single channel ion profile.

A comparison of this approach and Hodgkin—Huxley theory is suggested.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гайдидей Ю. Б., Харкянен В. Н., Чинаров В. А. Синергетическая модель функционирования потенциалозависимых ионных каналов в биомембранах.— Киев, 1988.— 40 с. (Препринт / АН УССР, Ин-т теор. физики; № 123Р).
2. Мембраны. Ионные каналы / Под ред. Ю. А. Чизнадзева.— М.: Мир, 1981.— 320 с.
3. A structural parts involved in activation and inactivation of the sodium channel / W. Stuhmer, F. Conti, H. Suzuki et al. // Nature.— 1989.— 333, N 6226.— P. 597—603.
4. Эйринг Г., Эрри Д. У. Термодинамика и химическая кинетика // Теор. и мат. биология.— М.: Мир, 1968.— С. 60—109.
5. Hodgkin A. L., Huxley A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve // J. Physiol.— 1952.— 117.— P. 500—544.
6. Рубин А. Б. Биофизика.— М.: Высш. шк., 1987.— Кн. 2.— 304 с.
7. Пригожин И. От существующего к возникающему.— М.: Наука, 1985.— 327 с.
8. Гардинер К. В. Стохастические методы в естественных науках.— М.: Мир, 1986.— 526 с.

Межотрасл. науч.-инж. центр по физике живого  
и микроволн. резонанс. терапии «Відгук» при СМ УССР,  
Киев

Получено 15.04.91