На правах рукописи

Алиев Рубин Ренатович

КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ И ДЕТАЛЬНЫЕ МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МИОКАРДА

03.00.02 – «Биофизика»

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора физико-математических наук

Пущино – 2007

Работа выполнена в Институте теоретической и экспериментальной биофизики РАН.

Официальные оппоненты: доктор физико математических наук, профессор Владимир Владимирович Смолянинов

доктор физико математических наук, профессор Галина Юрьевна Ризниченко

доктор физико математических наук Андрей Кимович Цатурян

Ведущая организация: Физический институт имени П. Н. Лебедева РАН

Защита состоится 10 октября 2007 года в 15-30 ,
на заседании Диссертационного совета Д 002.093.01
при Институте теоретической и экспериментальной биофизики РАН
по адресу: 142290, г. Пущино, Московская обл., ул. Институтская 3, ИТЭБ РАН

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной библиотеке НЦБИ РАН
по адресу: 142290, г. Пущино, Московская обл., ул. Институтская 3, ИТЭБ РАН.

Автореферат разослан_____2007 г

Учёный секретарь
диссертационного совета Д 002.093.01
кандидат физико-математических наук Н. Ф Ланина

Введение

Актуальность темы. Причиной заболеваний сердечно-сосудистой системы, основного фактора смертности в развитых странах, часто становится нарушение генерации в синоатриальном узле и распространения потенциала действия (ПД) в миокарде Для изучения причин и следствий подобных нарушений используют различные методы, в первую очередь – экспериментальные Однако, некоторые задачи (например, неинвазивное картирование трансмурального проведения, измерение динамики сразу нескольких мембранных токов и др), не имеют экспериментальных методов решения Для решения таких задач используют математические модели Одну из первых моделей распространения электрических волн возбуждения в миокарде построили Винер и Розенблют В этой модели постулируется, что возбудимая среда образована сетью из элементов, каждый из которых пребывает в одном из трёх состояний покоя, возбуждения или рефрактерности, переходы между состояниями осуществляются скачком, подчиняясь определенным правилам Подобные модели принято называть аксиоматическими Эта модель способствовала созданию в 50-60е годы прошлого века понятийного аппарата для качественного описания автоволновых процессов в сердце и во многих других активных средах Более точное описание генерации ПД возможно при использовании дифференциальных уравнений Двухкомпонентная модель ФитцХью-Нагумо и ее вариации включают два уравнения, первое из которых имеет «N»-образную нуль-изоклину и описывает быструю динамику трансмембранного потенциала E, а второе описывает медленные трансмембранные токи

$$\begin{cases} \dfrac{dE}{dt} = f_1(E,g) \\ \dfrac{dg}{dt} = \varepsilon f_2(E,g) \end{cases} \qquad (1.1)$$

На протяжении нескольких десятилетий эта модель оставалась наиболее используемой моделью для нелинейных процессов в различных физико-

химических и биологических системах Однако, количественно описать динамику ПД эта модель из двух уравнений не могла, поскольку ПД в клетке кардиомиоцита формируется согласованной работой более десятка различных мембранных токов Для детального описания ПД используется подход Ходжкина и Хаксли, изначально предложенный для моделирования гигантского аксона кальмара

$$\begin{cases} \frac{dE}{dt} = -\frac{1}{c_m}\sum I_i \\ I_i = g_i(\prod \alpha_{ij})(E - V_i(C)) \\ \frac{d\alpha}{dt} = \frac{\alpha_\infty(E,C,p) - \alpha}{\tau(E,C,p)} \\ V = \frac{RT}{zF}\log(\frac{C_o}{C_i}) \end{cases} \qquad (1\,2)$$

В представлении (1 2), первое уравнение, приравнивая ёмкостный ток через мембрану сумме токов через каналы, описывает динамику трансмембранного потенциала E, второе – зависимость от E тока через каждый из каналов, третье – динамику регулирующих открытие/закрытие канала воротных параметров α, четвертое – равновесный потенциал, возникающий из-за неодинаковой концентрации ионов по разные стороны мембраны В оригинальном изложении концентрации ионов считались постоянными, однако в современной интерпретации учитывается изменение концентрации во время генерации ПД, а для ионов кальция и изменение концентрации внутри клетки за счет работы саркоплазматического ретикулума Отличительной чертой моделей, использующих механизм Ходжкина-Хаксли, является их способность описать форму и динамику ПД с высокой степенью детализации Такие модели являются *детальными* моделями электрической активности клеток Для сравнения, модели Винера-Розенблюта и ФитцХью-Нагумо являются *концептуальными* моделями, используемыми для изучения основных свойств широкого класса нелинейных систем, но редко применимыми для подробного описания количественной динамики конкретных объектов Одной из целей настоящей работы было проиллюстрировать применение концептуальных и

детальных моделей для изучения электрической активности миокарда. При моделировании распространения ПД в миокарде необходимо учитывать передачу электрического возбуждения между клетками через особые каналы – щелевые контакты. Из-за неоднородного распределения щелевых контактов, электрическое сопротивление и скорость проведения неодинаковы в разных направлениях, т.е. среда анизотропна. Сердце, к тому же, обладает непростой топологией, неоднородно по свойствам, в том числе по анизотропии. При детальном моделировании необходимо учитывать все эти обстоятельства, а именно: (1) генерацию электрического потенциала действия кардиоцитами, (2) связь между кардиоцитами (или блоками клеток при менее детальном моделировании), (3) подходящую геометрию модельной среды (Рис. 1.1).

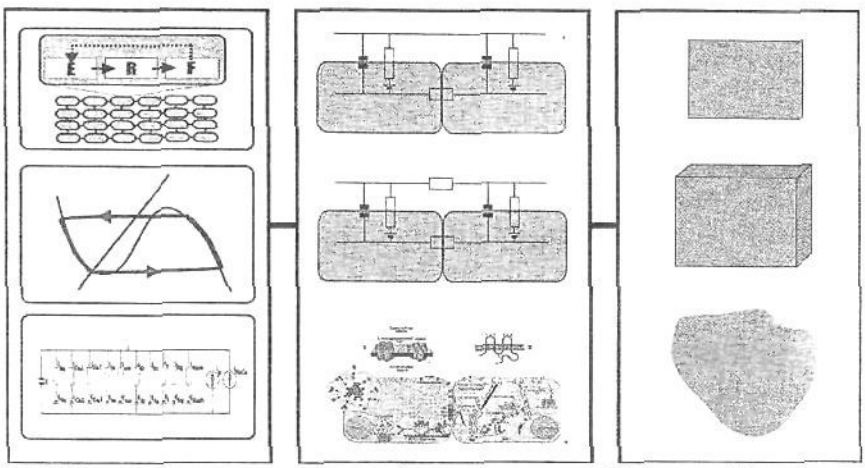

Рис. 1.1. Три компоненты модели электрической активности миокарда: (1) генерация ПД кардиоцитом (слева, схематически представлены модели аксиоматическая, ФХН, ионная), (2) связь между кардиоцитами (середина: кабельное уравнение, двухкомпонентная схема, реалистичная динамика щелевых контактов), (3) геометрия среды (справа: 2D, 3D, реалистичная геометрия сердца).

О терминологии.

Данная работа находится на стыке нескольких наук, использующих собственную устоявшуюся терминологию. Например, термины нелинейной физики и кардиологии: "*автоволновой вихрь*" и "*реентри*" следует

рассматривать в качестве синонимов. Выбор термина обусловлен акцентом изложения при описании общих свойств автоволн предпочтение отдается первому, а при описании деталей электрофизиологии миокарда – второму термину Более подробно терминология и список сокращений обсуждается в тексте диссертации

Цель и задачи исследования.

Цель работы - выявление общих закономерностей в процессах генерации и распространения электрических волн возбуждения в миокарде с помощью концептуальных и современных детальных математических моделей

Задачи исследования

- исследовать динамику двумерных и трёхмерных реентри в однородном и неоднородном миокарде,
- исследовать динамику взаимодействия реентри на больших расстояниях и квадрупольного реентри,
- Исследовать динамику формирования импульсов на границе зоны уязвимости,
- Построить детальную модель клеток синоатриального узла,
- Исследовать динамику клеток синусового узла в норме, под действием ацетилхолина и при вагусной стимуляции

Научная новизна.

В работе впервые получены следующие результаты

- Выявлен набор безразмерных параметров, применимый как к экспериментальным, так и к модельным системам, количественно характеризующий динамику в автоволновых средах
- Показано, что на границе инфарктной зоны возможно появление вихревого кольца, время жизни которого составляет несколько оборотов
- Исследована динамика взаимодействия вихрей на больших расстояниях и в квадрупольном реентри

- Впервые обнаружен фазового ротор, исследована его динамика, показано, что форма такого вихря – логарифмическая спираль
- Впервые создана детальная математическая модель клеток синоатриального узла кролика, включающая подробную расшифровку основных мембранных токов в клетках СУ, функциональные различия клеток истинных и латентных водителей ритма, изменения в клетках при воздействии АЦХ, изменения внутриклеточных концентраций ионов натрия, калия и кальция, функцию саркоплазматического ретикулума
- Впервые удалось обнаружить и исследовать режим прекращения спонтанной активности без предварительного замедления ритма, а также нелинейную зависимость порога возбуждения от концентрации АЦХ
- Впервые оценено характерное время установления внутриклеточного ионного гомеостаза и показано, что это время в десятки раз выше для ионов натрия и калия, чем для ионов кальция
- Впервые продемонстрирована решающая роль АЦХ в формировании преавтоматической паузы Показано, что преавтоматическая пауза при отсутствии АЦХ составляет доли секунды, а при АЦХ может длиться десятки секунд
- Проведено моделирование межклеточного взаимодействия на примере истинного водителя ритма СУ Получены как отрицательный, так и положительный хронотропные эффекты при влиянии блуждающего нерва, характер реакции клетки зависел от фазы стимуляции
- Исследовано воздействие флуктуаций трансмембранного потенциала, создаваемых стохастической работой каналов и влиянием окружающих клеток, на генерацию ПД Показано, что эффект флуктуаций возрастает с увеличением концентрации АЦХ и наиболее заметен на границе потери спонтанной активности и после потери активности При приложении и отмывании АЦХ обнаружен эффект гистерезиса

Научно-практическое значение.

Полученные данные и развиваемые методы могут быть использованы для выявления причин и механизмов нарушения ритма в синоатриальном узле, способствующих блоку проведения, при проектировании имплантируемых кардиостимуляторов для определения наиболее эффективного расположения электродов и режимов стимуляции и дефибрилляции, для изучения и выявления средств лечения сердечных аритмий различной природы

Апробация работы.

Результаты работы докладывались на семинарах и научных конференциях Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН, МГУ, Utrecht University (The Netherlands), Leeds University (UK), Natl Inst Mat Chem Res (Tsukuba, Japan), Hokkaido University (Sapporo, Japan), Vanderbilt University (USA), на III Биофизическом съезде (Воронеж, 2004), 19м и 20м съездах физиологического общества им И П Павлова (Екатеринбург, 2004, Москва, 2007), международной конференции "Рецепция и внутриклеточная сигнализация" (Пущино, 2005), международной конференции "Mathematical Biology and Bioinformatics" (Пущино, 2006) и на других конференциях

Публикации. По теме диссертации опубликовано 39 статей в российских и зарубежных рецензируемых журналах

Структура диссертации. Диссертация состоит из введения, семи глав, приложения, заключения, выводов, списка цитируемой литературы, списка публикаций по теме диссертации

Краткое содержание работы.

Глава 1. Литературный обзор

В данной главе изложены имеющиеся в литературе результаты исследований электрической активности миокарда с помощью экспериментальных методов и

математического моделирования Рассмотрены подходы к моделированию автоволновых сред посредством концептуальных моделей, современные методы моделирования связности среды посредством кабельных уравнений и уравнений "bidomain", влияние геометрии и анизотропии миокарда на характер проведения Подробно рассмотрены методы моделирования электрических свойств мембранных токов кардиоцитов, методы учёта токов при моделировании детальных свойств кардиоцитов Дан обзор полученных с помощью моделей и в эксперименте данных по динамике автоволновых вихрей и электрической активности отдельных кардиоцитов

Глава 2. Концептуальные модели: исследование автоволновых сред.

Представлен набор безразмерных параметров, применимый как к экспериментальным, так и к модельным системам, количественно характеризующий динамику в автоволновых средах

Автоволновые среды.

Известно, что уравнения типа "реакция-диффузия" имеют решения в виде бегущих волн и используется для описания автоволновых процессов в различных средах Для сравнения характеристик автоволн (Таблица 2-1) представлены значения, обнаруженные экспериментально в сердце, в модели ФитцХью-Нагумо (ФХН), в химической реакции Белоусова-Жаботинского и для внутриклеточных кальциевых волн Здесь T_{front} – длительность фронта волны В сердце эта величина определяется временем активации/инактивации натриевых каналов, v_{pulse} – скорость распространения одиночной плоской волны, T_{vortex}, λ_{vortex}, v_{vortex} – временной, пространственный периоды и скорость распространения импульса в спиральных волнах, d_{core} – размер ядра спиральной волны, D – эффективный коэффициент диффузии Из-за сильной анизотропии в сердце для некоторых параметров указаны два значения вдоль и поперек волокон В таблице представлены параметры, которые, во-первых, измеримы экспериментально, во-вторых, остаются постоянными при фиксированных условиях (например, период фокального источника в сердце и в реакции Б-Ж

сильно зависит от местоположения и типа источника и потому не использован) Стоит отметить, что схожие характеристики отличаются по величине на несколько порядков в различных средах Однако, если вместо размерных параметров сравнивать безразмерные характеристики сред [10] $p_1 = T_{vortex}/T_{front}$, $p_2 = \lambda_{vortex}/d_{core}$, $p_3 = v_{pulse}/v_{vortex}$, $p_4 = (v_{vortex}\ \lambda_{vortex})/D$ (Таблица 2-2), то легко заметить, что различия в пределах одного порядка, что и позволяет отнести все эти среды к одному классу – классу автоволновых сред Интересно, что в пространстве параметров p_1-p_4 точка, соответствующая модели ФХН примерно столь же удалена от сердца, как и реакция Б-Ж, т е в качестве модели сердца реакция Б-Ж ничуть не хуже модели ФХН Дальнейшее обсуждение физического смысла безразмерных параметров можно найти в работе [10]

Таблица 2-1 Основные характеристики автоволновых сред

	Сердце	**Модель ФХН**	**Реакция Белоусова-Жаботинского**	**Внутриклеточные Са волны**
T_{front}	0 002 s	0 1 t.u.	20 s	0 2 s
T_{vortex}	0 13 s	13 t.u.	240 s	10 s
λ_{vortex}	7/3 cm	20 s.u.	0.5 cm	$2\ 1\ 10^{-4}$ cm
d_{core}	2 cm	5 s u.	0.12 cm	$5\ 10^{-5}$ cm
V_{pulse}	63/22 cm/s	2 s.u /t.u.	$3\cdot10^{-3}$ cm/s	$2\ 5\ 10^{-3}$ cm/s
V_{vortex}	53/23 cm/s	1,5 s.u /t.u.	$2\ 10^{-3}$ cm/s	$2\ 1\ 10^{-3}$ cm/s
D	1 cm^2/s	1 $s.u.^2/t.u.$	$2\ 10^{-5}$ cm^2/s	$2\ 3\ 10^{-6}$ cm^2/s

Таблица 2-2 Безразмерные характеристики автоволновых сред.

	Сердце	Модель ФХН	Реакция Белоусова-Жаботинского	Внутриклеточные Са волны
P_1	65	130	12	50
P_2	2 5	4	4	4 2
P_3	1 2	1 3	1 5	1 2
P_4	190	30	50	19

В качестве иллюстрации универсальности автоволновых явлений в разных средах можно упомянуть исследование распространения затухающих импульсов, описанных в следующих главах Как показали исследования, динамика таких импульсов в миокарде оказалась весьма схожей с динамикой волн в реакции Б-Ж, несмотря на существенно разные пространственно-временные масштабы явлений

Глава 3. Двухкомпонентная модель миокарда и свойство реституции.

Дано описание двухкомпонентной модели электрической активности миокарда, удачно сочетающей в себе простоту и эффективность для расчетов с хорошей точностью воспроизведения формы потенциала действия и свойства реституции миокарда

Детальные модели, способные точно воспроизвести большинство основные свойства сердечной ткани, не всегда удобны для моделирования таких важных проблем, как проблема сердечных аритмий Основная трудность заключается в том, что при использовании детальных моделей, требуются очень маленькие пространственные и временные шаги, в то время как формирующие аритмию реентри занимают достаточно большие участки сердечной ткани Например, типичное значение шага по пространству при интегрировании модели Луо-Руди составляет около 0 1 мм Это означает, что требуется, по крайней мере, миллион клеток, чтобы представить один кубический сантиметр сердечной ткани Чтобы в подобной ситуации избежать вычислительных трудностей, часто используют упрощенные модели сердечной

ткани, например, двухкомпонентную модель ФицХью-Нагумо Такие модели эффективны для численного моделирования 2D и 3D динамики проведения в сердце. Эти модели успешно справляются с описанием качественных аспектов распространения возбуждения, но не способны адекватно воспроизвести некоторые важные количественные параметры сердечной ткани, такие, как форма потенциала действия и динамику восстановление свойств ткани, реституцию (*restitution property*). Реституция сердечной ткани показывает, как длительность потенциала действия зависит от длины цикла, CL В миокарде наблюдается достаточно сильная зависимость например, ДПД в желудочке собаки уменьшается с 330 мс при CL=5000 мс до 150 мс при CL=350 мс Такое укорочение ПД очень важно, особенно в начальный момент формирования аритмии, когда сердечный ритм резко возрастает Реституцию следует учитывать также для тех процессов, которые связаны с любыми изменениями периода сердечных возбуждений

В данной главе предложена относительно простая модель, которая учитывает свойство реституции миокарда, адекватно отражает форму потенциала действия и может быть эффективно использована в компьютерных вычислениях, особенно, при моделировании трехмерных участков миокарда и целого сердца

Особенностью предлагаемой модели является то, что она остается столь же простой, как и оригинальная модель ФХН Заметим, что в предлагаемом подходе мы не попытаемся смоделировать в деталях внутреннюю динамику клетки, учитывать все мембранных токи кардиоцита, т е модель остается концептуальной по своей сути

Модель состоит из двух уравнений, первое из них описывает быстрые процессы изменения трансмембранного потенциала, а второе - медленные процессы [15]

$$\begin{cases} \dfrac{\partial u}{\partial t} = \dfrac{\partial}{\partial x_i} d_{ij} \dfrac{\partial u}{\partial x_j} - ku(u-a)(u-1) - uv \\ \dfrac{\partial v}{\partial t} = \varepsilon(u,v)(-v - ku(u-a-1)) \end{cases} \qquad (3\,1\,1)$$

Где $\varepsilon(u,v)=\varepsilon_0+\mu_1 v/(u+\mu_2)$, k=8, a=0 15, ε_0=0 002, μ_1 и μ_2 - параметры, которые будут определены позднее и d_{ij} – тензор проводимости, с помощью которого задается анизотропия сердца

Модель предполагает безразмерные переменные u, v и t Фактические значения потенциала E и времени t могут быть получены с помощью формул

E [мВ] = 100u-80, *t [мс] = 12 9t [t u]*

В этом случае потенциал покоя E_{rest} составляет –80 мВ и амплитуда импульса составляет *100 мВ* Временной масштаб был выбран с учетом того, что длительность APD, измеренная на уровне 90% составляет, APD_0=*330 мс*

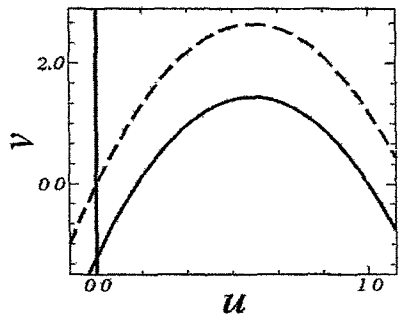

Рис 3 1 Нульизоклины быстрой (сплошная линия) и медленной (пунктир) переменных модели

Нульизоклины модели показаны на Рис 3 1 Правые части уравнений (3 1 1) модели аналогичны правым частям оригинальной модели FHN Нелинейная функция быстрой переменной ***u*** имеет форму кубической параболы В отличие от оригинального описания, мы использовали член ***uv*** вместо ***v*** Это улучшает качество моделирования формы потенциала действия (Рис 3 2) Отметим, что в модели (3 1 1) левая ветвь нульизоклины (u_t=*0*) не заходит в область отрицательных значений переменной ***u*** Это предохраняет систему от гиперреполяризации, дефекта, типичного для оригинальной модели FHN, но, известно, что этот эффект не существует в реальном миокарде

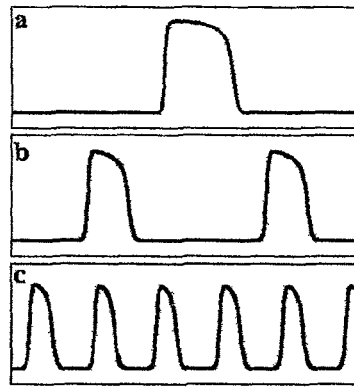

Рис 3 2 Профиль импульса в зависимости от периода стимуляции (a) T=∞, (b)· T=2 5APD$_0$, (c) T=APD$_0$.

Следует также отметить, что зависимость ε от переменных ***u*** и ***v***, что отсутствует в оригинальной модели FHN, позволяет лучше аппроксимировать экспериментальные данные, подстраивая параметры модели μ_1 и μ_2

Было показано, что форму кривой реституции для миокарда собаки можно хорошо аппроксимировать формулой $APD = CL/(a\ CL + b)$

Где ***APD*** обозначает длительность ПД, ***CL*** - длительность цикла Наилучшее соответствие с экспериментальными данными наблюдается при μ_1=**0.2** и μ_2=**0.3** На Рис 3 3 Показаны экспериментальные кривые, полученные в эксперименте и вычисленная с помощью формулы (3 1 1) Видно, что форма кривой реституции в нашей модели такая же, как в экспериментах и хорошо аппроксимируется прямой $1/apd = k_1 + k_2/cl$ при k_1=**1.016±0.0043** и k_2=**1.059±0.011** Таким образом, полученная в модели реституция может с успехом применяться для моделирования этого свойства в миокарде

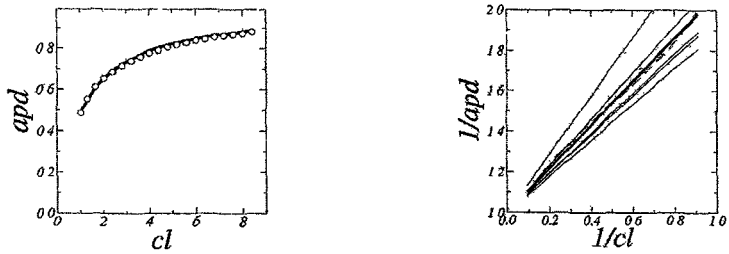

Рис. 3 3 Реституция миокарда (а, слева) сплошная линия – усреднённые экспериментальные данные по реституции желудочка собаки, кружки – результат моделирования в модели (3 1 1) (б, справа) то же в других координатах, линеаризующих свойство реституции. Тонкие линии представляют экспериментальные данные, толстая сплошная линия – лучшая подгонка экспериментальных данных, пунктир – результат моделирования

Свойство реституции оказывает значительное влияние на динамику вихря Рис 3 4 иллюстрирует изменение ДПД после инициации вихря Волна была инициирована с использованием двух различных протоколов стимуляции внутри уязвимого окна (треугольники вверх) и возбуждение вихря от волнового разрыва (треугольники вниз) Оба протокола приводят к одинаковой динамике вихря

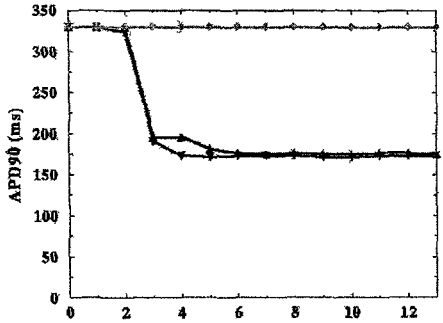

Рис. 3 4 Изменение APD в процессе формирования вихря По горизонтальной оси – номер оборота вихря Вихрь был инициирован посредством процедуры преждевременной стимуляции внутри уязвимого окна (треугольники "вверх") и посредством разрыва волны (треугольники "вниз") Линия, помеченная ромбами – результат моделирования в оригинальной модели ФХН Заметим, что в последнем случае APD вихря не отличается от APD_0, т е реституция в модели отсутствует

После нескольких оборотов **APD** сократилась до значения 0 53*APD_0 Совершенно другая динамика (**APD** оставалась одинаковой как для свободно распространяющегося импульса, так и для волн вихря, Рис 3 4, ромбы)

наблюдалось в обычной модель FHN. Для оценки эффективности вычислительной модели мы провели моделирование 3D вихря (реентри) в модели желудочков сердца (Рис. 3.5). Этот вихрь порождал волны, которые распространялись вокруг полостей желудочка и сталкивались вблизи поверхности левого желудочка (Рис. 3.5). Формой волн вихря была винтовая поверхность вблизи стенки правого желудочка; в левом желудочке форма была подобна искривленной поверхности.

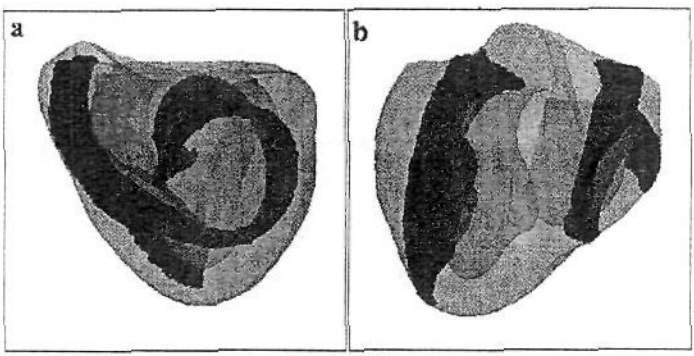

Рис. 3.5 Реентри (вихрь) в реалистичной модели сердца. Обратите внимание на достаточно сложную форму вихря, возникающую из-за использования реалистичной геометрии желудочков и анизотропии. (a) и (b) – фронтальный и боковой вид желудочков сердца.

Глава 4. Динамика автоволновых вихрей в миокарде.

Исследована динамика двумерных и трехмерных автоволновых вихрей в концептуальных моделях и при моделировании с учетом реалистичной геометрии сердца.

Динамика трёхмерного вихря в миокарде в неоднородной среде в зоне инфаркта миокарда

В этой главе изучается неоднородность, параметры которой близки к параметрам сердечной ткани в острой стадии инфаркта миокарда. Основные изменения свойств миокарда заключаются в следующем: (а) сокращение продолжительности потенциала действия, (б) сдвиг потенциала покоя, (в) увеличение скорости распространения вблизи границы инфаркта, (г) изменение рефрактерности. Изменение параметров тканей при инфаркте подразумевает наличие неоднородностей внутри сердца. Неоднородность обычно

рассматривается как фактор, который способствует появлению новых нежелательных источников волн, либо фокальных, либо реентри (вихря) Есть несколько важных вопросов по динамике вихрей в таких средах где находится источник волн? Какова его динамика? Какие картины возбуждений вихрь создает трансмурально и на поверхности сердца? Очевидно, что ответы на эти вопросы в значительной мере зависят от геометрии среды

Мы попытались учесть все перечисленные факторы используются реальные модели сердца с реалистичными параметрами инфарктной тканей, для инициации возбуждения сердца используются экспериментальные данные из изохронных карт распространения волн

В настоящей работе показано, что. два последовательных возбуждения с коротким интервалом следования могут генерировать 3D вихревое кольцо, с нитью, расположенной недалеко от границы неоднородности Время жизни такого вихря ограничивается несколькими оборотами Непрерывная стимуляция с высокой частотой приводит к блоку проведения, в основе которого лежит известный механизм Венкебаха

Для описания неоднородной ткани в зоне инфаркта были использованы следующие уравнения [16]

$$\begin{cases} \dfrac{\partial E}{\partial t} = \dfrac{\partial}{\partial x_i} d_y \dfrac{\partial E}{\partial x_j} - f(E) - g \\ \dfrac{\partial g}{\partial t} = \varepsilon(E)(g_s E - g - \Delta E) \end{cases} \qquad (4\ 1\ 1)$$

Где

$$\begin{cases} f(E) = k_1(E - \Delta E), & \varepsilon(e) = \varepsilon_1^{inf} & E < E_1^{inf} \\ f(E) = -g_f(E - \Delta E) + a, & \varepsilon(e) = \varepsilon_2^{inf} & E_1^{inf} \le E \le E_2^{inf} \\ f(E) = k_3(E - 1), & \varepsilon(e) = \varepsilon_3^{inf} & E > E_2^{inf} \end{cases}$$

ε_1^{inf}=0 33ε_1, ε_2^{inf}=ε_2, ε_3^{inf}=1 25ε_3, ΔE=0 6E_1, E_1^{inf}=E_1+ΔE, E_2^{inf}=E_2+$g_f\Delta E/(g_f+k_3)$
Остальные параметры остались теми же, что и для нормальной ткани

Основные изменения в уравнениях (4 1 1) по сравнению с уравнениями для нормальной ткани следующие изменение динамики восстановления

(реполяризации), что учитывает сокращение продолжительности потенциала действия и увеличение рефрактерного периода, потенциал покоя сдвинут на величину ΔE для имитации деполяризации ишемической области. В результате изменений, скорость волны увеличивается вблизи границы неоднородности В целом, изменения в модели позволяют имитировать процессы, происходящие в миокарде во время острой фазы инфаркта

В результате моделирования было обнаружено, что в неоднородной среде распространение волн существенно зависит от частоты стимуляции Одиночный стимул или стимуляции с длительным периодом приводит в целом к схожим картинам распространения как в нормальной, так и в неоднородной сердечной ткани По мере укорочения периода следования волн возбуждения, динамика распространения значительно меняется Мы рассмотрели две ситуации распространение в результате применения двух стимулов, разделенных небольшим интервалом времени, и распространение в результате периодической высокочастотной стимуляции Два стимула с интервалом между ними 150 мс приводили к возникновению разрывов волны вблизи границы инфарктной зоны На Рис 4 1 показан разрыв фронта второго стимула Разрыв волны рассматриваются в двух перпендикулярных секциях (a6, a7 и c5-c7) Эти волновые разрывы формируют трёхмерный вихрь Следует отметить, что в данном случае образуется особый тип вихря – вихревое кольцо Динамика вихря показана на Рис 4 2 Вихрь оказался нестабильным, он сжимается и коллапсирует после трех оборотов Нить вихревого кольца находится внутри миокарда у границы инфарктной зоны (Рис 4 3) Со временем нить сжимается и медленно дрейфует в неоднородной ткани (a-c) до полного схлопывания Заметим, что в силу анизотропии ткани и сложной геометрии сердца, вихрь имеет непростую динамику, а нить - сложную форму На секциях (a) и (c) рисунка, нить не замкнута и касается границ сердца, в то время как на секции (b) видно, что нить отделяется от границ

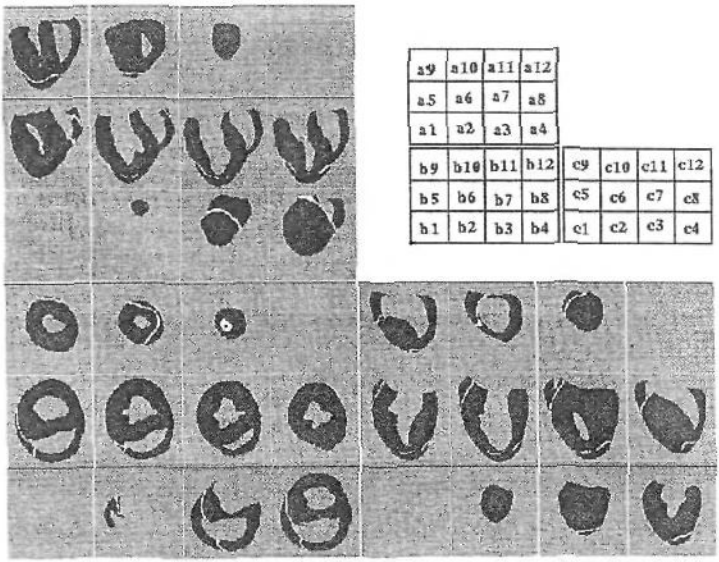

Рис. 4.1 Рисунок составлен из трёх панелей, каждая из которых разделена 12 секций. Каждая секция представляет сред сердца. На срезах a6,a7,c5-c7 виден разрыв волны в результате применения двух последовательно стимулящий. Обратите внимание, что разрывы видны на двух перпендикулярных панелях, т.е. полученных вихрь является трёхмерным вихревым кольцом.

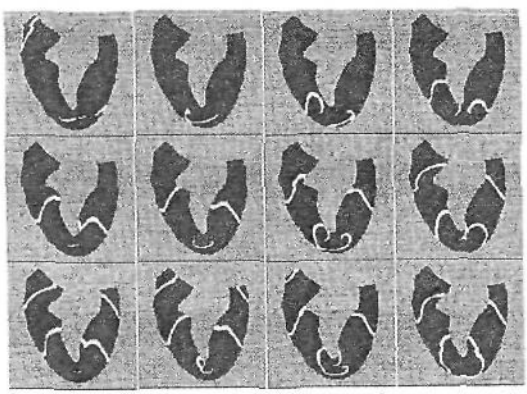

Рис. 4.2 Динамика вихревого кольца в сердце, поражённом инфарктом с момента инициации вихря (верхний левый кадр) до момента коллапса (нижний правый кадр). Двенадцать кадров ранжированы слева-направо, сверху-вниз. Интервал между кадрами 42 мс.

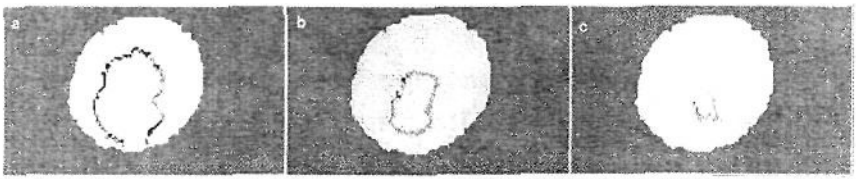

Рис. 4.3 Нить вихревого кольца в моменты времени (a) 357 мс, (b) 525 мс и (c) 735 мс; представлен вид сверху. Граница неоднородности показана светло-серой. Участки нити в нормальной ткани (над границей неоднородности) окрашены чёрным; участки, погружённые в зону инфаркта (под границей неоднородности) – темно-серые. Обратите внимание, что нить со временем сокращается. Нить незамкнута на кадрах (a) и (c), потому что в эти моменты времени касается границ сердца (эпикарда).

Волновые картины, инициированные вихрем, представлены на Рис. 4.4.

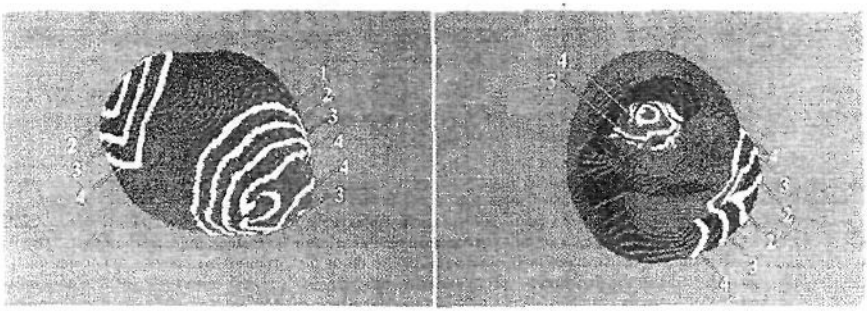

Рис. 4.4 Волновые фронты, сгенерированные вихрем на поверхности сердца, эпикарде и эндокарде. Цифры 1-4 обозначают положение фронта волны в моменты времени от t=399 мс (цифра "4") до 455 мс (цифра "1") с интервалом 42 мс. Обратите внимание, что картины распространения на поверхности сердца легко спутать с картинами, которые могли возникнуть от фокального источника, расположенного интрамурально в апексе.

Заметим, что волны, которые видны на эпикарде и эндокарде (Рис. 4.4) по форме напоминают волны, обычно получаемые от интрамурального фокального источника, который мог бы располагаться где-то внутри апекса сердца. Однако, представленные на этих рисунках волновые фронты генерируются расположенным внутри миокарда трёхмерным вихрем, природа которого принципиально отлична от природы фокальных источников. Таким образом, именно моделирование позволяет выяснить настоящую природу источника волн.

Глава 5. Динамика взаимодействующих автоволновых вихрей

Показано, что при взаимодействии автоволновых вихрей на больших расстояниях траекторией движения вихря с большим периодом является логарифмическая спираль; исследованы траектории взаимодействующих вихрей в квадрупольном реентри.

Изучение динамики взаимодействующих вихрей на больших расстояниях.

В этом разделе показано, что на больших расстояниях характер взаимодействия автоволновых вихрей определяется, в основном, разностью частот их вращения. Показано, что более медленный вихрь удаляется от более быстрого (Рис. 5.1), причем траекторией его движения является логарифмическая спираль [22].

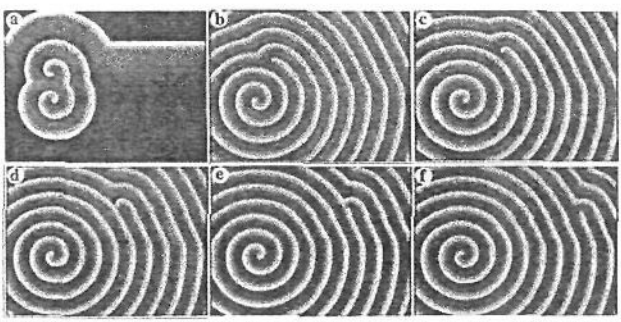

Рис. 5.1 Моделирование взаимодействия автоволновых вихрей на больших расстояниях. Вихрь с меньшей частотой вращения (верхний на каждом рисунке) удаляется от вихря с большей частотой. Его траектория - логарифмическая спираль.

При моделировании взаимодействия автоволновых вихрей в двумерной среде обнаружено, что вихрь с большей частотой вращения смещается слабо, а вихрь с меньшей частотой медленно удаляется от него (Рис. 5.1). Аналитический анализ показал, что траектория дрейфа более медленного вихря хорошо описывается формулой: $r=r_0 exp(a\varphi)$. Здесь r и φ - радиус и угол в полярной системе координат, коэффициент a определяется по формуле: $a=1/\tan\left[\left(\frac{3}{2}\pi\frac{T_2-T_1}{T_2}\right)^{1/3}\right]$. Результаты компьтерных расчетов траекторий дрейфа (Рис. 5.2) хорошо согласуются с аналитическими.

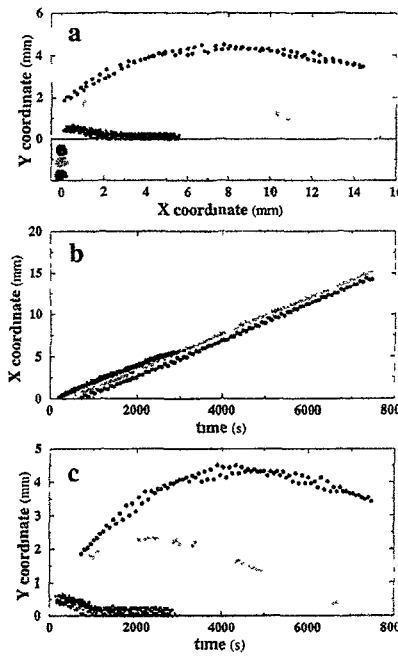

Рис 5 2 Траектории дрейфа вихрей (a) и изменение компонент траектории (b,c) со временем Показаны три траектории, соответствующие трём парам вихрей с различным начальным расстоянием между ядрами Обратите внимание, x-компонента меняется линейно, а y-немонотонно

Изучение динамики квадрупольного реентри.

Спиральные волны вращаются вокруг ядра или, иными словами, вокруг некоторого центра, участка возбудимой среды, который, являясь потенциально возбудимым, тем не менее остается невозбужденным Многие характеристики вихря определяются поведением волны вблизи ядра и динамикой самого ядра Внутри ядра существует точка сингулярности фазы Эта точка определяют, вычисляя топологический заряд

$$n_t \equiv \frac{1}{2\pi}\oint_c \nabla\phi \; d\vec{\ell}, \qquad (5\,2\,1)$$

Здесь $\phi(\vec{r})$ - фаза в данной точке, интеграл берется по пути $\vec{\ell}$ вдоль замкнутой кривой c Интеграл отличен от нуля, только когда берется вокруг

топологического дефекта, точки сингулярности. Использование понятия топологического заряда позволило разработать методику исследования вихрей, которая без изменений может быть применена как к компьютерным расчетам, так и к экспериментальным измерениям, когда доступна информация лишь об одной переменной, трансмембранном потенциале.

Для инициации квадрупольного реентри применялась преждевременная катодная стимуляция с помощью униполярного точечного электрода во время уязвимого периода [30]. Появление при такой стимуляции квадрупольного, т.е. составленного из четырех вихрей, реентри обусловлено специфической «bidomain» связью, характерной для анизотропного миокарда. Следует отметить, что получающиеся квадрупольные реентри не были устойчивыми образованьями, что, впрочем, типично для реентри в миокарде.

На Рис. 5.3 показаны картины распространения квадрупольного реентри, полученные в результате численного моделирования и в эксперименте. Обе группы данных нормализованы масштабированием с помощью импульса S_1, что позволило применить единую шкалу (на рисунке справа) к обоим случаям.

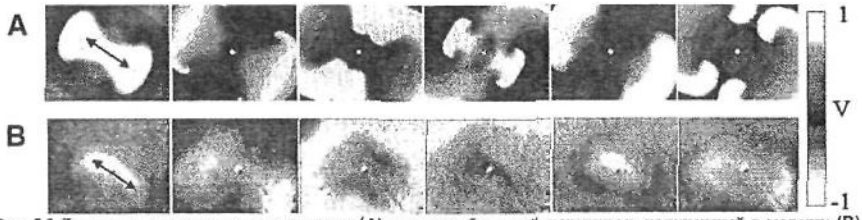

Рис. 5.3 Динамика квадрупольного реентри (A) трансмембранный потенциал, полученный в модели; (B) карты флюоресценции, полученные в эксперименте. Интенсивность флюоресценции пропорциональна трансмембранному потенциалу. Линейка шкалы справа показывает масштабирование экспериментального сигнала. Стрелки на кадрах указывают направление волокон.

На Рис. 5.4 показано сравнение результатов численного моделирования и экспериментов. Этот рисунок также поясняет использованную схему

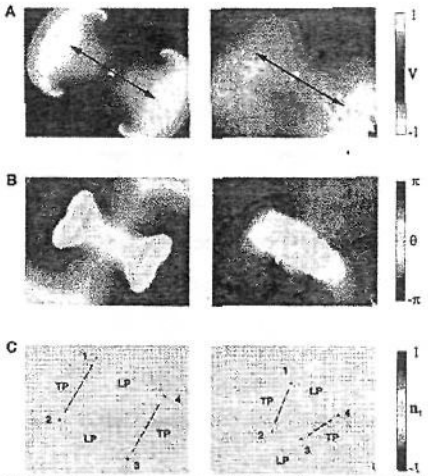

Рис. 5.4 Квадрупольное реентри в численном моделировании (левая колонка) и в эксперименте (правая колонка) как результат преждевременной электрической стимуляции в центре ткани. (A) нормализованное распределение трансмембранного потенциала в расчётах и интенсивность флюоресценции в эксперименте. Стрелками указано направление волокон. (B) распределение фазы для случая (A). (C) распределение ротора волнового вектора, вычисленного для случая (B). Обратите внимание, ротор не равен нулю лишь в четырёх точках и в расчётах и в эксперименте. Пары диполей, расположенных поперёк волокон (transverse pairs, TP), обозначены номерами 1-2 и 3-4, пары вдоль волокон (longitudinal pairs, LP) обозначены номерами 1-4 и 2-3.

обработки данных: в каждый момент времени фиксируется картина распределения автоволн (A). Затем вычисляется фаза (B) и находятся точки сингулярности распределения фазы (C). Обратите внимание, что каждый шаг позволяет улучшить изображение вихрей, а на последнем шаге (C) получены центры вращения вихрей, которые едва ли можно идентифицировать на зашумлённом экспериментальном изображении (A).

Данные на Рис. 5.4 представляют двумерные изображения. Очевидно, что в трёхмерном миокарде вихри также трёхмерны и последовательность точек сингулярностей в пространстве образует нить вихря, расположенную интрамурально. Использую компьютерное моделирование, можно отследить расположение нити внутри миокарда, однако, это невозможно в эксперименте.

Квадрупольное реентри, состоящее из четырёх вихрей, как показывают трёхмерные расчёты, как правило, разбито на две пары вихревых колец (точнее,

полуколец, упирающихся в эпикард) Таким образом, пара разнонаправленных вихрей на эпикарде может быть соединена нитью В рамках данной работы такие пары были названы поперечными и продольными парами (*transverse pair*, TP и *longitudinal pair*, LP, см Рис 5 4)

Используя данные Рис 5 4C в каждый момент времени, можно построить траектории движения центров вращения (ядер) вихрей квадрупольного реентри на эпикарде (Рис 5 5) Как видно из этого рисунка, в эксперименте не наблюдалось единой картины траекторий, а наблюдалось несколько сценариев Для изучения процессов были измерены расстояния между вихрями в продольных и поперечных парах В эксперименте в большинстве случаев расстояние между вихрями в TP было меньше, чем в LP Оказалось, что динамика TP и LP может быть разбита на три сценария, проиллюстрированных на Рис 5 5A-C Более подробно эти сценарии описаны в тексте диссертации

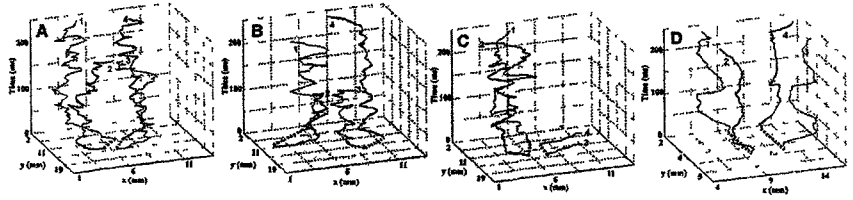

Рис 5.5 Иллюстрация траекторий сингулярностей вихрей квадрупольного реентри в пространстве (*x,y,t*) Сингулярности отмечены цифрами 1-4, так же как и на Рис. 5.4 Ось времени начинается с момента окончания стимула S2 (A) взаимодействие типа I за начальное монотонным расширением следует монотонное сжатие, (B) тип II за начальное монотонным сжатием следует осциллирующее сжатие, (C) тип III монотонным расширение продолжается все время наблюдения, (D) траектории, полученные в 3D расчетах

На Рис 5 6 показана крупным планом пространственно-временная динамика одного из четырех вихрей квадрупольного реентри с наложенной зоной пониженной вариабельности (показана сеткой) и траекторией движения сингулярности фазы (белая линия) Как и ожидалось, сингулярность находится в пределах зоны малой вариабельности (белая линия заключена в сетку на Рис 5 6)

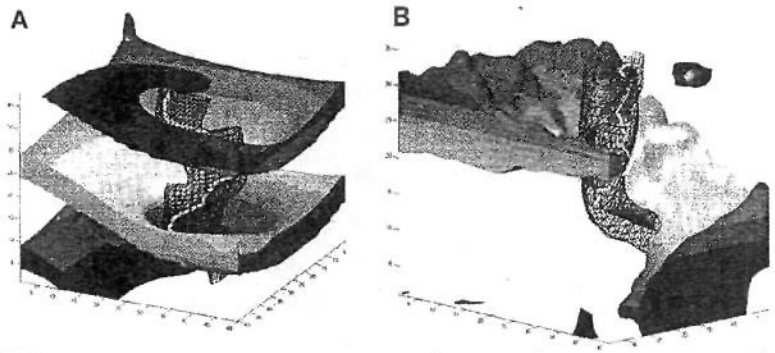

Рис. 5.6 Пространственно-временная динамика одиночной спиральной волны в численных расчётах (A) и в эксперименте (B). Пространственные координаты (x,y) лежат в горизонтальной плоскости, ось времени, t, - вертикальна. Сетка в центрах вихрей отображает зоны пониженной вариации, совпадающие с ядрами вихрей. Белая линия отображает траекторию сингулярности фазы.

Это полностью подтверждается в расчётах и верно в целом в экспериментах.

Кроме результатов исследования по динамике квадрупольного реентри значительный интерес представляют предложенные в данной работе алгоритмы обработки данных, выделения ядра вихря как зоны пониженной вариабельности потенциала и точки сингулярности как топологического заряда. Особую ценность представляет факт, что алгоритмы применимы как для компьютерных, так и для экспериментальных данных, которые, как правило, ограничены одной переменной и сильно зашумлены.

Глава 6. Детальная модель клеток синоатриального узла

Дано описание детальной модели электрической активности истинных и латентных водителей ритма синоатриального узла млекопитающих.

Для моделирования влияния электрической активности клеток СУ и влияния на них АЦХ была разработана компьютерная модель, основанная на экспериментальных данных, полученных при регистрации электрической активности СУ у млекопитающих.

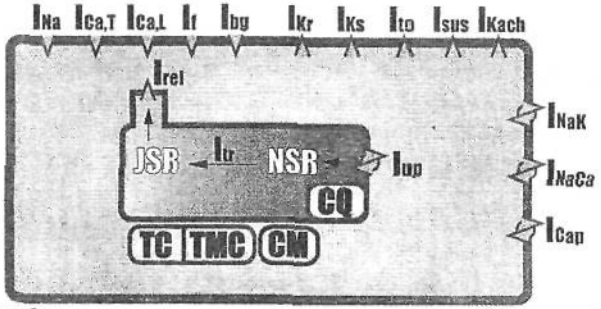

Рис. 6.1 Схема мембранных и внутриклеточных токов в модели клеток СУ кролика. Использованные сокращения: INa – натриевый ток, ICa,T, ICa,L – кальциевые токи T и L типа, If – активируемый при гиперполяризации ток, Ibg – фоновый ток, IKr, IKs – быстрый и медленный калиевые токи задержанного выпрямления, Ito, Isus – компоненты чувствительного к 4-аминопиридину тока, IKach – активируемый АЦХ калиевый ток, INaK – Na-K насос, INaCa – Na-Ca обменник, ICap – Ca насос; Irel – рианодиновый кальциевый ток, Iup – Ca насос саркоплазматического ретикулума, Itr – кальциевый ток внутри СР; *NSR и JSR - сетевой СР и терминальные цистерны* СР; TC, TMC, CM, CQ – тропонин, тропонин-Mg сайты, кальмодулин, кальсеквестрин.

Модель включает подробную расшифровку основных ионных токов в клетках СУ, учитывает функциональные различия клеток истинных и латентных водителей ритма, изменения в СУ при воздействии АЦХ, функцию саркоплазматического ретикулума [33]. При разработке модели учитывались современные данные об электрической активности мембраны клеток СУ, воздействии АЦХ на кальциевые токи, калиевый ток и активируемый при гиперполяризации ток, а также функция саркоплазматического ретикулума. На Рис. 6.1 представлена схема используемой модели. На этой схеме по внешнему периметру даны сокращённые названия трансмембранных токов. Токи сгруппированы так, что слева показаны входящие токи, а справа – выходящие. Однако следует помнить, что это деление достаточно условно. Некоторые токи, например фоновый ток I_{bg}, образован несколькими компонентами, ионами Na^+, K^+ и Ca^{2+}. Внутри клетки представлена упрощённая схема функционирования саркоплазматического ретикулума.

Для вычисления токов и потенциала решались дифференциальные уравнения, описывающие изменение проводимости в зависимости от потенциала, времени и концентраций ионов. Значения проводимостей и другие параметры для сарколеммы были взяты из *экспериментальных работ.*

Моделирование действия АЦХ на электрическую активность клеток проведено с учетом его воздействия на токи $I_{Ca,L}$, I_{Kach} и I_f Как показано экспериментально, в клетках водителей ритма СУ основные эффекты АЦХ связаны с тем, что он подавляет кальциевый ток $I_{Ca,L}$, активирует мускариновый калиевый ток I_{Kach} и приводит к сдвигу активационной кривой тока I_f Для моделирования внутриклеточного ионного гомеостаза было учтено изменение концентрации ионов Na^+, K^+ и Ca^{2+} внутри клетки Баланс этих ионов определялся соответствующими входящими и выходящими мембранными токами Для учета баланса Ca^{2+} учитывалась функция саркоплазматического ретикулума захват Ca^{2+} SERCA2 насосом саркоплазматического ретикулума, накопление кальция в NSR (*Network SR*), его диффузия в терминальные цистерны (JSR), освобождение через рианодиновые рецепторы, кроме того, учитывалось связывание кальция тропонином, кальмодулином и кальсеквестрином Важно подчеркнуть, что представленная модель опирается на современные экспериментально полученные значения и зависимости параметров электрической активности клетки СУ млекопитающих

Для моделирования трансмембранного потенциала и токов был разработан алгоритм и написана программа на языке "Си", ниже приведено краткое описание алгоритма Дифференциальные уравнения простой релаксации $dx/dt=(x_\infty-x)/\tau$, которые входят в описания большинства токов, функционирующих по механизму Ходжкина-Хаксли, решались прямым интегрированием, предполагая постоянные коэффициенты $x(t+\Delta t)=x_\infty-(x_\infty-x(t))exp(-\Delta t/\tau)$ Остальные уравнения интегрировались методом Эйлера В целом выбранная схема интегрирования соответствовала первому порядку точности При расчетах использовался автоматически подстраиваемый переменный шаг по времени в диапазоне 1-300 μс

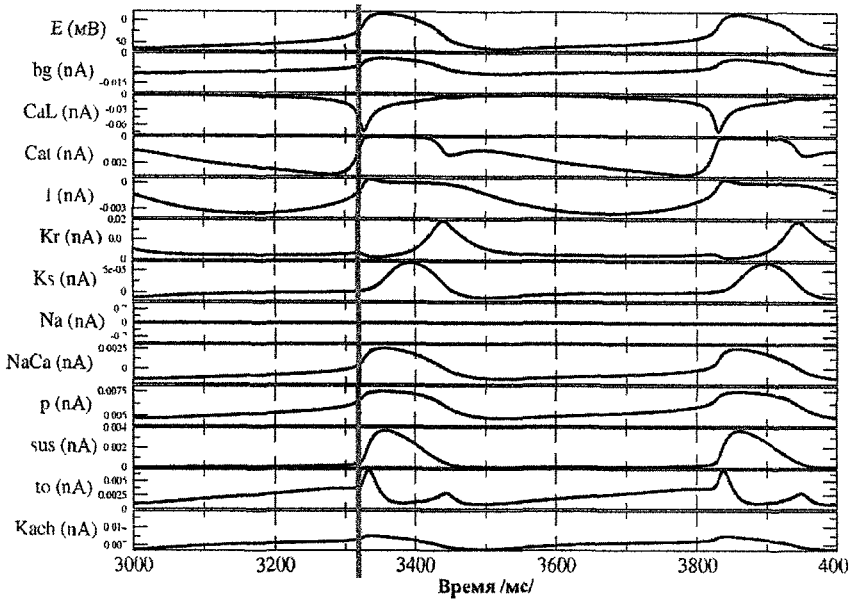

Рис 6 2 Трансмембранный потенциал (E) и токи (I_{bg}, $I_{Ca,L}$, $I_{Ca\,T}$, I_{bg}, $I_{K,r}$, $I_{K,s}$, I_{Na}, I_{NaCa}, I_p, I_{sus}, I_{to}, I_{Kach}) в клетке истинного водителя ритма СУ под действием 0 1 μM АЦХ Вертикальная линия в момент t = 3320 мс обозначает момент максимальной крутизны фронта

Модель успешно использовалась для моделирования электрической активности водителей ритма СУ и позволяет, в частности, регистрировать одновременно электрическую активность основных мембранных токов в кардиоцитах (Рис 6 2) [31] Важным преимуществом разработанной модели по сравнению с другими современными моделями является учет функциональных различий клеток истинных и латентных водителей ритма На Рис 6 3 показаны упорядоченные по силе токи в этих клетках в момент фронта (отмечен жирной вертикальной линией на Рис 6 2)

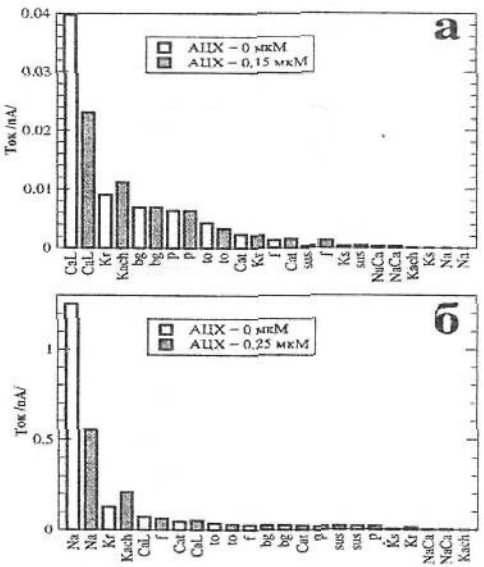

Рис. 6.3 Упорядоченные по силе абсолютные значения токов в момент максимальной крутизны фронта в клетке истинного (a) **и латентного** (b) **водителя ритма. Контроль представлен пустыми столбиками, действие АЦХ – заштрихованными. Обратите внимание: наиболее сильный ток в случае** (a) - $I_{Ca,L}$; **в случае** (b) - I_{Na}. **В последнем случае** $I_{Ca,L}$ **лишь в небольшой степени участвует в формировании фронта.**

Обратите внимание, что существуют и качественные (отсутствие быстрого натриевого тока в истинных водителях ритма) и количественные (масштаб по вертикальной оси, порядок расположения токов на гистограмме Рис. 6.3) различия в функционировании этих типов клеток.

Глава 7. Моделирование электрической активности клеток синоатриального узла.

Исследована электрическая активность водителей ритма в норме, под действием ацетилхолина и при вагусной стимуляции.

Влияние АЦХ на электрическую активность клеток СУ в зависимости от скорости нарастания фронта.

В данном разделе показано, что АЦХ по-разному влияет на спонтанную активность клеток водителей ритма в зависимости от максимальной крутизны нарастания фронта (dV/dt max) их потенциала действия при dV/dt max < 1 15 В/с спонтанная активность прекращалась без замедления исходного ритма, при больших значениях dV/dt max прекращение спонтанной активности происходило на фоне замедления исходного ритма, что связано с различным соотношением кальциевых токов - $I_{Ca,L}$ и $I_{Ca,T}$

На Рис 7 1 представлена зависимости периода спонтанной активности клеток от их крутизны фронта при действии АЦХ max (средняя кривая) и в контроле (нижняя кривая) Видно, что в контроле период практически не зависит от крутизны фронта Это объясняется тем фактом, что формирующий фронт ток $I_{Ca,L}$ достаточно быстро инактивируется и принимает лишь незначительное участие в реполяризации ПД и медленной диастолической деполяризации

Под действием АЦХ период активности при крутизне фронта 1 3 В/с увеличивался почти на 400 % При меньшей крутизне фронта хронотропный эффект менее выражен и уменьшается до нуля при dV/dt < 1 15 В/с (Рис 7 1) Эти данные позволяют сделать заключение о двух различных сценариях действия АЦХ на клетки истинных водителей ритма 1) прекращение спонтанной активности после периода замедления ритма 2) прекращение спонтанной активности без предшествующего замедления ритма [31]

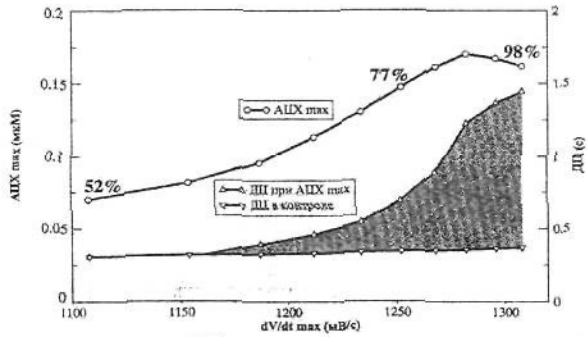

Рис. 7.1 Зависимости концентрации АЦХ, приводящей к потере спонтанной активности (верхняя кривая, 'o'), а также периода возбуждений при действии максимальной концентрации АЦХ (средняя кривая, 'Δ') и периода при отсутствии АЦХ (нижняя кривая, '∇') от крутизны фронта в клетке истинного водителя ритма. Обратите внимание на практическое совпадение периодов (отсутствие хронотропного эффекта) при малой крутизне фронта и их значительное расхождение при увеличении крутизны. Заштрихованная область иллюстрирует диапазон изменения периода; цифры рядом с верхней кривой указывают минимальную, нормальную и максимальную пропорцию $I_{Ca,L}$ в кальциевом токе.

Первый сценарий характерен для клеток с большой крутизной фронта, второй – с малой крутизной. При моделировании активности латентных водителей ритма под действием АЦХ был обнаружен лишь первый сценарий.

Влияния ацетилхолина на внутриклеточный ионный гомеостаз.

В данном разделе исследовано влияние АЦХ на внутриклеточный ионный гомеостаз. Измерено характерное время установления гомеостаза $T_{1/2} = 34$ с для ионов натрия и калия и $T_{1/2} = 1$ с для ионов кальция [33]. Существенная разница значений обусловлена функционированием саркоплазматического ретикулума (СР). Результат кратковременного воздействия АЦХ (в интервале времени 5-15 с была установлена концентрация АЦХ 25 нМ) представлен на Рис. 7.2.

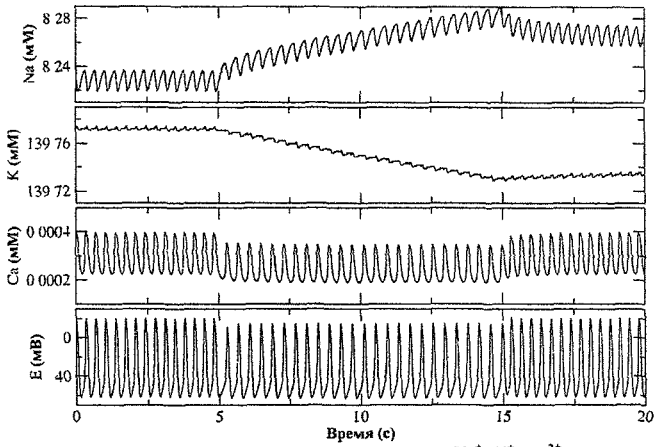

Рис 7 2 Влияние АЦХ на внутриклеточные концентрации ионов Na^+, K^+, Ca^{2+} и на трансмембранный потенциал Е АЦХ=25нМ в интервале 5-15 с и АЦХ=0 в другое время

АЦХ оказывал разнонаправленное действие на концентрацию ионов внутри клетки наблюдалось медленное повышение концентрации Na^+, столь же медленное понижение K^+ и быстрая адаптация Ca^{2+} к новым условиям

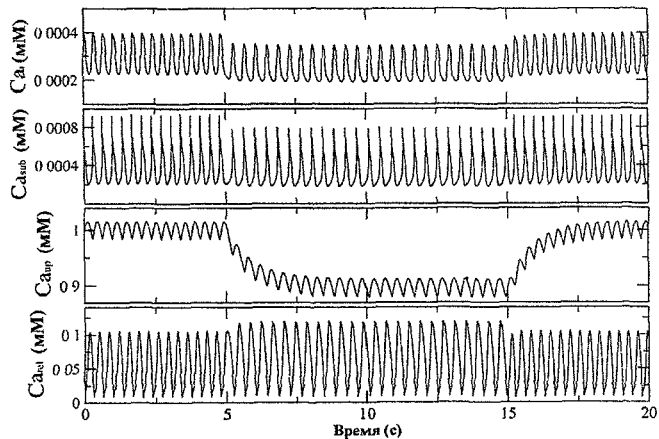

Рис 7 3 Влияние АЦХ на концентрацию ионов Ca^{2+} в саркоплазме (Ca_i), диадическом пространстве (Ca_{sub}), в NSR и JSR отделах СР (Ca_{up}, Ca_{rel}) АЦХ=25нМ в интервале 5-15 с и АЦХ=0 в другое время

Видно, что натрий и калий, в отличие от кальция, не достигают равновесных значений за исследуемый промежуток времени Динамика ионов кальция в

саркоплазме и в СР представлена на Рис. 7.3. Благодаря специальной системе регуляции СР, концентрация ионов кальция быстро подстраивается к новым стационарным значениям, обусловленным действием АЦХ. Интересно отметить, что АЦХ приводит к неоднородным изменениям концентрации ионов Ca^{2+} в пределах СР: в NSR отделе СР наблюдается небольшое снижение Ca_{up} под действием АЦХ, в то же время в терминальных цистернах JSR концентрация Ca_{rel} немного выше контроля (рис. 3). Такая динамика объясняется сложной нелинейной работой СР. Поскольку процесс установления равновесия для ионов натрия и калия очень медленный, требуются более длительные измерения.

На Рис. 7.4 представлены результаты моделирования воздействия АЦХ (25 нМ), который был «введен» в систему в интервале 5-400 с. Видно, что характерное время установления гомеостаза $T_{1/2}$=34 с для ионов Na^+ и K^+ и около 1 с для ионов

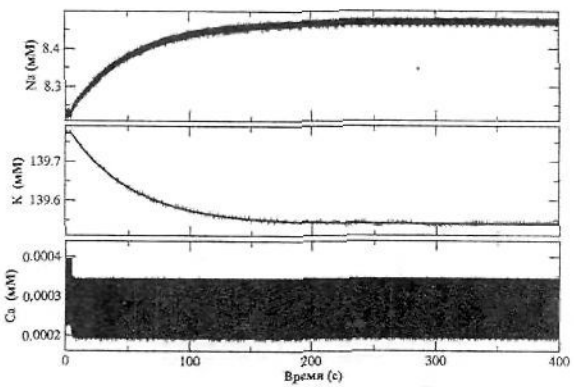

Рис. 7.4 Установление внутриклеточного гомеостаза при действии АЦХ. АЦХ=25нМ в интервале 5-400 с и АЦХ=0 в другое время.

Ca^{2+}. Большое характерное время установления равновесия для ионов Na^+ и K^+ подразумевает, что окончательное установление основных электрофизиологических характеристик, таких как амплитуда, период колебаний и др. происходит за время десятков секунд.

Изменения концентрации Na^+ и K^+ под действием 25 нМ АЦХ сравнительно невелики (Рис 7 2) и в процентном отношении и с точки зрения их влияния на равновесные потенциалы Нернста для этих ионов Однако, столь небольшие изменения могут приводить к существенным качественным эффектам, например к возникновению преавтоматической паузы, описанной далее

Преавтоматическая пауза

Преавтоматическая пауза, необходимая для восстановления автоматизма в водителях ритма, играет важную роль в работе сердца В данном разделе исследовано влияние ацетилхолина (АЦХ) и роль внутриклеточного ионного гомеостаза на возникновение преавтоматической паузы в клетках истинных водителей ритма

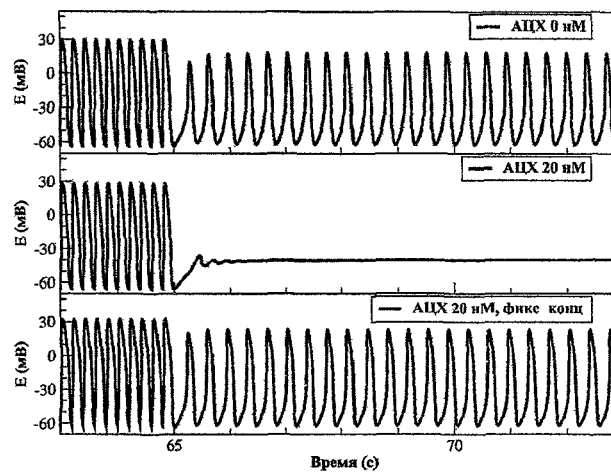

Рис 7 5 Преавтоматическая пауза в отсутствии АЦХ, при АЦХ=20 нМ, и при фиксированных внутриклеточных концентрациях ионов Na^+, K^+, Ca^{2+} Видно, что длительная пауза развивается лишь в присутствии АЦХ и при изменении концентрации внутриклеточных ионов

Моделирование показало, что пауза при отсутствии АЦХ составляет лишь 0 4 с, а в присутствии АЦХ может длиться десятки секунд [34] Возникновение и выход из паузы обусловлен медленными изменениями внутриклеточных

концентраций ионов Na^+, K^+ и Ca^{2+}. При отсутствии АЦХ или в модельных условиях при фиксированных внутриклеточных концентрациях Na^+, K^+ и Ca^{2+}, длительность паузы составляла примерно 120% периода нормального ритма. На Рис. 7.5 при АЦХ=20 нМ видно развитие такой паузы. Длительные измерения потенциала и внутриклеточных концентраций Na^+, K^+ и Ca^{2+} (Рис. 7.6) показывают, что во время электростимуляции концентрация ионов Na^+ медленно растет, концентрация ионов K^+ медленно падает, а внутриклеточные колебания Ca^{2+} быстро

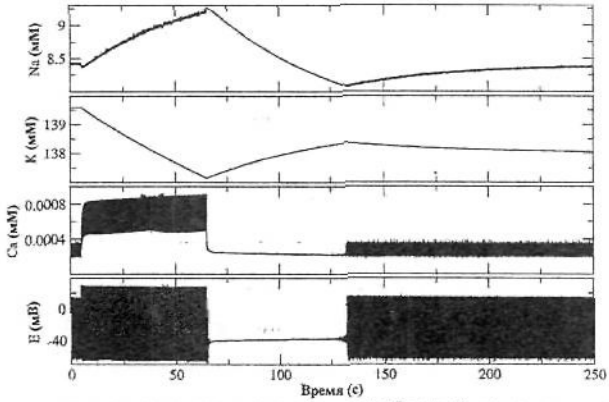

Рис. 7.6 Внутриклеточные концентрации ионов и трансмембранный потенциал во время развития преавтоматической паузы и после восстановления автоматии.

подстраиваются к новым стационарным значениям и практически не изменяются до прекращения стимуляции (Рис. 7.6, t=5-65 с). После прекращения стимуляции направление изменений концентраций ионов Na^+ и K^+ меняется на противоположное, а колебания трансмембранного потенциал и внутриклеточного кальция не наблюдаются (t=65-132 с).

Моделирование вагусной стимуляции. Зависимость отклика от фазы приложения стимула.

Проведено моделирование активности клетки синоатриального узла и влияние на него электрической стимуляции и стимуляции блуждающего нерва.

Получены как положительный, так и отрицательный хронотропные эффекты Характер реакции клетки зависел от фазы стимуляции. Стимуляция в раннюю фазу активности вызывала укорочение цикла, тогда как стимуляция в позднюю фазу приводила к удлинению цикла [37]

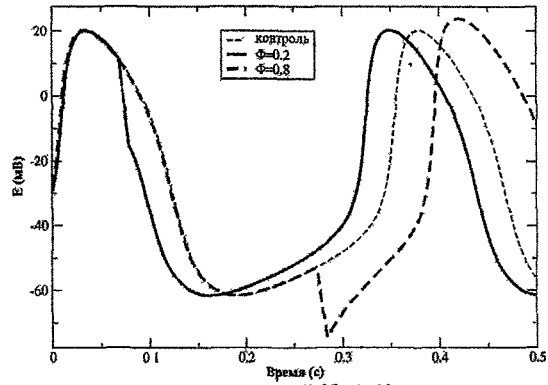

Рис. 7 7 Воздействие гиперполяризирующего импульса (0 05 нА, 10 мс) на клетку истинного водителя ритма СУ В зависимости от фазы стимуляции наблюдается как укорочению цикла (Ф=0.2, сплошная линия), так и удлинение цикла (Ф=0 8, пунктирная линия)

На Рис 7 7 представлены результаты приложения короткого гиперполяризирующего электрического импульса в различные фазы цикла Видно, что при $\Phi = 0\,2$, электрический импульс укорачивает потенциал действия и длительность цикла Такая стимуляция приводит к положительному хронотропному эффекту При $\Phi = 0\,8$ наблюдается обратный эффект

Моделирование вагусной стимуляции выполнялось в два этапа На первом этапе моделировалось выделение АЦХ нервными окончаниями, его диффузия в межклеточной среде, взаимодействие с холинэстеразой, и, наконец, взаимодействие с мускариновыми рецепторами водителя ритма (см схему на Рис 7 8) На втором этапе моделировался отклик мускаринового калиевого, кальциевых и активируемого при гиперполяризации токов в ответ на действие АЦХ

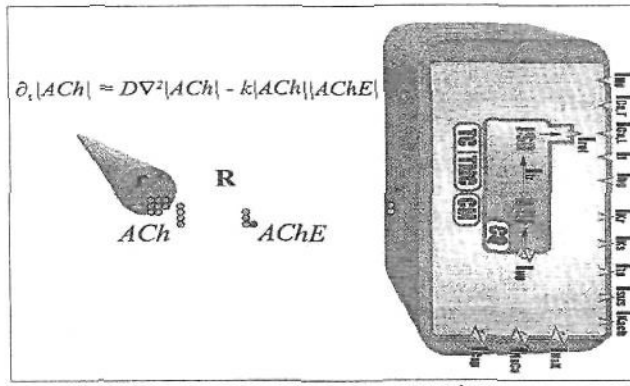

Рис. 7.8 Схема воздействия ацетилхолина, выделяемого постганглионарными парасимпатическими терминалями при вагусной стимуляции, на водители ритма СУ. Слева изображено нервное окончание радиуса *r*, удаленное на расстояние *R* от водителя ритма; выделение, диффузия и взаимодействие молекул ацетилхолина (ACh) с холинэстеразой (AChE). Для вычисления концентрации АЦХ в примембранной области водителя ритма (изображено справа) использовалось дифференциальное уравнение типа «реакция- диффузия» (слева вверху).

Влияние одиночного раздражения вагусного нерва на форму ПД проиллюстрировано на Рис. 7.9. Как и при воздействии гиперполяризирующего импульса тока (Рис. 7.7) наблюдается укорочение цикла при нанесении раздражения в раннюю фазу (Рис. 7.9, черная линия) и удлинение цикла при раздражении в поздние фазы (пунктирная линия). Иными словами, вагусная стимуляция может вызывать как положительный, так и отрицательный хронотропный эффекты в зависимости от фазы приложения.

В этом разделе также описаны результаты моделирования одиночной и периодической стимуляции в различные фазы цикла, построены кривые фазовой чувствительности, обнаружены границы синхронизации и явление десинхронизации колебаний при определенных сдвигах фазы.

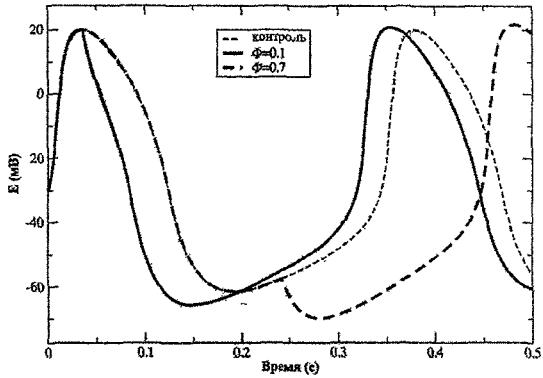

Рис 7 9 Результат одиночного раздражения вагусного нерва в зависимости от фазы истинного водителя ритма Наблюдается как удлинение цикла (Ф=0 7, пунктирная линия), отрицательный хронотропный эффект, так и укорочение цикла (Ф=0 1, сплошная линия), положительный хронотропный эффект

Влияние флуктуаций потенциала на активность клеток синусового узла

Показано, что эффект флуктуаций трансмембранного потенциала возрастает с увеличением концентрации АЦХ и наиболее заметен на границе потери спонтанной активности и после потери активности При приложении и отмывании АЦХ обнаружен эффект гистерезиса [38]

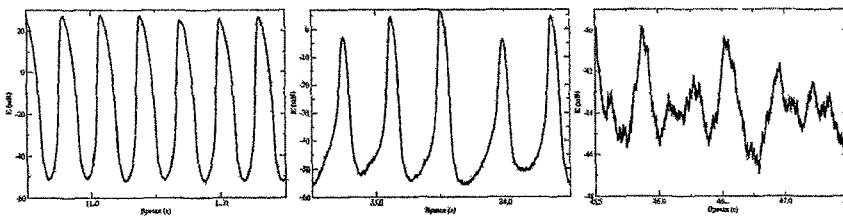

Рис 7 10 Форма ПД при наличии флуктуаций трансмембранного потенциала при концентрации АЦХ (слева направо) 0, 140, 220 нМ Обратите внимание, что при повышении концентрации АЦХ увеличивается чувствительность клетки к флуктуациям потенциала, а колебания становятся апериодическими

На Рис 7 10 показаны флуктуации трансмембранного потенциала при различных концентрациях АЦХ В нормальных условиях, без АЦХ, флуктуации едва заметны и практически не влияют ни на форму ПД, ни на период При увеличении концентрации АЦХ, влияние флуктуаций становится явным Форма

ПД меняется от цикла к циклу, а колебания становятся апериодическими, т е возникает наведенная флуктуациями «ошибка» при измерении периода колебаний При потере спонтанной активности из-за большой дозы АЦХ, подпороговые колебания носят случайный характер (Рис 7 10, справа) Следует обратить внимание, что даже при подпороговых колебаниях, их амплитуда (2 мВ) на два порядка превышает амплитуду вызывающих их флуктуаций потенциала (15 мкВ). Таким образом, стохастические подпороговые колебания на Рис 7 10 - не график флуктуаций, а реакция водителя ритма, как нелинейной системы, на приложенные низкоамплитудные флуктуации трансмембранного потенциала

Заключение

Результаты, изложенные в диссертационной работе, можно разделить на две части В первой части представлены результаты экспериментальных и теоретических исследований процессов генерации и распространения возбуждения в автоволновых средах Эти результаты получены, в основном, с применением концептуальных математических моделей, что делает возможным их применение как к процессам в миокарде, так и к широкому классу биологических и физико-химических систем Целью этой части было показать общность и проиллюстрировать возможность применения простых модельных сред, таких как уравнения ФитцХью-Нагумо и реакция Белоусова-Жаботинского, для моделирования электрической активности в миокарде

Во второй части изложены результаты, полученные при применении детальных моделей кардиоцитов Особенностью детальных моделей является их применимость лишь к узкому классу объектов, так, например, при моделировании клеток синоатриального узла в модели учитывались функциональные различия клеток истинных и латентных водителей ритма, т е клеток, расстояние между которыми в синусовом узле не превышает одного миллиметра Столь высокая специализация накладывает повышенные требования к моделям, однако, точность вычислений, как правило, находится в

пределах экспериментальной ошибки, что существенно повышает значимость полученных результатов

Следует отметить, что создание и использование детальных моделей кардиоцитов является новым современным направлением в электрофизиологии Такие модели позволяют рассчитать одновременно десятки мембранных токов, трансмуральное проведение, что просто невозможно сделать экспериментально. Дальнейшее развитие детальных моделей, расширение их возможностей может способствовать становлению новой области знаний – математической физиологии

Основные результаты и выводы.

1 Создана двухкомпонентная модель миокарда, адекватно воспроизводящая форму потенциала действия и свойство реституции миокарда

2 Показано, что на границе неоднородности, имитирующей инфарктную зону, образуется трехмерное реентри типа "вихревое кольцо" с ограниченным временем жизни

3 Экспериментально и теоретически исследовано взаимодействие и определены траектории взаимодействующих вихрей на больших расстояниях и в случае квадрупольного реентри

4 Экспериментально и теоретически показано, что на границе уязвимой зоны единичное раздражение вызывает несколько откликов, предсказаны и экспериментально обнаружены затухающие волны во время переходного процесса

5 Создана детальная математическая модель клеток синоатриального узла кролика, включающая. подробное описание кинетик основных мембранных токов, функциональные различия клеток истинных и латентных водителей ритма, изменения в клетках при воздействии АЦХ, изменения внутриклеточных концентраций ионов натрия, калия и кальция, функцию саркоплазматического ретикулума

6 При моделировании обнаружен и исследован ранее неизвестный режим прекращения спонтанной активности без предварительного замедления ритма и немонотонная зависимость порога возбуждения от концентрации АЦХ

7 Показано, что преавтоматическая пауза в синоатриальном узле при отсутствии АЦХ составляет лишь 0.4 с, а в присутствии АЦХ может длиться десятки секунд Выявлен механизм формирования паузы, основанный на сдвиге ионного гомеостаза под действием АЦХ и высокочастотной стимуляции

8 Показано, что флуктуации мембранного потенциала возрастают с увеличением концентрации АЦХ и наиболее заметны на границе потери спонтанной активности

Список публикаций по теме диссертации в рецензируемых журналах.

1 Panfilov, A V , Aliev, R R. and Mushinsky, A V *An integral invariant for scroll rings in a reaction-diffusion system* Physica D36, 181-188 (1989)

2 Pertsov, A M , Aliev, R. R and Krinsky, V I *Three-dimensional twisted vortices in an excitable chemical media* Nature **345**, 419-421 (1990)

3 Aliev, R R. and Agladze, K I *Critical conditions of chemical wave propagation in gel layers with an immobilized catalyst* Physica **D50**, 65-70 (1991)

4 Perez-Munuzuri, V , Aliev, R , Vasiev, B , Perez-Vilar, V and Krinsky, V I *Super-spiral structures in an excitable medium* Nature **353**, 740-742 (1991)

5 Aliev, R R and Rovinsky, A B , *Spiral waves in the homogeneous and inhomogeneous Belousov-Zhabotinsky reaction* J Phys Chem **96**, 732-736 (1992)

6 Perez-Munuzuri, V , Aliev, R , Vasiev, B and Krinsky, V I *Electric current control of spiral waves dynamics* Physica **D56**, 229-234 (1992)

7 Mornev O A , Panfilov, A V. and Aliev, R R *FitzHugh-Nagumo equations are a gradient system* Biofizika (Rus), **37**(1), 123-125 (1992)

8 Aliev, R R. *Oscillation Phase Dynamics in the Belousov- Zhabotinsky reaction Implementation to Image Processing* J Phys Chem **98**(15), 3999-4002 (1994)

9 Aliev, R R and Biktashev, V N *Dynamics of the Oscillation Phase Distribution in the BZ Reaction* J Phys Chem **98**(38), 9676 - 9681 (1994)

10 Aliev, R R *Heart Tissue Simulations by Means of Chemical Excitable Media* Chaos, Solitons and Fractals **5**(3,4), 567-574 (1995)

11 Aliev, R R. and Vasiev, B N *Phase Breaks and Chaos in a Chain of Diffusively Coupled Oscillators* Chaos, Solitons and Fractals **5**(3,4), 439-445 (1995)

12 Aliev, R R. and Panfilov, A V *Multiple responses at the boundaries of the vulnerable window in the Belousov-Zhabotinsky reaction* Phys Rev E **52**(3), 2287-2293 (1995)

13 Mornev, O A and Aliev, R. R. *Local variational principle of minimum dissipation in the dynamics of reaction-diffusion systems* Russ J Phys Chem. **69**(8), 1325-1328 (1995)

14 Aliev, R R *Phase-rotors in an active medium* Phys of Alive, **4**(1), 27-31 (1996)

15 Aliev, R R and Panfilov, A V *A simple two-variable model of cardiac excitation* Chaos, Solitons and Fractals, **7**(3) 293-301 (1996)

16 Aliev, R R and Panfilov, A V *Modeling of Heart Excitation Patterns caused by a Local Inhomogeneity* J Theor Biol , **181**(1), 33-40 (1996)

17 Aliev, R R , Amemiya, T and Yamaguchi, T *Bifurcation of Vortices in the Light-Sensitive Oscillatory BZ Medium* Chem. Phys Lett , **257**(5,6), 552-556 (1996)

18 Mornev, O A , Aslanidi, O V , Aliev, R. R and Chailakhian, L M *Soliton-like regime in FitzHugh-Nagumo equations. reflection of colliding pulses of excitation* Proc. Russ Acad Sci , **347**(1), 123-125 (1996)

19 Tsyganov, I M , Aliev, R R. and Ivanitsky, G R *Dissipative pulsars in excitable media* Proc Russ Acad Sci **352**(5), 699-703 (1997)

20 Agladze, K I , Aliev, R. R., Yamaguchi, T and Yoshikawa, K *Chemical Diode* J Phys Chem **100**(33), 13895-13897 (1996)

21 Aliev, R R , Davydov, V A , Ohmori, T , Nakaiwa, M and Yamaguchi, T *Change of the shape of a chemical vortex due to a local disturbance* J Phys Chem **101**, 1313-1316 (1997)

22 Aliev, R R , Davydov, V A , Kusumi, T and Yamaguchi, T *Long Range Interaction of Vortices in a Chemical Active Medium* Netsu Sokutei **24**(4), 194-198 (1997)

23 Aliev, R R , Yamaguchi, T and Kuramoto, Y *On the Phase Dynamics in the BZ Reaction* J Phys Chem A, **101** (42), 7691-7694 (1997)

24 Agladze, K , Magome, N , Aliev, R , Yamaguchi, T , Yoshikawa, K *Finding the optimal path with the aid of chemical wave* Physica **D106** (3-4) 247-254 (1997)

25 Kusumi, T , Yamaguchi, T , Aliev, R R , Amemiya, T , Ohmori, T , Hashimoto, H and Yoshikawa, K *Numerical study on time delay for chemical wave transmission via an inactive gap* Chem Phys Lett , **271**(4-6), 355-360 (1997)

26 Yamaguchi, T , Kusumi, T , Aliev, R. R , Amemiya, T , Ohmori, T , Nakaiwa, M , Urabe, K , Kinugasa, S , Hashimoto, H and Yoshikawa, K *Unidirectionality of Chemical Diode* ACH - Models in Chemistry, **135** (3), 401-408 (1998)

27 Aliev, R , Richards, W , Wikswo, J *A Simple Nonlinear Model of Electrical Activity in the Intestine* J Theor Biol , **204**, 21-28 (2000)

28 Bray, M , Shien-Fong Lin, Aliev, R., Roth, B , Wikswo, J , *Experimental and Theoretical Analysis of Phase Singularity Dynamics in Cardiac Tissue* J Cardiovasc Electrophysiology, **12**(6), 716-722 (2001).

29 Русаков А В , Алиев Р Р , Панфилов А В , Медвинский А Б Неустойчивость трехмерного свитка в простой модели гетерогенной возбудимой среды Биофизика 2002 Т 47 В 1 С 111-115

30 V Y Sidorov, R R Aliev, M C Woods, F Baudenbacher, P Baudenbacher, and J P Wikswo *Spatiotemporal Dynamics of Damped Propagation in Excitable Cardiac Tissue* Phys Rev Lett , **91**(20), 208104-4 (2003)

31 Алиев Р Р , Федоров В В , Розенштраух Л В *Исследование влияния ацетилхолина на ионные токи в одиночных клетках истинных и латентных водителей ритма синусового узла кролика методом компьютерного моделирования* ДАН 397(5), стр 697-700 (2004)

32 Алиев Р Р , Федоров В В , Розенштраух Л В *Исследование влияния ацетилхолина на возбудимость клеток истинных водителей ритма синусового узла кролика методом компьютерного моделирования* ДАН **402(4)**, 548-550 (2005)

33 Алиев Р Р , Чайлахян Л М *Исследование влияния ацетилхолина на внутриклеточный гомеостаз истинных водителей ритма синусового узла кролика методом компьютерного моделирования* ДАН **402(5)**, 689-692 (2005)

34 Алиев Р Р , Чайлахян Л М *Исследование преавтоматической паузы под действием ацетилхолина в клетках истинных водителей ритма синусового узла кролика методом компьютерного моделирования* ДАН **402(6)**, 828-830 (2005)

35 Л В Розенштраух, В В Федоров, Р Р Алиев, А В Глухов, Т В Михеева, А В Резник, Ефимов И Р *Изучение характера активации изолированного сердца гибернирующего суслика undulatus Первый опыт оптического картирования сердца в России* Кардиология **4**, 4-10 (2005)

36 VV Fedorov, Li Li, A Glukhov, I Shishkina, RR Aliev, T Mikheeva, VP Nikolski, LV Rosenshtraukh, IR Efimov. *Hibernator Citellus undulatus maintains safe cardiac conduction and is protected against tachyarrhythmias during extreme hypothermia Possible role of Cx43 and Cx45 up-regulation* Heart Rhythm **2**, 966-975 (2005)

37 Р Р Алиев, Л В Розенштраух *Теоретический анализ модальности реакций водителя ритма синусового узла в зависимости от временных характеристик действия на них ацетилхолина* Росс.Физиол Ж **92(9)**, 1069-1077 (2006)

38 Р Р Алиев *Влияние флуктуаций потенциала на активность клеток синусового узла* Биофизика **51(6)**, 1087-1091 (2006)

39 Л В Розенштраух, Р Р Алиев, Г Г Белошапко, А В Юшманова *Экспериментальный и теоретический анализ роли локальной невозбудимости холинергической природы в возникновении мерцания и трепетания предсердий* Кардиология, **4**, 4-17 (2007).

Подписано в печать 28 08 2007 г
Исполнено 29 08 2007 г.
Печать трафаретная

Заказ № 646
Тираж 100экз

Типография «11-й ФОРМАТ»
ИНН 7726330900
115230, Москва, Варшавское ш , 36
(495) 975-78-56
www autoreferat.ru