

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

КУРСАНОВ АЛЕКСАНДР ГЕННАДЬЕВИЧ

**МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭЛЕКТРОМЕХАНИЧЕСКОГО
СОПРЯЖЕНИЯ В МИОКАРДЕ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ:
ОЦЕНКА РОЛИ МЕХАНО-ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ И
МЕЖКЛЕТОЧНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

Специальность 03.01.02 — «Биофизика»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Москва — 2018

Работа выполнена в лаборатории математической физиологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии УрО РАН» (ИИФ УрО РАН) и в научной лаборатории «Математическое моделирование в физиологии и медицине с использованием суперкомпьютерных технологий» ФГАОУВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» (УрФУ).

Научный руководитель: **Соловьёва Ольга Эдуардовна**
доктор физико-математических наук, доцент

Официальные оппоненты: **Рууге Энно Куставич**
доктор физико-математических наук, профессор,
главный научный сотрудник ФГБУ «Российский
кардиологический научно-производственный
комплекс» Минздрава России

Осипов Григорий Владимирович
доктор физико-математических наук, доцент,
заведующий кафедрой теории управления и динамики
систем Института информационных технологий,
математики и механики ННГУ

Сёмин Фёдор Александрович
кандидат физико-математических наук, младший
научный сотрудник Научно-исследовательского
института механики МГУ имени М.В. Ломоносова

Защита диссертации состоится 17 мая 2018 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета МГУ.01.04 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991 Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2, Физический факультет МГУ, ЦФА.

E-mail: info@physics.msu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова и на сайте ИАС «ИСТИНА»:

https://istina.msu.ru/dissertation_councils/councils/28357490/

Автореферат разослан «___» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета МГУ.01.04,
кандидат технических наук

Сидорова А.Э.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. В настоящее время достаточно хорошо известно о влиянии сокращения сердечной мышцы на её электрическую активность, что называют сердечной механо-электрической обратной связью (см. обзор [1]). Механо-электрическая обратная связь является особым, малоизученным контуром регуляции функции сердечной мышцы. Исследование её роли, в том числе в рамках теоретических моделей, является актуальной задачей современной биофизики. Эффекты влияния сердечной механики на процессы возбуждения в миокарде выявлены в изолированных клетках, многоклеточных препаратах и в целом органе (см. обзор [2]). В ряде работ показано, что механическая неоднородность или механическая диссинхрония желудочков сердца сопровождается электрическим ремоделированием и увеличением электрической неоднородности миокарда [2, 3]. Особую роль механо-электрическим обратным связям придают при анализе возникновения и развития сердечных аритмий (см. обзоры [4, 5]). Предполагается, что механо-электрическая связь в контуре электромеханического сопряжения в кардиомиоцитах лежит в основе макроскопических проявлений влияния механики на электрическую функцию миокарда [1]. Однако технические ограничения экспериментов не позволяют наблюдать за многими динамическими процессами, обуславливающими электромеханическое сопряжение в миокарде. Поэтому наряду с экспериментальными методами для выяснения механизмов сердечной механо-электрической обратной связи используют также математические модели от клеточного до органного уровня (см. обзор [6]).

В подавляющем большинстве работ, посвященным изучению феномена сердечной механо-электрической связи, основное внимание уделяется мембранным механизмам, в частности, активности механочувствительных каналов в кардиомиоцитах [7–9]. В то же время, центральным звеном электромеханического сопряжения в клетках миокарда является кинетика внутриклеточного кальция. Влияние механических условий сокращения миокарда и механических процессов в клетках на кинетику внутриклеточного кальция (механо-кальциевая обратная связь) является одним из ключевых механизмов регуляции сократительной функции миокарда [10]. Однако роль механо-кальциевой обратной связи в механо-электрическом сопряжении в миокардиальной ткани изучена недостаточно и требует дальнейших исследований. Цикл работ, посвящённых изучению этой проблемы, был выполнен в ИИФ УрО РАН под руководством В.С. Мархасина (см. обзоры [11, 12]). Впервые был оценен вклад механо-кальциевой обратной связи в формировании электрической и механической неоднородности миокарда и изучено влияние неоднородности миокардиальной системы на её функцию. В частности, для этого были разработаны теоретические и экспериментальные модели неоднородного миокарда, позволяющие изучать влияние взаимодействия неоднородных сегментов миокарда на функцию системы в целом [11, 12]. Однако эти модели были упрощенными, дискретными и не позволили в полной мере оценить эффекты непрерывного электрического и механического взаимодействия между клетками в ткани.

Данное исследование является развитием предшествующих работ, проводимых в ИИФ УрО РАН, и посвящено разработке усовершенствованной модели электрической и механической функции сердечной ткани как непрерывной одномерной активной среды. Экспериментальные данные [13], полученные на целом сердце, позволяют предположить, что миокардиальная ткань в левом желудочке сердца состоит из мышечных волокон, имеющих сложную спиральную конфигурацию и пролегающих в стенке желудочка от верхушки к основанию и через толщу стенки миокарда от субэндокарда до субэпикарда [14]. Предполагается, что кардиомиоциты в волокне соединены друг с другом преимущественно последовательно. Такая организация ткани формирует анизотропию среды, обеспечивая основные направления распространения электрического и механического сигналов в миокардиальной ткани [14]. В частности, известно, что скорость проведения электрического возбуждения вдоль волокон в 3-4 раза выше, чем поперек волокон [15], а активное напряжение, генерируемое миокардом, можно считать одноосным, направленным только вдоль мышечного волокна. Кроме этого, распространение механического сигнала в ткани происходит практически мгновенно (со скоростью звука) по сравнению с электрическим проведением (0,3-0,8 м/с), что обуславливает асинхронизм возбуждения, активации и сокращения кардиомиоцитов в ткани. Эти данные позволяют рассматривать одномерную модель мышечного волокна в качестве наиболее простой, но вместе с тем адекватной модели для изучения эффектов механического взаимодействия между клетками в ткани в норме и при патологии.

Цель диссертационной работы: в рамках детальной биофизической модели миокардиальной ткани оценить влияние электрического и механического взаимодействия кардиомиоцитов на сократительную функцию миокарда и найти условия возникновения аритмии при локальных нарушениях клеточной функции.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Разработать одномерную биофизическую модель сердечной мышцы, адекватно воспроизводящую её электрическую и механическую функцию при различных режимах сокращения.
2. Выяснить в рамках модели вклад различных контуров механо-электрического сопряжения в кардиомиоцитах и между клетками в сократительную функцию миокарда.
3. Исследовать роль механо-электрического сопряжения в миокарде в возникновении эктопической активности в миокарде и развитии аритмий при локальной перегрузке кардиомиоцитов кальцием.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Разработанная одномерная биофизическая модель сердечной мышцы адекватно описывает широкий круг экспериментальных эффектов электромеханического сопряжения и механо-электрической обратной связи в миокарде и предсказывает механизмы, лежащие в основе наблюдаемых явлений.

2. Механическое взаимодействие кардиомиоцитов, обусловленное проведением электрического возбуждения в миокардиальной ткани, приводит к возникновению значимого градиента электромеханических свойств кардиомиоцитов. В основе формирования клеточной функциональной неоднородности в миокарде лежат механизмы механо-кальциевой обратной связи.

3. Снижение скорости проведения, увеличение протяженности волокна и действующей механической нагрузки приводят к увеличению неоднородности электромеханических свойств кардиомиоцитов в ткани, создавая субстрат для возможных нарушений функции миокарда.

4. Механическое взаимодействие кардиомиоцитов в ткани с локальной перегрузкой кардиомиоцитов кальцием может приводить к возникновению эктопической активности и нарушениям сердечного ритма.

Научная новизна:

1. Разработана одномерная биофизическая модель сердечной мышцы, описывающая непрерывное электрическое и механическое взаимодействие кардиомиоцитов вследствие их последовательной активации в ткани и учитывающая прямые и обратные связи в электромеханическом сопряжении в миокарде на клеточном и тканевом уровне.

2. В рамках разработанной одномерной однородной модели миокардиального волокна выявлены эффекты влияния электрического и механического взаимодействия между кардиомиоцитами на функцию миокарда. Обнаружено противоположное влияние электрического и механического взаимодействия между кардиомиоцитами в ткани на морфологию и длительность потенциала действия, кальциевый переход, а также амплитуду и временные характеристики сокращения в клетках волокна. Установлены механизмы, лежащие в основе этих явлений.

3. Оценено влияние скорости проведения возбуждения, геометрических факторов и механической нагрузки на степень неоднородности электромеханических свойств кардиомиоцитов в ткани.

4. Найдено, что механическое взаимодействие кардиомиоцитов может приводить к возникновению эктопической активности, развитию аритмии и нарушений сократительной функции неоднородного миокарда с локальной перегрузкой кардиомиоцитов кальцием. Выявлены механизмы описанных патологических проявлений взаимодействия кардиомиоцитов в ткани.

Научная и практическая значимость. Построенная одномерная биофизическая модель сердечной мышцы верифицирована по отношению к широкому кругу экспериментальных данных и может быть использована для оценки влияния различных факторов на функцию миокарда. Модель может быть использована для исследования электромеханического поведения неоднородной сердечной ткани с учетом апио-базальной и трансмуральной неоднородности кардиомиоцитов.

Важным для патофизиологии приложением работы является анализ условий возникновения и развития аритмии и острой сердечной недостаточности при наличии

локальной неоднородности миокарда, вызванной патологическими изменениями функции клеток. Результаты, полученные в рамках исследования механизмов возникновения аритмий при снижении функции $\text{Na}^+\text{-K}^+$ насоса, как одного из возможных проявлений ишемии или действия терапии, могут быть в перспективе использованы для оценки степени риска возникновения аритмий и эффективности терапии для пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Разработан и зарегистрирован пакет программ для реализации построенной модели [10], который можно использовать для исследований в данной области. Основные результаты работы и выводы, могут быть использованы в учебном процессе.

Личный вклад. Автор лично проводил анализ литературных данных, участвовал в постановке задач исследования, разработал уравнения электродиффузии с учетом динамической деформации ткани и механической связи между кардиомиоцитами в ткани, предложил численные методы расчета уравнений модели и разработал программный комплекс, реализующий данную модель. Автор лично провел все численные эксперименты, получил и обработал результаты, сформулировал основные выводы. Участвовал в подготовке и редактировании материалов для публикаций и докладов на научных конференциях.

Апробация работы. Основные результаты и положения диссертации представлены и обсуждены на 22-х международных и российских конференциях. Материалы опубликованы в 14 тезисах конференций [11-24].

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 статей, из них 8 в рецензируемых изданиях, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, RSCI [1-8].

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, выводов, списка литературы и приложения. Объем диссертации составляет 144 страницы, включая 31 рисунок и 11 таблиц. Список литературы содержит 153 наименования.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обосновывается актуальность исследования, формулируется цель, ставятся задачи работы, отмечается научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

Первая глава посвящена аналитическому обзору литературы. Рассмотрены имеющиеся теоретические, экспериментальные и клинико-физиологические данные об эффектах сердечной механо-электрической обратной связи на уровне клетки, ткани, целого органа. В качестве основных механизмов, обеспечивающих передачу механического воздействия на электрическую функцию клетки, рассматриваются: 1) механозависимость кинетики внутриклеточного кальция и 2) активность мембранных механочувствительных каналов. Приводится обзор имеющихся экспериментальных и теоретических данных о том, как механизмы механо-электрической обратной связи проявляются в формировании неоднородности миокарда. Приведены литературные

данные, показывающие, что характер и степень выраженности неоднородности миокарда существенно изменяются при патологии. Кратко охарактеризованы существующие математические модели, описывающие внутриклеточные явления в кардиомиоцитах и ткани миокарда.

В обзоре уделено внимание нерешенным к настоящему моменту вопросам о роли механо-электрического сопряжения в регуляции функции сердечной мышцы. Эти вопросы обусловили постановки задач диссертационного исследования.

Во второй главе в разделе 2.1 представлена разработанная одномерная биофизическая модель миокардиальной ткани (волокна сердечной мышцы) (см. [1] в списке публикаций автора). Модель описана как электрически и механически активная одномерная сплошная среда, точками которой являются последовательно соединенные кардиомиоциты (рис. 1).

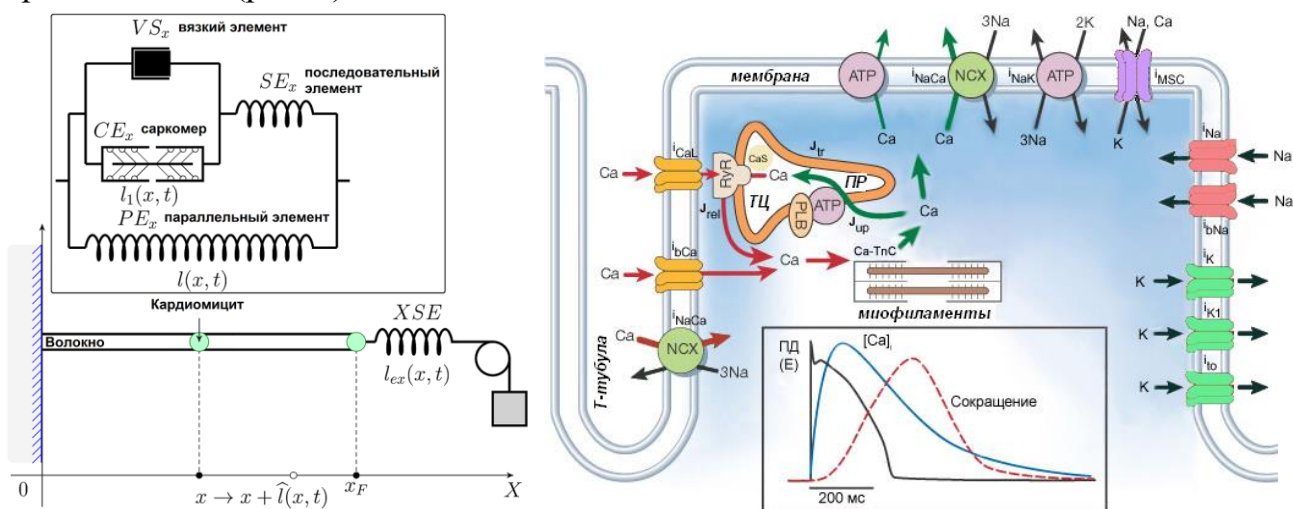


Рис. 1. Схема модели волокна сердечной мышцы. Слева: реологическая схема. В клетке x активный сократительный элемент CE_x связан с пассивно-упругими элементами PE_x , SE_x , VS_x . EX – внешний упругий элемент, введенный для имитации поврежденного (неактивного) конца волокна. $l(x,t)$, $l_1(x,t)$, $l_{ex}(t)$ – отклонения длин PE_x , CE_x , EX от длин провиса. Справа: схема электромеханического сопряжения в кардиомиоците (адаптирована из [16]). Показаны основные ионные механизмы генерации ПД; кальциевые потоки, обуславливающие изменение концентрации внутриклеточного кальция $[Ca^{2+}]_i$; сократительные белки, генерирующие активную силу (укорочение-растяжение) клетки.

В одномерной модели ткани пространственная координата $x \in [0, x_F]$ определяет положение точки–кардиомиоцита в механически ненагруженном состоянии волокна, x_F задает длину провиса волокна (рис. 1). Левая граница волокна зафиксирована, правая граница может смещаться вследствие начального растяжения волокна и/или динамического изменения длины волокна в результате его активного сокращения. При этом координата материальной точки x волокна является её идентификатором в деформированном волокне независимо от её смещений.

Сокращение (генерация напряжения/укорочения) миокарда активируется в результате распространения волны электрического возбуждения – изменения во времени и пространстве трансмембранного потенциала $V(x,t)$ в ткани за счет ионных механизмов генерации ПД в клетках и передачи стимулирующего сигнала от клетки к клетке. Локальные деформации $l(x,t)$, т.е. относительное изменение длин кардиомиоцитов в волокне, определяются активными механическими процессами в клетках и их пассивно-упругими свойствами (рис. 1). Смещение $\hat{l}(x,t)$ точки x в механически активной среде характеризует глобальные деформации волокна. Сумма смещений всех точек определяет изменение текущей длины всего волокна.

Поведение одиночных клеток волокна описывается биофизической моделью электрической и механической активности кардиомиоцита "Екатеринбург-Оксфорд" (ЕО-модель), разработанной ранее в лаборатории математической физиологии ИИФ УрО РАН [17, 18]. Она представляет собой систему обыкновенных дифференциальных и алгебраических уравнений, описывающих взаимосвязанные процессы генерации потенциала действия (ПД), изменения концентрации свободного внутриклеточного кальция (кальциевый переход) и активации сократительных белков, обеспечивающих укорочение-растяжение клетки и генерацию активного напряжения (рис. 1).

Таким образом, в уравнениях тканевой модели объединяется описание макро- (тканевых) и микро- (клеточных) процессов в миокарде с учетом прямых и обратных связей между возбуждением и сокращением.

В разделе 2.2 приведен механический блок модели, в котором описывается генерация силы и укорочения волокна сердечной мышцы кардиомиоцитами. В каждый момент времени в механическом блоке модели решается квазистационарная задача, в которой сумма всех сил, действующих в волокне, приравнивается к нулю. В силу последовательного соединения клеток в одномерном волокне, силы, действующие в каждой клетке, равны между собой и равны силе, производимой волокном в целом. Силы, действующие на клетку, определяются пассивно-упругими свойствами миокарда и активной силой, генерируемой самой клеткой вследствие её электрического возбуждения и кальциевой активации сократительных белков.

Уравнения для сил, действующих на клетку x , определяются в соответствии с реологической схемой модели (рис. 1):

$$\begin{aligned} F_{CE_x} + F_{PE_x} + F_{VS_x} &= F_{XSE}, \\ F_{CE_x} + F_{VS_x} &= F_{SE_x}, \end{aligned} \quad (1)$$

где F_{CE_x} – активная сила, генерируемая элементарными сократительными элементами клетки – саркомерами (см. ниже), а F_{PE_x} , F_{SE_x} , F_{VS_x} – силы пассивно-упругих и вязких элементов схемы, описывающих пассивные свойства кардиомиоцитов. Сила F_{XSE} генерируется последовательным упругим элементом XSE волокна, который имитирует наличие поврежденных (неактивных) концов волокна в физиологических экспериментах.

Поскольку каждая точка среды представляет собой отдельную клетку, то можно говорить о микроскопических локальных деформациях $l(x,t)$, связанных с деформацией кардиомиоцитов во время сокращения. Соответственно, силы в системе (1) определяются величинами деформаций клеток $l(x,t)$, связанных с деформациями саркомеров $l_1(x,t)$, а также деформацией внешнего упругого элемента $l_{ex}(t)$. Эти переменные являются основными фазовыми переменными уравнений механического блока модели.

Смещение $\hat{l}(x,t)$ точки x в момент времени t относительно положения этой клетки в ненагруженном состоянии является интегральной величиной относительных изменений длин всех клеток волокна на отрезке $[0,x]$:

$$\hat{l}(x,t) = \int_0^x l(\xi,t) d\xi. \quad (2)$$

Уравнения (1)-(2) дают систему уравнений, связывающих силы, микро и макродеформации в волокне.

Активная сила, развиваемая сердечной клеткой, генерируется в результате взаимодействия сократительных белков, актина и миозина, полимеризованных в толстые и тонкие нити. Регулярная упаковка сократительных белков образует саркомеры – элементарные сократительные элементы клетки (CE_x). Коротко опишем разработанные ранее уравнения механической активности саркомеров, так как в них учтены основные клеточные механизмы механо-кальциевой обратной связи в кардиомиоцитах [18].

Пусть $l_1(x,t)$ – деформация саркомера CE_x клетки x относительно длины провиса; $N(x,t)$ – доля силогенерирующих поперечных мостиков; $[Ca_{TnC}](x,t)$ – концентрация комплексов кальция с регуляторным белком тропонином С (Ca_{TnC}).

Сила, генерируемая саркомером, определяется следующим образом:

$$F_{CE_x} = F_{CE}(x,t) = \lambda \cdot N(x,t) \cdot p(\dot{l}_1(x,t)), \quad (3)$$

где $p(\dot{l}_1)$ – явная функция, задающая среднюю силу, развиваемую поперечным мостиком в зависимости от скорости $\dot{l}_1(x,t)$ укорочения/растяжения саркомера; λ – коэффициент пропорциональности.

Кинетика присоединения/отсоединения поперечных мостиков описывается уравнением:

$$\frac{dN}{dt} = k_+([Ca_{TnC}], l_1, \dot{l}_1) \cdot (1 - N) - k_-(\dot{l}_1) \cdot N, \quad (4)$$

где $k_+([Ca_{TnC}], l_1, \dot{l}_1)$, $k_-(\dot{l}_1)$ – константы скоростей связывания и распада силогенерирующих мостиков, сложным образом зависящие от длины l_1 и скорости $\dot{l}_1$ укорочения саркомера, а также от кинетики кальций-тропониновых комплексов Ca_{TnC} .

Кинетика связывания-распада Ca_{TnC} описывается уравнением:

$$\frac{d[Ca_{TnC}]}{dt} = k_{on} \cdot ([Ca_{TnC}]_{tot} - [Ca_{TnC}]) \cdot [Ca^{2+}]_i - k_{off}(N, [Ca_{TnC}]) \cdot [Ca_{TnC}], \quad (5)$$

где k_{on} и k_{off} – константы скоростей образования и распада комплексов $CaTnC$, $[Ca^{2+}]_i$ – концентрация свободного внутриклеточного Ca^{2+} .

Основной особенностью механических уравнений клеточной модели (4)-(5) является учет влияния механической активности сократительных белков на кинетику кальция – механо-кальциевая обратная связь. Константа скорости распада k_{off} в уравнении (5) уменьшается при увеличении доли силогенерирующих мостиков N (кальций-мостиковая кооперативность) и увеличении $[Ca_{TnC}]$ (кальций-кальциевая кооперативность). Эта зависимость отражает кооперативные механизмы кальциевой активации сократительных белков. В полной системе уравнений, описывающей электромеханическое сопряжение в клетке, уравнения (4)-(5) дополняются уравнениями кинетики внутриклеточного Ca^{2+} [18]. Изменение концентрации внутриклеточного кальция, или кальциевый переход, инициируется генерацией ПД в клетки, обусловленной распространением волны электрического возбуждения. Электрическая активность мышечного волокна описывается уравнением электродиффузии (см. раздел ниже). Влияние механики на кинетику внутриклеточного Ca^{2+} (в силу уравнений 4-5), через модуляцию кальциевых токов, влияет на электрическую активность в клетках волокна, обеспечивая в рамках модели контур обратной механо-электрической связи в кардиомиоцитах.

Пассивно-упругие силы клетки x задаются функциями [18] параметры к которым подобраны по экспериментальным данным.

В разделе 2.3 описаны основные режимы сокращения волокна. В модели реализованы изометрический, изотонический и физиологический режимы сокращения, которые имитируют различные фазы сокращения желудочка сердца во время его работы.

В ходе изометрических сокращений, которые имитируют фазу изоволюмического сокращения в сердце, длина волокна фиксируется равной начальной конечно-диастолической длине и не меняется в течение сократительного цикла:

$$\hat{l}(x_F, t) + l_{ex}(t) \equiv \hat{l}(x_F, 0) + l_{ex}(0). \quad (6)$$

В изотоническом режиме сокращения, имитирующем фазу выброса сердца, дополнительные связи на механические переменные в клетках определяются условием равенства силы волокна величине заданной постнагрузки $\bar{F}$. Вместо уравнения (6) решается уравнение:

$$F_{CE_x} + F_{PE_x} + F_{VS_x} = \bar{F}. \quad (7)$$

Физиологический режим сокращения волокна имитирует последовательность фаз сокращения желудочка сердца в сердечном цикле и задается в виде чередующихся

изометрической и изотонической фаз сокращения волокна (см. [1] в списке публикаций автора).

В разделе 2.4 приведен электрофизиологический блок модели волокна. Распространение электрической волны возбуждения вдоль волокна сердечной мышцы описывается модифицированным уравнением реакционно-диффузионного типа для трансмембранного потенциала $V(x,t)$ (см. [1] в списке публикаций автора):

$$\frac{\partial V}{\partial t} = D \cdot \frac{\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} \cdot (1+l(x,t)) - l'_x(x,t) \cdot \frac{\partial V}{\partial x}}{(1+l(x,t))^3} - \frac{1}{C_m(x)} \cdot \sum i_{ion}(x,t) \quad (8)$$

где $C_m(x)$ – емкость её мембраны, $\sum i_{ion}(x,t)$ – сумма ионных токов через мембрану клетки x , описываемых уравнениями ионной клеточной модели, которые определяют форму и длительность ПД в клетке. D – коэффициент электропроводности миокарда, определяющий скорость распространения волны возбуждения вдоль волокна, коэффициент D называют также коэффициентом диффузии.

В уравнении (8) учтено влияние динамического изменения геометрических параметров среды (продольного размера кардиомиоцитов) на эффективную проводимость среды и проведение возбуждения. Данное уравнение выводится с учетом динамического изменения координаты положения точки в волокне: $\hat{x} = x + \hat{l}(x,t)$ и равенства $\hat{l}'(x,t) = l(x,t)$ в силу уравнения (2). Таким образом, в уравнении электродинамики макроуровня появляется механическая фазовая переменная микроуровня $l(x,t)$ – локальная деформация кардиомиоцита.

Одномерная модель стимулируется деполяризующим током на левой границе волокна, далее возбуждение распространяется от клетки к клетке в силу уравнения (8).

Используются следующие граничные условия:

1) на левую границу волокна ($x=0$) подается кратковременный деполяризующий стимулирующий ток $i_{stim}(t) = -5$ нА/мм в течение 4-5 мс:

$$\frac{\partial V(0,t)}{\partial x} = -\frac{1}{C_m} i_{stim}(t),$$

в результате чего в граничной клетке возникает потенциал действия, инициирующий волну возбуждения в ткани;

2) правая граница волокна ($x=x_F$) предполагается изолированной, ионные токи через граничную точку отсутствуют:

$$\frac{\partial V(x_F,t)}{\partial x} = 0.$$

Начальные условия при $t=0$ в каждой клетке задаются фиксированным значением потенциала покоя:

$$V(x,0) = V_{rest}(x).$$

В результате проведенных численных экспериментов (глава 3) было показано, что учет динамических изменений длин клеток волокна ($l(x,t)$ в уравнении 8) в

изометрическом режиме сокращения волокна не влияет на его электрические характеристики (скорость проведения возбуждения, форму и длительность ПД в клетках волокна). Поэтому в численных экспериментах, результаты которых представлены ниже, использовалась упрощенная форма уравнения (8):

$$\frac{\partial V}{\partial t} = D \cdot \frac{1}{(1+\delta)^2} \cdot \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \frac{1}{C_m(x)} \cdot \sum i_{ion}(x,t) \quad (9)$$

где учтено, только начальное растяжение волокна $\delta = \hat{l}(x_F, 0) / x_F$.

Заметим, что в уравнении (8) не учитывается изменение площади поперечного сечения клеток волокна во время его сокращения (возможность данного упрощения обсуждается в главе 2 диссертации).

В разделе 2.5 описаны численные методы решения системы уравнений модели одномерного волокна.

В третьей главе исследованы механизмы возникновения электрической и механической неоднородности кардиомиоцитов в результате их взаимодействия в волокне.

Для того чтобы выявить собственные эффекты электромеханического взаимодействия клеток в волокне, в работе рассмотрены однородные волокна, состоящие из идентичных по своим свойствам кардиомиоцитов. В качестве референтной модели (*РМ*), в которой отсутствуют эффекты взаимодействия клеток, использована модель волокна с одновременной стимуляцией всех клеток.

В разделе 3.1 приведены результаты численных экспериментов. Исследовано, как и в какой степени электрическое и механическое взаимодействие клеток влияют на электрическую функцию волокна. Для это, кроме полной электромеханической модели (*ЭММ*) волокна (1)-(9), учитывающей и электрические, и механические взаимодействия между клетками вместе с электромеханическим сопряжением внутри клеток, также рассмотрены редуцированные модели, включающие только электрическое или только механическое взаимодействие между кардиомиоцитами.

Редуцированная электрическая модель (*ЭМ*) получена из полной модели в предположении постоянной длины клеток (исключено механическое взаимодействие между клетками) при их последовательном возбуждении. Редуцированная механическая модель (*ММ*) получена из полной модели исключением диффузионного слагаемого в уравнении (9) (исключено электрическое взаимодействие между клетками). Последовательность возбуждения клеток в *ММ* задается стимуляцией участков ткани с фиксированной задержкой, обеспечивающей такую же задержку активации граничных клеток волокна, как и в полной модели *ЭММ*.

Показано, что во всех моделях *ЭМ*, *ММ*, *ЭММ* скорость проведения электрической волны возбуждения по волну – одинаковая ($v_{dep} = 0,8$ м/с, что соответствует экспериментальным данным), т.е. не зависит от механической активности кардиомиоцитов. При этом взаимодействие клеток в волокне приводит к возникновению значимого градиента длительности потенциала действия (*ДПД*) вдоль волокна (рис .2).

Наибольший градиент $ДПД$ наблюдается в полной электромеханической модели $ЭММ$. В редуцированной электрической модели $ЭМ$ электротоническое взаимодействие приводит к укорочению $ДПД$ во всех клетках волокна по сравнению с референтной моделью $РМ$, при этом $ДПД$ укорачивается вдоль волокна (рис. 2). В отличие от $ЭМ$, в моделях $ММ$ и $ЭММ$, учитывающих механическое взаимодействие между клетками, градиент $ДПД$ гораздо выше, при этом $ДПД$ в клетках волокна, которые возбуждаются первыми больше референтного значения, а $ДПД$ в клетках, которые возбуждаются последними короче референтного. В рамках анализа модели установлено, что направление изменения $ДПД$ определяется преимущественным направлением и степенью деформации клеток при их механическом взаимодействии. Установлена роль внутриклеточной механо-кольцевой обратной связи (см. ниже) во влиянии деформации клеток на их электрическую активность в волокне.

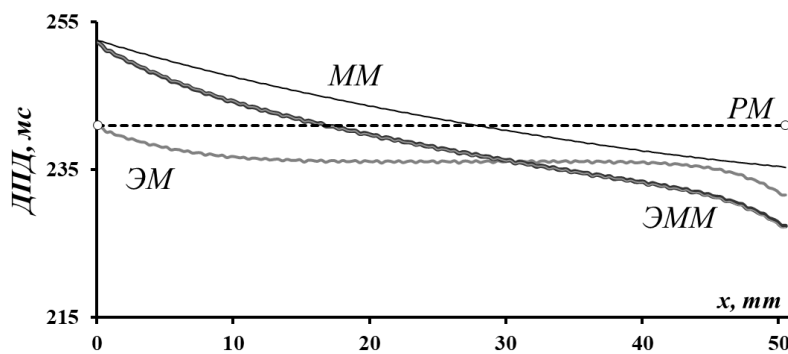


Рис. 2. Влияние электрического и механического взаимодействия между клетками на характеристики электрической волны возбуждения волокна. По оси абсцисс дана координата клетки x в волокне. Длительность потенциала действия в клетках волокна — $ДПД$. Здесь и далее рассмотрены изометрические сокращения волокна. Длина волокна в ненагруженном состоянии $x_F = 40$ мм, начальное растяжение $\delta = 26\%$. Коэффициент электродиффузии $D = 300$ мм²/с, что соответствует нормальной скорости проведения возбуждения.

Несмотря на наибольший градиент $ДПД$ в полной электромеханической модели $ЭММ$, неожиданно оказалось, что дисперсия реполяризации в полной модели, напротив, меньше, чем в редуцированных моделях (см. таблицу 1), что может снижать риск возникновения нарушений ритма, связанных с дисперсией реполяризации.

В разделе 3.2 показано, что градиент электрофизиологических свойств кардиомиоцитов существенно увеличивается при уменьшении скорости проведения возбуждения (см. таблицу 1). При этом в полной электромеханической модели градиент $ДПД$ увеличивается значительно сильнее по сравнению с редуцированными моделями, а дисперсия реполяризации, напротив, увеличивается в меньшей степени. Таким образом, модель предсказывает меньшую уязвимость полной модели, в которой учтены оба контура взаимодействия между клетками, к патологическому снижению скорости проведения возбуждения.

Таблица 1. Характеристики электрической волны возбуждения в кардиомиоцитах волокна при снижении скорости проведения возбуждения по волокну (коэффициент электродиффузии $D = 300$ и $150 \text{ мм}^2/\text{с}$).

$D, \text{мм}^2/\text{с}$	$\Delta t_{\text{dep}}, \text{с}$ ($v_{\text{dep}}, \text{м/с}$)			$\Delta \text{ДПД}, \text{мс}$			$\text{ДР}, \text{мс}$ ($v_{\text{rep}}, \text{м/с}$)		
	ЭМ	ЭММ	ММ	ЭМ	ЭММ	ММ	ЭМ	ЭММ	ММ
300	62.5 (0.81)	62.8 (0.81)	63.0 (0.80)	-9.5	-25.1	-17.1	53.0 (0.95)	37.5 (1.35)	45.9 (1.1)
150	95.0 (0.53)	95.3 (0.53)	95.0 (0.53)	-9.8	-36.8	-27.3	85.2 (0.59)	58.5 (0.86)	67.7 (0.75)

Δt_{dep} – задержка деполяризации граничных клеток, v_{dep} – скорость деполяризации волокна (скорость проведения возбуждения), $\Delta \text{ДПД}$ – разность ДПД граничных клеток, ДР – дисперсия реполяризации (разность времени реполяризации граничных клеток), v_{rep} – скорость реполяризации.

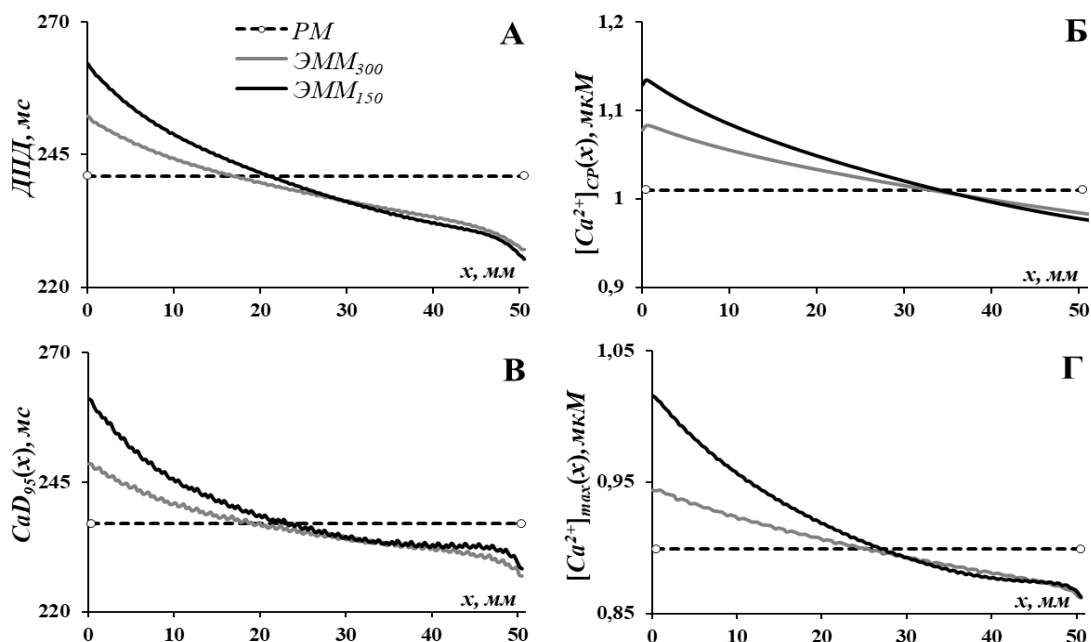


Рис. 3. Влияние электромеханического взаимодействия на характеристики электромеханического сопряжения клеток в зависимости от скорости проведения возбуждения ($D = 150$ и $300 \text{ мм}^2/\text{с}$). **А.** Длительность ПД в клетках волокна (ДПД); **Б.** Диастолический уровень Ca^{2+} в СР ($[\text{Ca}^{2+}]_{\text{CP}}(x)$); **В.** Время спада $[\text{Ca}^{2+}]_i$ на 95% от пика ($\text{CaD}_{95}(x)$); **Г.** Пик концентрации свободного внутриклеточного Ca^{2+} ($[\text{Ca}^{2+}]_{\text{max}}(x)$).

Показано, что неоднородность миокардиальной системы, вызванная электромеханическим взаимодействием клеток, проявляется также в постепенном, от цикла к циклу, установлении стационарных градиентов функциональных характеристик электромеханического сопряжения в клетках волокна: ДПД (рис. 3А) амплитуды (рис. 3Г) и длительности (рис. 3В) Ca^{2+} перехода, диастолической концентрации Ca^{2+} во внутриклеточном кальциевом накопителе (рис. 3Б) (саркоплазматическом ретикулуме

(СР)). Эти градиенты усиливаются при уменьшении скорости проведения возбуждения в волокне (рис. 3).

Рассмотрено влияние взаимодействия между кардиомиоцитами в полной электромеханической модели на механическую функцию волокна. В изометрическом режиме сокращения волокна общая длина волокна сохраняется постоянной, при этом положение клеток в волокне и их длины динамически меняются. В процессе взаимодействия клетки, которые активировались раньше, начинают сокращаться (укорачиваться) и растягивают клетки, которые активируются позднее (рис. 4). Это приводит к возникновению неоднородного динамического поля деформаций в волокне. При этом амплитуды укорочения и растяжения клеток существенно различаются в зависимости от их положения в волокне и отличаются от деформаций в референтной однородной модели (рис. 4А).

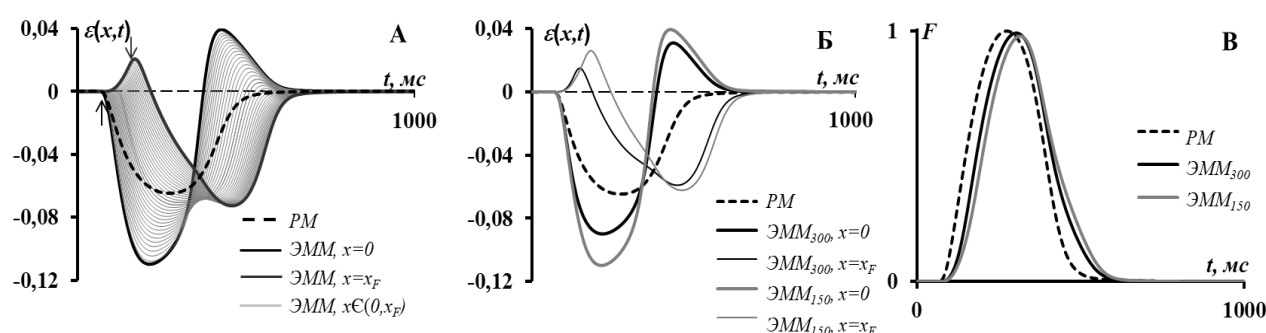


Рис. 4. Влияние электромеханического взаимодействия на механическую активность волокна. **А.** Тонкие линии: $\varepsilon(x,t)$ – деформация клеток в модели электромеханического сопряжения ЭММ. Пунктирная линия – деформация клеток в референтной модели PM . **Б.** Изменение длин граничных клеток волокна при различной скорости проведения возбуждения ($D = 150$ и 300 мм²/с). **В.** Сила, генерируемая волокном. Стрелками на кривых отмечено время активации граничных клеток волокна.

Несмотря на существенную неоднородность деформации в полной электромеханической модели, амплитуда развиваемой силы незначительно отличается от силы в референтной модели (рис. 4В). В то же время, асинхронизм региональных сокращений клеток приводит к заметному увеличению времени до пика сокращения волокна и длительности фазы расслабления, которые являются физиологически значимыми характеристиками сокращения миокарда.

Уменьшение скорости проведения возбуждения приводит к усилению степени неоднородности деформации и механического асинхронизма в волокне.

В итоге, результаты моделирования демонстрируют, что электромеханическое взаимодействие между клетками в однородном волокне приводит к возникновению функциональной неоднородности клеток миокарда. Степень этой неоднородности возрастает с замедлением скорости проведения возбуждения, что само по себе может являться причиной нарушений сократительной функции миокарда при нарушении процессов его возбуждения.

В разделе 3.3 проведен подробный анализ внутриклеточных механизмов, лежащих в основе возникновения электрической и механической неоднородности кардиомиоцитов в волокне.

При взаимодействии клеток в волокне существенно меняются деформации саркомеров и клеток по сравнению с референтной моделью *PM* (рис. 5). Клетки, которые активируются первыми, укорачиваются значительно быстрее и сильнее по сравнению с референтной моделью *PM*. Это приводит к уменьшению амплитуды силогенерирующих мостиков и $[Ca_{TnC}]$ (в силу уравнений (4)-(5)), что, в свою очередь, приводит к увеличению амплитуды и замедлению спада Ca^{2+} перехода и удлинению ПД (рис. 5А). Это ускоряет поглощение кальция из саркоплазмы в СР через кальциевый насос, что от цикла к циклу приводит к превышению уровня Ca^{2+} во внутриклеточном накопителе по сравнению с референтной моделью *PM* (рис. 5А). Таким образом, сократительный потенциал ранее активируемых клеток волокна оказывается выше по сравнению с *PM*.

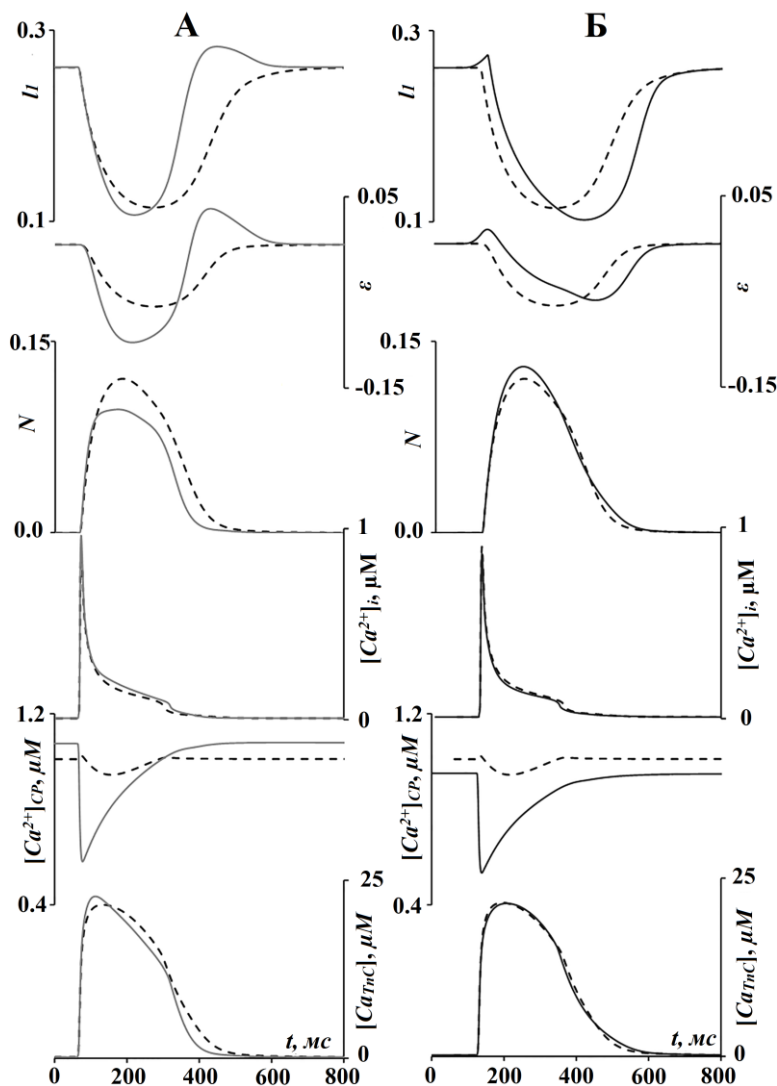


Рис. 5. Влияние механического взаимодействия клеток на механическую активность, кинетику Ca^{2+} и ПД в граничных клетках волокна в полной электромеханической модели ЭММ (сплошные линии). Пунктирными линиями показана активность клеток в референтной модели *PM*. Сверху вниз: временной ход деформации саркомеров l_1 , относительная деформация клеток (нормированная на начальную длину) ε , доля силогенерирующих мостиков N , $[Ca^{2+}]_i$, концентрация Ca^{2+} в СР, и $[Ca_{TnC}]$.

Напротив, в деформации клеток, удаленных от источника возбуждения, наблюдается фаза начального растяжения и замедляется скорость их укорочения по сравнению с референтной моделью *PM*. Это через механо-кальциевые кооперативные механизмы приводит к уменьшению амплитуды и длительности Ca^{2+} перехода,

длительности ПД в этих клетках и уменьшению диастолического уровня кальция в СР (рис. 5В). Таким образом, в клетках, которые активируются позднее, за счет особенностей их деформации происходит снижение сократительного потенциала по сравнению с референтной моделью *PM*.

Указанные выше механо-кальциевые связи обуславливают установление сложного профиля деформаций клеток в волокне и неравномерное распределение Ca^{2+} в СР, что отражается в наблюдаемых градиентах электромеханических характеристик клеток вдоль волокна (рис. 5).

В четвертой главе в разделе 4.1 приведены результаты численных экспериментов посвященных исследованию влияния протяженности волокна на электрические и механические свойства кардиомиоцитов при их взаимодействии в волокне (рис. 6).

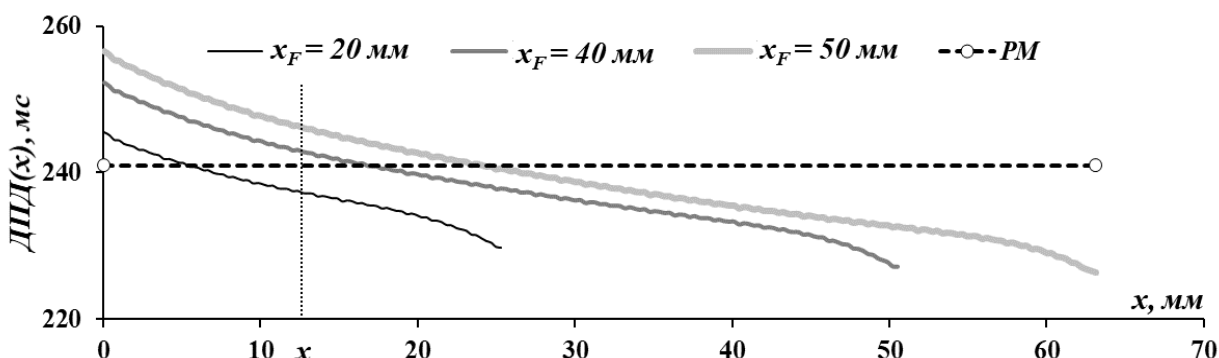


Рис. 6. Влияние протяженности (исходной длины волокна $x_F = 20, 40, 50$ мм) на характеристики электрической волны возбуждения волокна. По оси абсцисс дана координата клетки x в волокне. Длительность потенциала действия в клетках волокна – ДПД.

Показано, что изменение начальной длины однородного волокна приводит к усилению возникающей в нем, в результате электрического и механического взаимодействия клеток, функциональной неоднородности электрических и механических свойств кардиомиоцитов. В частности, увеличивается градиент ДПД ($\Delta \text{ДПД} = -16, -25, -31$ мс). Наблюдаются существенные различия в дисперсии реполяризации ($\text{ДР} = 14, 38, 48$ мс). При этом волна реполяризации, сонаправленная с волной деполяризации, проходит вдоль волокна со скоростью $v_{rep} = 1.81, 1.33$ и 1.32 м/с, то есть скорость её падает с увеличением исходной длины волокна. В клетках, расположенных на одном и том же расстоянии от левого края волокна и возбуждаемых в одно и то же время, момент окончания ПД увеличивается с увеличением протяженности волокна по правую сторону от этих клеток (рис. 5).

В разделе 4.2 приведены результаты численного моделирования влияния механической нагрузки, приложенной к волокну, на электрические и механические свойства кардиомиоцитов при их взаимодействии в волокне. В соответствии с экспериментальными данными уменьшение в модели нагрузки (постнагрузки), против которой сердечная мышца совершает укорочение/растяжение в сократительном цикле (постнагрузка), приводит к увеличению амплитуды и скорости укорочения волокна.

Электрическая и механическая асинхронность кардиомиоцитов в электромеханической модели волокна увеличивает время достижения пика сокращения и уменьшает амплитуду и скорость укорочения волокна по сравнению с референтной моделью.

Модель адекватно воспроизводит экспериментальные данные, полученные на мультиклеточных препаратах миокарда крысы в изотоническом и физиологическом режимах сокращения (рис. 7).

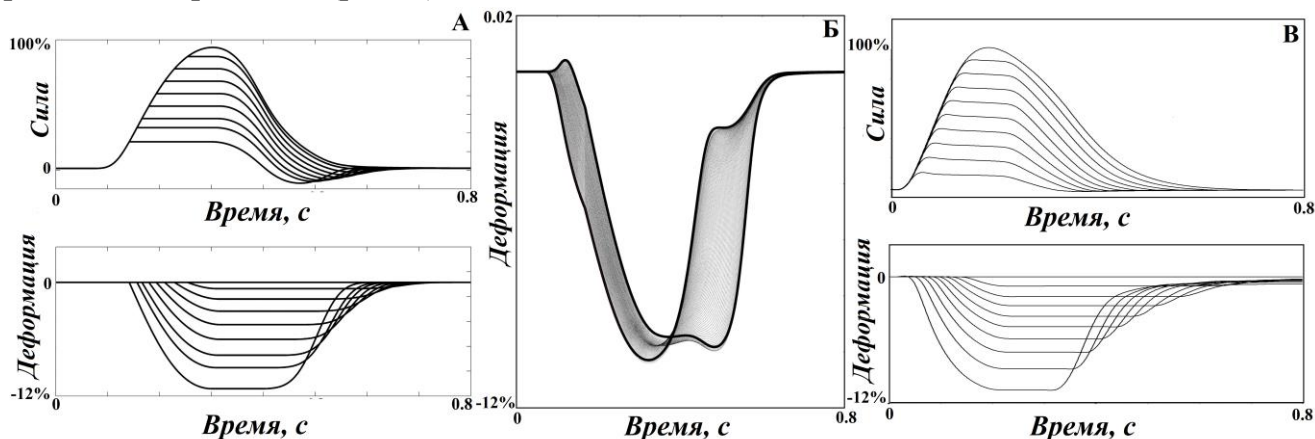


Рис. 7. Сокращения сердечной мышцы в модели волокна и в эксперименте на изолированном препарате миокарда в физиологическом режиме сокращения, который моделирует все основные фазы сокращения сердца. **А.** Сокращения виртуального мышечного волокна при различных постнагрузках. **Б.** Деформации кардиомиоцитов во время сокращения волокна при нагрузке 50% от максимальной изометрической силы в модели. **В.** Репрезентативная запись механической активности изолированного препарата миокарда – папиллярной мышцы из правого желудочка крысы в физиологическом режиме сокращения при различных постнагрузках.

В отличие от эксперимента модель позволила проанализировать, как изменяется работоспособность отдельных клеток в волокне (рис. 8). Петли длина/сила для сердечной мышцы имитируют традиционно рассматриваемые петли давление/объем для желудочков сердца. При этом работа, выполняемая волокном, определяется как площадь соответствующей петли.

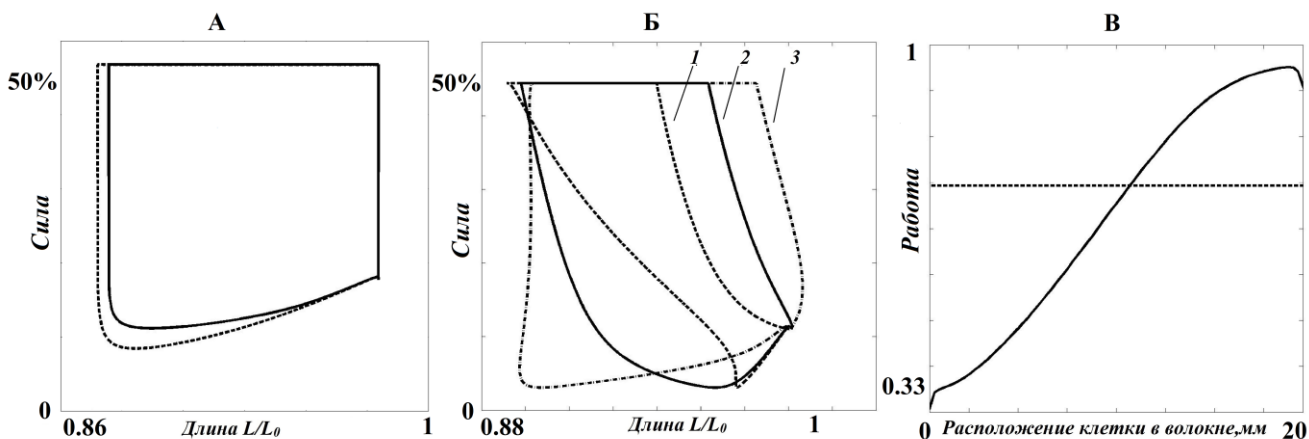


Рис. 8. Глобальные и региональные характеристики механического сокращения **А.** Петли длина/сила в референтной модели *PM* (пунктирная линия) и модели волокна

ЭММ. Б. Петли длина/сила в кардиомиоцитах из различных участков одномерного волокна: 1 – клетка в начале волокна, близкая к источнику возбуждения, 2 – клетка в середине волокна, 3 – клетка в конце волокна, наиболее удаленная от источника возбуждения. В. Зависимость полной работы от положения клетки в волокне (сплошная линия) по сравнению с работой клеток в референтной модели *РМ* (пунктирная линия).

Показано, что в результате взаимодействия клеток в волокне общая работа, выполняемая волокном, снижается по сравнению с референтной моделью *РМ* (рис. 8А). Это связано с возникновением неоднородности выполняемой работы клетками в волокне (рис. 8 Б,В), которая, увеличивалась по мере удаленности клетки от источника возбуждения. Это связано с тем, что клетки, которые активируются первыми, часть силы тратят на растяжение еще неактивированных клеток. Поэтому работа примерно половины клеток в последовательно активируемом волокне оказалась меньше работы клеток в *РМ* модели, а для второй половины больше (рис. 8). Таким образом, модель предсказывает, что электромеханическое взаимодействие приводит к неоднородной локальной производительности клеток в волокне сердечной мышцы.

Изменение нагрузки на мышцу меняет не только механические, но и электрические характеристики исходно однородных клеток волокна (рис. 9). Во-первых, в соответствии с экспериментальными данными, в нашей модели уменьшение нагрузки на волокно также приводило к увеличению *ДПД* во всех клетках волокна (рис. 9). Во-вторых, обнаружено, что характер распределения *ДПД* в волокне существенно зависит от величины механической нагрузки. Так, в изометрическом режиме сокращений волокна *ДПД* клеток в представленном образце волокна (рис. 9) монотонно уменьшается вдоль направления распространения волны возбуждения в волокне, а уменьшение нагрузки приводит к усложнению зависимости *ДПД* от положения клетки в ткани. Дисперсия реполяризации немонотонно зависит от нагрузки (рис.9).

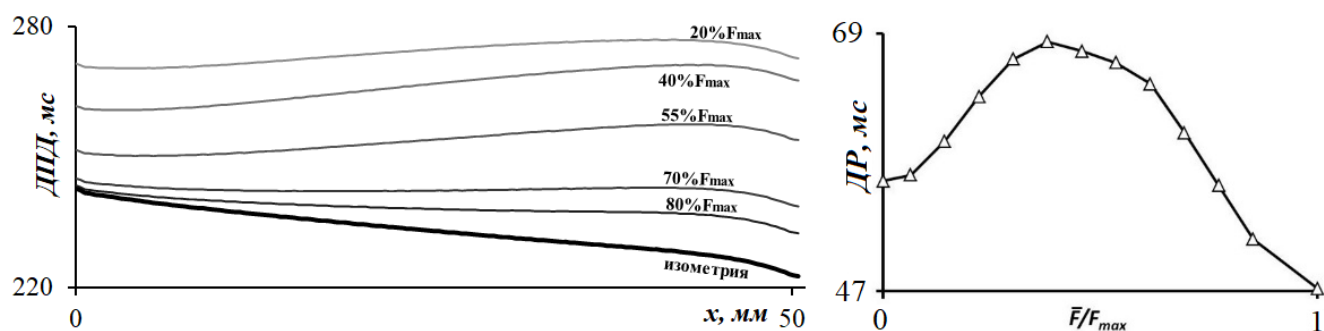


Рис. 9. Распределение значений *ДПД* в клетках вдоль волокна в изометрическом (черная линия) и в постнагрузочных (серые линии) сокращениях при различных постнагрузках $\bar{F}$ (слева). Дисперсия реполяризации (*ДР*) в клетках вдоль волокна в постнагрузочных сокращениях при различных постнагрузках $\bar{F}$ (справа).

Найдено, что градиент электромеханических свойств в кардиомиоцитах при их взаимодействии в волокне, градиент *ДПД*, уменьшается при уменьшении нагрузки (рис. 9). Это связано с тем, что при уменьшении нагрузки уменьшается продолжительность

изометрической фазы сокращения и соответственно время взаимодействия между клетками. Этот результат указывает на координирующую роль изометрической фазы цикла сокращения сердечной мышцы, которая предопределяет дальнейшее изотоническое укорочение-растяжение и расслабление волокна. Эти результаты согласуются с экспериментальными данными, полученными в интактном сердце, показывающими высокую значимость динамических перераспределений длин трансмурального и продольных регионов желудочков во время фазы изоволюмического сокращения, что способствует эффективному выбросу крови [19].

В пятой главе в рамках одномерной континуальной модели волокна с локальными патологическими изменениями клеточной функции исследовалось, как механическое взаимодействие между клетками влияет на уязвимость миокарда к возникновению эктопической активности. В качестве примера модели патологической неоднородности миокарда рассматривалось неоднородное волокно с локальной перегрузкой кардиомиоцитов кальцием.

Одной из причин кальциевой перегрузки кардиомиоцитов является уменьшение активности $\text{Na}^+\text{-K}^+$ насоса. Ингибирование $\text{Na}^+\text{-K}^+$ насоса может возникать как в результате патологического ремоделирования функции клетки (например, при ишемической болезни сердца), так и в результате терапии, применяемой при лечении хронической сердечной недостаточности, например, при использовании сердечных гликозидов. Известно, что замедление $\text{Na}^+\text{-K}^+$ АТФазы приводит к увеличению концентрации внутриклеточного Na^+ , что через увеличение $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ -обменного тока приводит к накоплению Ca^{2+} в цитозоле и сети саркоплазматического ретикулаума.

Снижение активности $\text{Na}^+\text{-K}^+$ насоса модели описывалось увеличением чувствительности насоса к Na^+ за счет увеличения константы Михаэлиса $K_{m,\text{Na}}$ в уравнении для $\text{Na}^+\text{-K}^+$ обменного тока:

$$i_{\text{NKP}} = \hat{i}_{\text{NaK}} \cdot \frac{[\text{K}]_o}{[\text{K}]_o + K_{m,\text{K}}} \cdot \frac{[\text{Na}]_i}{[\text{Na}]_i + K_{m,\text{Na}}} \quad (10)$$

В предшествующих работах было показано, что механические факторы сокращения клеток, а также внутриклеточные механо-кальциевые обратные связи могут приводить к спонтанной активности перегруженных кальцием клеток [18]. В данной работе было выделено три диапазона ингибирования $\text{Na}^+\text{-K}^+$ насоса, моделирующих три вида кардиомиоцитов: нормальные (Н, $K_{m,\text{Na}}=24,4 \mu\text{M}$), патологические (П, $K_{m,\text{Na}}>40,0 \mu\text{M}$) и суб-критические (СК, $30 \mu\text{M} < K_{m,\text{Na}} < 40,0 \mu\text{M}$) (рис 10). В П кардиомиоцитах перегрузка клеток приводила к спонтанной активности независимо от механических условий. В СК кардиомиоцитах спонтанная активность и нарушения ритма наблюдались только при определённых механических условиях, в том числе в зависимости от частоты стимуляции, начальной длины клеток и приложенной к ним механической нагрузки.

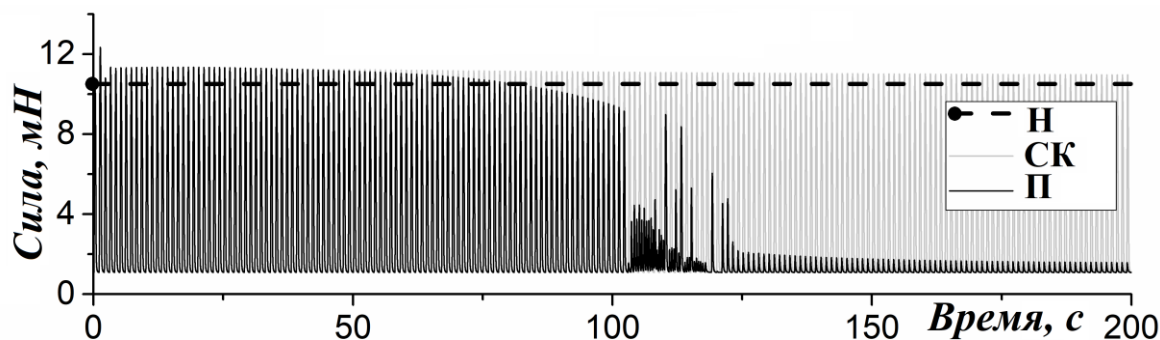


Рис. 10. Сократительная активность Н, П, и СК кардиомиоцитов при частоте стимуляции 1 Гц в изометрическом режиме сокращения. В П кардиомиоцитах наблюдается возникновение экстрасистол, эпизод хаотического изменения силы сокращений, завершившийся установлением резко сниженной силы сокращений. В СК кардиомиоцитах нарушений ритма не наблюдается, и сила сокращений превышает силу в Н клетках за счет повышенного уровня кальция в СР.

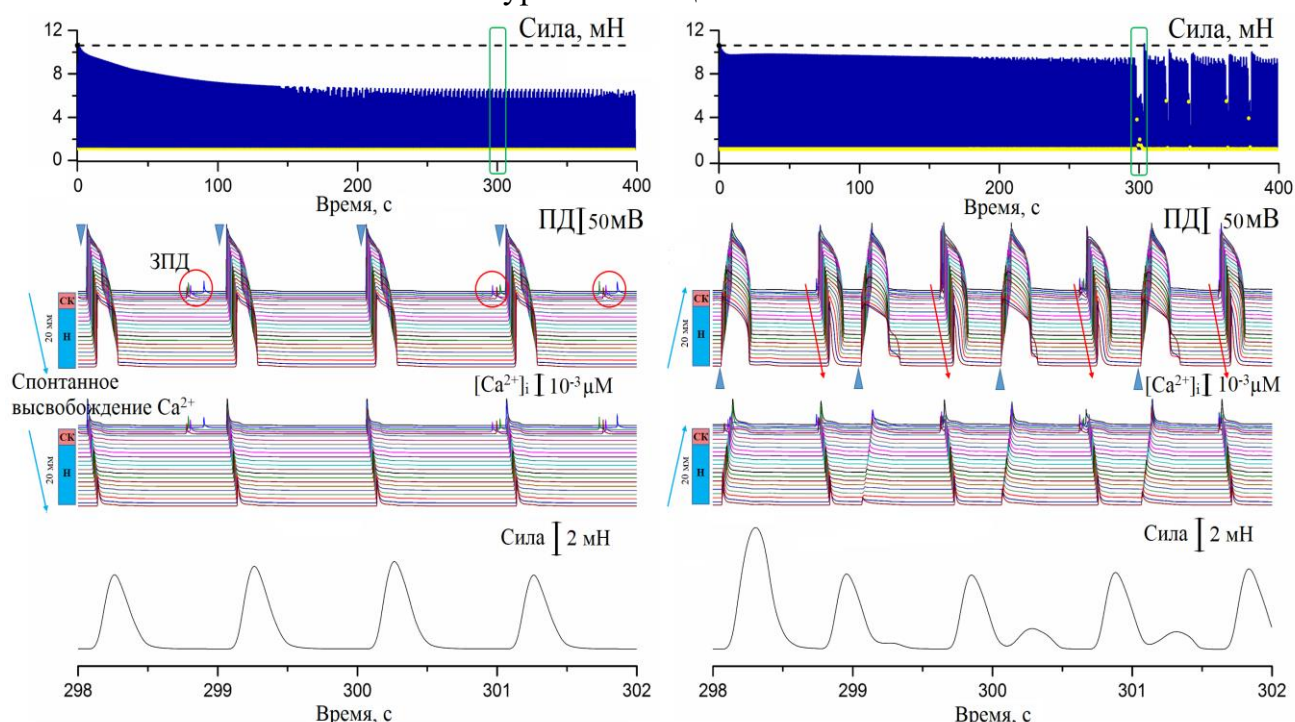


Рис. 11. Нарушения ритма в одномерном волокне сердечной ткани, состоящем из 5% СК клеток и 95% Н-клеток. На панели слева волна электрического возбуждения распространяется с участка СК клеток на нормальный миокард. На панели справа последовательность возбуждения противоположная. Частота стимуляции волокна 1 Гц. Показана сила сокращения волокна. На нижних 3-х панелях показаны АД, Ca^{2+} переходы и сила клеток волокна в течении выделенного фрагмента времени, когда наблюдалась эктопическая активность.

В модели волокна исследовали вопрос: может ли взаимодействие СК кардиомиоцитов с Н кардиомиоцитами в волокне приводить к возникновению эктопической активности, а также оценили влияние размеров и расположения перегруженного кальцием участка СК кардиомиоцитов на электрическую и механическую активность волокна. Динамические деформации СК кардиомиоцитов

приводили к нарушению их электрической активности: появлению задержанных постдеполяризаций (ЗПД), а в ряде случаев – внеочередных потенциалов действия. Внеочередные потенциалы действия в СК клетках могли приводить к возникновению ретроградных волн возбуждения в волокне (рис. 11). Анализ влияния размеров патологического участка показал, что достаточно единичных клеток с нарушенной функцией, чтобы инициировать эктопическую активность и нарушение ритма в волокне.

Показано, что возникновение эктопической активности существенным образом зависит от направления активации волокна. Например, в волокне, имеющем малый участок СК кардиомиоцитов (5% от длины волокна), которые возбуждались ранее нормальной ткани, наблюдалось падение на 50% силы сокращений волокна на фоне ЗПД в СК клетках (рис. 11, слева). Если возбуждение в этом же волокне распространялось в противоположном направлении, из зоны нормального миокарда к СК сегменту, возникали эпизоды экстрасистолии вследствие появления ретроградных волн возбуждения, инициируемых эктопической активностью в СК сегменте волокна (рис. 11, справа). Наблюдаемые аномалии электрической и механической функции напоминают проявления острой сердечной недостаточности.

Анализ модели показал, что механо-кальциевые механизмы активации сократительных белков также играют важную роль в инициации спонтанной активности в неоднородном миокарде с локальными нарушениями клеточной функции.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

1. Разработана новая биофизическая модель электрической и механической функции одномерного волокна миокардиальной ткани в норме и при патологии сердца, которая позволяет исследовать механизмы электромеханической и механо-электрической обратной связи в миокарде на клеточном и тканевом уровне.

2. Показано, что механизмы механо-кальциевой обратной связи вносят существенный вклад в формирование градиентов характеристик электрической и механической активности кардиомиоцитов при их взаимодействии в волокне.

3. Снижение скорости распространения волны возбуждения, увеличение протяженности волокна и увеличение механической нагрузки на миокард усиливает градиенты электромеханических свойств в клетках волокна, создавая субстрат для нарушений электрической и механической функции миокарда. Максимальная работа, выполняемая волокном, наблюдается в диапазоне нагрузок 30%-50% от максимальной изометрической силы. При этом асинхронизм укорочения-растяжения клеток приводит к значительной региональной неоднородности их работы.

4. При помощи модели показано, что механическое взаимодействие нормальной ткани с локальными участками миокарда с патологически измененными свойствами, в частности, с локальной перегрузкой кардиомиоцитов кальцием, могут приводить к возникновению эктопической активности, нарушениям ритма и сократительной дисфункции миокарда. При этом патологические нарушения функции в единичных клетках могут инициировать нарушение функции во всей ткани.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Quinn T.A. Cardiac mechano-electric coupling research: Fifty years of progress and scientific innovation / Quinn T.A., Kohl P., Ravens U. // *Progress in Biophysics and Molecular Biology* – 2014. – Т. 115 – № 2–3 – С.71–75.
2. Kamkin A. Mechanosensitivity in Cells and Tissues / Kamkin A., Kiseleva I. // *Mechanosensitivity in Cells and Tissues* – 2005.
3. Jeyaraj D. Mechanoelectrical feedback as novel mechanism of cardiac electrical remodeling / Jeyaraj D., Wilson L.D., Zhong J., Flask C., Saffitz J.E., Deschênes I., Yu X., Rosenbaum D.S. // *Circulation* – 2007. – Т. 115 – № 25 – С.3145–3155.
4. Kohl P. Cardiac Mechano-Electric Coupling and Arrhythmias / P. Kohl, F. Sachs, M. R. Franz – Oxford University Press, 2011.
5. Orini M. Spatiotemporal characterization of the transition from sinus rhythm to ventricular fibrillation during an acute ischemic event in the intact human heart by whole-heart sock-mapping / Orini M., Taggart P., Hayward M., Lambiase P.D. // *Heart Rhythm Case Reports* – 2017. – Т. 3 – № 5 – С.259–263.
6. Trayanova N.A. Cardiac electromechanical models: From cell to organ / Trayanova N.A., Rice J.J. // *Frontiers in Physiology* – 2011. – Т. 2 – С.43.
7. Trayanova N.A. Models of stretch-activated ventricular arrhythmias / Trayanova N.A., Constantino J., Gurev V. // *Journal of Electrocardiology* – 2010. – Т. 43 – № 6 – С.476–485.
8. Peyronnet R. Cardiac Mechano-Gated Ion Channels and Arrhythmias / Peyronnet R., Nerbonne J.M., Kohl P. // *Circulation Research* – 2016. – Т. 118 – № 2 – С.311–329.
9. Galice S. Stretch-Activated Current Can Promote or Suppress Cardiac Alternans Depending on Voltage-Calcium Interaction / Galice S., Bers D.M., Sato D. // *Biophysical Journal* – 2016. – Т. 110 – № 12 – С.2671–2677.
10. Kohl P. Cardiac Mechano-Electric Coupling and Arrhythmias / P. Kohl, F. Sachs, M. R. Franz – Oxford University Press, 2011.
11. Solovyova O. The cardiac muscle duplex as a method to study myocardial heterogeneity. / Solovyova O., Katsnelson L.B., Konovalov P. V, Kursanov a G., Vikulova N. a, Kohl P., Markhasin V.S. // *Progress in biophysics and molecular biology* – 2014. – Т. 115 – № 2–3 – С.115–28.
12. Solovyova O. Mechano-electric heterogeneity of the myocardium as a paradigm of its function / Solovyova O., Katsnelson L.B., Kohl P., Panfilov A. V., Tsaturyan A.K., Tsyvian P.B. // *Progress in Biophysics and Molecular Biology* – 2016. – Т. 120 – № 1–3 – С.249–254.
13. Poveda F. Helical structure of the cardiac ventricular anatomy assessed by diffusion tensor magnetic resonance imaging with multiresolution tractography / Poveda F., Gil D., Martí E., Andaluz A., Ballester M., Carreras F. // *Revista española de cardiología (English ed.)* – 2013. – Т. 66 – № 10 – С.782–790.
14. Anderson R.H. The anatomy of the cardiac conduction system / Anderson R.H., Yanni J., Boyett M.R., Chandler N.J., Dobrzynski H. // *Clinical Anatomy* – 2009. – Т. 22 – № 1 – С.99–113.
15. Dhillon P.S. Relationship between gap-junctional conductance and conduction

velocity in mammalian myocardium. / Dhillon P.S., Gray R., Kojodjojo P., Jabr R., Chowdhury R., Fry C.H., Peters N.S. // *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* – 2013. – Т. 6 – № 6 – С.1208–1214.

16. Bers D.M. Excitation-contraction coupling and cardiac contractile force / D. M. Bers – London: Dordrecht Boston London: Kluwer Academic Publishers, 2001. Вып. Second edition – 427с.

17. Solovyova O. Mechanical Interaction of Heterogeneous Cardiac Muscle Segments In Silico: Effects on Ca^{2+} Handling and Action Potential / Solovyova O., Vikulova N., Katsnelson L., Markhasin V., Noble P., Garny A., Kohl P., Noble D. // *International Journal of Bifurcation and Chaos in Applied Sciences and Engineering* – 2003. – Т. 13 – № 12 – С.3757–3782.

18. Sulman T. Mathematical modeling of mechanically modulated rhythm disturbances in homogeneous and heterogeneous myocardium with attenuated activity of $Na^+ - K^+$ pump. / Sulman T., Katsnelson L.B., Solovyova O., Markhasin V.S. // *Bulletin of mathematical biology* – 2008. – Т. 70 – № 3 – С.910–949.

19. Ashikaga H. Transmural Myocardial Mechanics During Isovolumic Contraction / Ashikaga H., Spoel T.I.G. van der, Coppola B.A., Omens J.H. // *JACC: Cardiovascular Imaging* – 2009. – Т. 2 – № 2 – С.202–211.

ПУБЛИКАЦИИ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В журналах, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, RSCI:

1. Solovyova O., Katsnelson L.B., Konovalov P.V., **Kursanov A.G.**, Vikulova N.A., Kohl P. and Markhasin V.S. The cardiac muscle duplex as a method to study myocardial heterogeneity // *Prog Biophys Mol Biol.* – 2014. – V.115 – P. 115-128. *Web of Science, Impact Factor (2013): 3.377, Scopus*

2. Katsnelson L.B., Vikulova N.A., **Kursanov A.G.**, Solovyova O.E., Markhasin V.S. Electro-mechanical coupling in a one-dimensional model of heart muscle fiber // *Russ J Numer Anal Math Modelling.* – 2014. – V. 29 – № 5 – P. 275–284. *Web of Science, Impact Factor (2013): 0.377, Scopus*

3. Katsnelson L.B., Solovyova O., Balakin A., Lookin O., **Kursanov A.**, Protsenko Y., Sulman T., Markhasin V.S. Effect of mechanical factors on the rhythm disturbances in cardiomyocytes overloaded with calcium: modeling and experimental validation // *Journal of Muscle Research and Cell Motility.* – 2014. – V. 35 – № 1 – P. 106. *Web of Science, Impact Factor (2013): 1.934, Scopus*

4. **Kursanov A.G.**, Katsnelson L.B., Vikulova N.A., Solovyova O.E., Markhasin V.S. Functional heterogeneity arising due to electrical and mechanical interactions between cardiac myocytes in a mathematical model of homogeneous myocardial fiber cardiomyocytes // *Mathematical Biology and Bioinformatics.* – 2015. – V. 10 – № 2 – P. 436–454. *Scopus*

5. **Kursanov A.**, Solovyova O., Katsnelson L., Markhasin V.S. Role of Mechanics in Rhythm Disturbances in 1D Mathematical Model of Myocardial Tissue with Local Ca^{2+} -Overload cardiomyocytes // *Computing in Cardiology.* – 2015. – V. 42 – P. 549-552. *Scopus*

6. **Курсанов А.Г.**, Лисин Р.В., Хамзин С.Ю., Балакин А.А., Проценко Ю.Л., Соловьева О.Э. Влияние постнагрузки и задержки стимуляции на медленный инотропный ответ в неоднородном миокарде // Биофизика. – 2016. – Т 61. – №5. – С. 954-961. *Scopus*

7. Vikulova N.A., Katsnelson L.B., **Kursanov A.G.**, Solovyova O., Markhasin V.S. Mechano-electric feedback in one-dimensional model of myocardium // Journal of Mathematical Biology. – 2016. – V. 73 – P. 335–366. *Web of Science, Impact Factor (2013): 1.716, Scopus*

8. Проценко Ю.Л., Балакин А.А., Кузнецов Д.А., **Курсанов А.Г.**, Лисин Р.В., Мухлынина Е.А., Лукин О.Н. Сократимость миокарда правого желудочка самцов и самок крыс при физиологической и патологической гипертрофии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 162 – № 9 – С. 281-283. *Scopus*

В рецензируемых научных изданиях:

9. **Курсанов А.Г.**, Викулова Н.А., Коновалов П.В., Медведев К.А., Соловьева О.Э. Влияние механической нагрузки на электрическую и механическую активность кардиомиоцитов в одномерной модели волокна сердечной мышцы // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2014. – Т. 3 – № 49 – С. 117-120.

Результаты интеллектуальной деятельности:

10. Головин А.А., Хохлова А.Д., **Курсанов А.Г.**, Соловьёва О.Э. Программа для моделирования электромеханической функции одномерного миокардиального волокна и одиночных кардиомиоцитов. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ No 2017610324, дата регистрации 10.01.2017.

Тезисы докладов на международных и российских научных конференциях:

11. **Курсанов А.Г.**, Викулова Н.А., Кацнельсон Л.Б., Соловьёва О.Э., Мархасин В.С. Роль взаимодействия электрической и механической волн в функции миокарда. // Математическая биология и биоинформатика: IV Международная конференция, 14-19 октября 2012 г., г. Пущино – М.: МАКС Пресс, 2012. - 46-47 с.

12. **Katsnelson L.B.**, Solovyova O., Balakin A., Lookin O., Kursanov A., Protsenko Y., Sulman T., Markhasin V.S. Effect of mechanical factors on the rhythm disturbances in cardiomyocytes overloaded with calcium: modeling and experimental validation // 42nd European Muscle Conference, Abstract book. Amsterdam, September 21–25, 2013. p. 93.

13. **Курсанов А.Г.**, Соловьева О.Э., Кацнельсон Л.Б., Мархасин В.С. Нарушения ритма в математической модели сердечного волокна при локальной перегрузке кардиомиоцитов кальцием // XXII съезд Физиологического общества имени И. П. Павлова: Тезисы докладов. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ. 2013. с. 285-286.

14. **Kursanov A.**, Solovyova O., Katsnelson L., Medvedev K., Vasilyeva A., Vikulova N., Markhasin V.S. Cardiac mechanics, calcium overload and arrhythmogenesis // The Ninth International Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure\Systems Biology. Abstracts. June 23-28, 2014. Novosibirsk. P. 92.

15. Медведев К.А., **Курсанов А.Г.** Математическое моделирование электрической и механической активности сердечной мышцы // V Международная студенческая

электронная научная конференция "Студенческий научный форум 2014", 5 февраля – 31 марта 2014 года.

16. Медведев К.А., **Курсанов А.Г.** Математическая модель электрической и механической функции одномерного волокна сердечной мышцы // Двадцатая Всероссийская научная конференция студентов-физиков и молодых учёных ВНКСФ-20, 27 марта - 3 апреля 2014 г., Ижевск. Материалы конференции. с. 380-381.

17. Zverev V., **Kursanov A.**, Katsnelson L., Solovyova O. Extension of a one-dimensional model of the heart muscle strand to the simple three-dimensional domain// 2015 Cardiac Physiome Workshop Proceedings. Auckland, New Zealand, April 8-10

18. **Kursanov A.**, Solovyova O., Katsnelson L., Markhasin V.S. Role of Mechanics in Rhythm Disturbances in 1D Mathematical Model of Myocardial Tissue with Local Ca^{2+} -Overload cardiomyocytes // Computing in Cardiology. Abstracts, Nice, France, September 6-9, 2015. p. 148.

19. **Курсанов А.Г.**, Хамзин С.Ю., Соловьева О.Э. Влияние механической нагрузки на электрическую и механическую активность кардиомиоцитов в одномерной модели волокна сердечной мышцы // Материалы V Съезда биофизиков России. Ростов-на-Дону, 4-10 октября 2015, Том 1, с. 232.

20. Khamzin S., **Kursanov A.**, Balakin A., Solovyova O. Load-dependence of the electromechanical function of myocardium in a 1D tissue model // Proceedings of 7th International Workshop on Cardiac Mechano-Electric Coupling and Arrhythmias. Freiburg, Germany, 21-24 September 2016. p25.

21. Khamzin S., **Kursanov A.**, Balakin A., Solovyova O. Load-dependence of the electromechanical function of myocardium in a 1D tissue model // Virtual Physiological Human Conference (VPH2016). Amsterdam, the Netherlands. 26-28 September 2016. Book of Abstracts. p. 451-454.

22. Khamzin S., **Kursanov A.**, Solovyova O.E. Load-dependence of the electromechanical function of myocardium in a 1D tissue model // Experimental and Computational Biomedicine: Russian Conference with International Participation in memory of Professor Vladimir S. Markhasin. Екатеринбург, 10-12 апреля 2016 г. Abstract book. с. 33

23. **Kursanov A.**, Khamzin S., Solovyova O.E. Load-dependence of intramyocardial slow force response in heterogeneous myocardium // Experimental and Computational Biomedicine: Russian Conference with International Participation in memory of Professor Vladimir S. Markhasin. Екатеринбург, 10-12 апреля 2016 г. Abstract book. с. 35.

24. **Курсанов А.Г.**, Лисин Р.В., Балакин А.А., Проценко Ю.Л., Соловьева О.Э. Медленный инотропный ответ в неоднородном миокарде // Математическая биология и биоинформатика: VI Международная конференция, г. Пущино, 16-21 октября 2016 г. Доклады / Под ред. В.Д. Лахно. - М.: МАКС Пресс, 2016. с. 43-44.