

ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ФИЗИОЛОГИИ УРАЛЬСКОГО
ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
УРАЛЬСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПЕРВОГО
ПРЕЗИДЕНТА РОССИИ Б.Н. ЕЛЬЦИНА

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»

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:

доктор физико-математических наук,

доцент

Соловьёва Ольга Эдуардовна

Москва — 2018

Оглавление

Введение	5
Глава 1. Обзор литературы	12
1.1 Кардиомиоциты, их строение и функция	12
1.2 Электромеханическое сопряжение в кардиомиоците	15
1.3 Механо-электрическая обратная связь в сердечной клетке	19
1.4 Электрическая и механическая неоднородность миокарда	24
1.5 Математическое моделирование электромеханической функции миокарда	27
1.6 Моделирование нарушения электрической и механической функции миокарда	33
Заключение к главе 1	35
Глава 2. Объект и методы исследования	37
2.1 Биофизическая модель одномерного мышечного волокна	40
2.2 Механический блок модели	42
2.3 Режимы сокращения волокна	46
2.4 Электрофизиологический блок модели волокна	50
2.5 Методы исследования модели	53
Заключение к главе 2	58
Глава 3. Механизмы возникновения электрической и механической неоднородности кардиомиоцитов в результате их взаимодействия в волокне	61
3.1 Влияние электрического и механического взаимодействия клеток в волокне на его электрическую функцию	63

3.2 Влияние скорости проведения возбуждения на электрическую и механическую функцию клеток в волокне.....	68
3.3 Внутриклеточные механизмы возникновения градиентов электрических и механических свойств в исходно однородном волокне ...	73
Заключение к главе 3	81
Глава 4. Влияние механической нагрузки и длины волокна на электрическую и механическую функцию кардиомиоцитов при их взаимодействии в ткани	83
4.1 Влияние исходной длины сердечного волокна на его электрическую и механическую функцию.....	83
4.2 Влияние механической нагрузки приложенной к волокну на его электрическую и механическую функцию.....	87
Заключение к главе 4	97
Глава 5. Роль механо-электрического сопряжения в миокарде в возникновении эктопической активности и развитии аритмий при локальной перегрузке кардиомиоцитов кальцием.....	99
5.1 Моделирование электромеханического поведения кардиомиоцитов миокарда желудочка с нормальной и сниженной активностью натрий-калиевого насоса.....	100
5.2 Моделирование волокна сердечной мышцы с локальной перегрузкой кардиомиоцитов кальцием	102
Заключение к главе 5	106
Основные результаты и выводы.....	107
Список опубликованных работ	108
Список литературы	113
Приложение	131

А. Электромеханическая модель кардиомиоцита «Екатеринбург-Оксфорд».....	131
А.1 Механический блок модели	131
А.2 Блок кинетики Ca^{2+}	135
А.3 Электрический блок модели.....	138
В. Основные параметры и начальные значения фазовых переменных модели	143

Введение

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 [4]. 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 [10, 11]). 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 [10, 11]. Однако эти модели были упрощёнными, 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 [12], 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 [13]. 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 [13]. В частности, известно, что скорость проведения электрического возбуждения вдоль волокон в 3-4 раза выше, чем поперек волокон [14], 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 апико-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 результатов. Основные результаты диссертации были представлены и обсуждены на конференциях: IV Международной конференции Математическая биология и биоинформатика (Пушино, 2012, 2016), European Muscle Conference (Амстердам, Нидерланды, 2013), XXII съезде Физиологического общества имени И. П. Павлова (Волгоград, 2013), Рабочей группе по математическим моделям и численным методам в биоматематике (Москва 2013, 2014, 2015, 2017), Cardiac Arrhythmia Mechanisms (Вентура, США, 2013; Барга, Италия, 2015), V Международной студенческой научной конференции «Студенческий научный форум 2014» (Москва, 2014), Всероссийской научной конференции студентов-физиков и молодых ученых (Екатеринбург, 2014), Bioinformatics of Genome Regulation and Structure/Systems Biology (Новосибирск, 2014), Mathematical and Computational Modelling in Cardiovascular Problems (Москва, 2014), Computing in Cardiology (Ницца, Франция 2015), Cardiac Physiome Workshop Proceedings (Окленд, Новая Зеландия 2015), V Съезда биофизиков России (Ростов-на-Дону 2015), International Workshop on Cardiac Mechano-Electric Coupling and Arrhythmias (Фрайбург, Германия, 2016), Virtual Physiological Human Conference (Амстердам, Нидерланды, 2016), Experimental and Computational

Biomedicine (Екатеринбург, Россия, 2016), Современные проблемы математики и её приложений (Екатеринбург, Россия 2018)

Диссертационная работа выполнена при поддержке грантов РФФИ и РФФИ.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 24 работы, из них 8 статей в рецензируемых изданиях, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, RSCI [1-8], 14 – в тезисах докладов конференций [11-24].

Объем и структура работы. 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.

Глава 1. Обзор литературы

1.1 Кардиомиоциты, их строение и функция

Сердечная мышца относится к поперечно-полосатым мышцам. Она представляет собой сложную структуру, включающую в себя сердечные мышечные волокна, соединительную ткань и другие структуры. Большую часть объема сердечных мышечных клеток (кардиомиоцитов) составляют миофибриллы, которые в свою очередь состоят из последовательно соединённых между собой саркомеров (рис. 1.1) [15]. Саркомер – это участок миофибриллы между двумя соседними Z-дисками, который имеет длину около 2.5 $\mu\text{м}$.

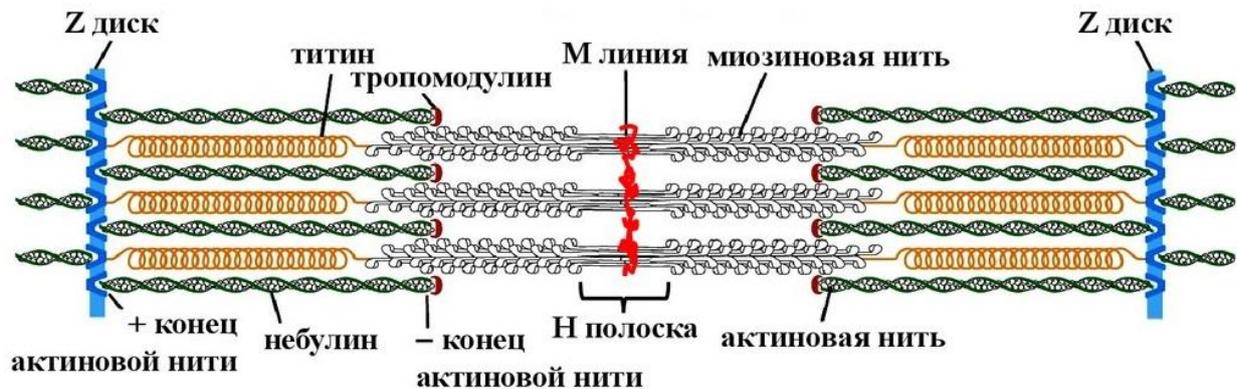


Рисунок 1.1. Строение саркомера. Показаны Z-диски, которые являются концами саркомера. К Z-дискам крепятся актиновые нити и (с помощью белка титина) миозиновые нити.

К Z-дискам прикреплены нити актина, которые представляют собой глобулярные белки. Актиновые филаменты, называемые также в данном случае тонкими нитями, имеют одинаковую длину около 1 $\mu\text{м}$, таким образом, тонкие нити, идущие от противоположных Z-дисков навстречу друг другу, не перекрываются [16, 17].

В центральной части саркомера вдоль его оси расположены миозиновые биполярные филаменты, длиной около 1,6 мкм и толщиной около 15 нм. Они называются также толстыми нитями.

Основным механизмом мышечного сокращения является скольжение толстых и тонких нитей друг относительно друга. Этот принципиальный механизм был сформулирован в модели «скользящих филаментов» Э. Хаксли в 1957 году [18]. Было показано, что глобулярные домены миозина, называемые миозиновыми головками, прикрепляются к актину (образуя поперечные мостики), развивают активное усилие, что в свою очередь приводит к сокращению кардиомиоцитов. Позже было установлено, что процесс взаимодействия между актином и миозином регулируется тропонин-тропомиозиновыми комплексами и ионами кальция [21].

При отсутствии кальция в системе молекулы тропомиозина препятствуют образованию акто-миозиновых комплексов, закрывая активные центры связывания на актиновых нитях (рис. 1.2). При увеличении концентрации Ca^{2+} происходит образование кальций-тропомиозиновых комплексов ($CaTnC$), которые образуются в результате присоединения ионов Ca^{2+} к молекулам тропонина С (TnC).

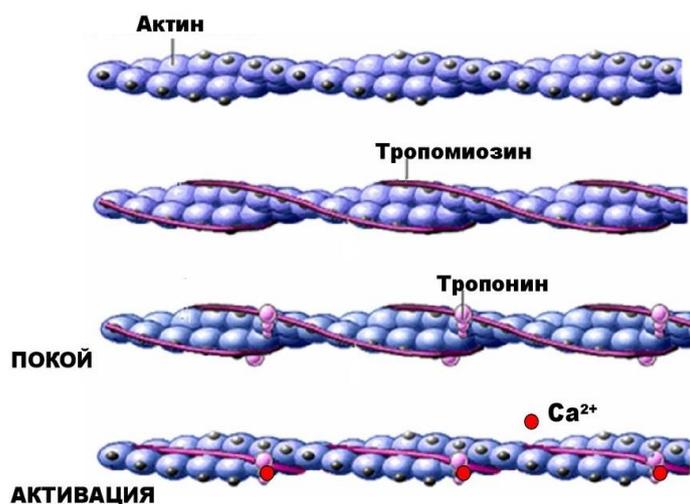


Рисунок 1.2. Регуляторный тропонин-тропомиозиновый комплекс на актиновой нити. При связывании Ca^{2+} с тропонином С открываются посадочные места для головок миозина.

Необходимая концентрация кальция для активации сократительных белков в клетке достигается за счет его высвобождения из сети саркоплазматического ретикула (СР) (рис. 1.3) в саркоплазму. Это происходит в ответ на электрический сигнал, приходящий на мембрану клетки. СР представляет собой сеть трубочек, пронизывающих клетку. Можно выделить два отдела саркоплазматического ретикула: терминальные цистерны, располагающиеся недалеко от мембраны клетки, и продольный ретикулум, располагающийся внутри клетки и окружающий саркомеры. На мембране терминальных цистерн находятся скопления крупных белков, называемых рианодинные рецепторы или RyR-каналы, через которые проходит высвобождение кальция в саркоплазму. На мембране продольного ретикула расположены молекулы кальциевого насоса (SERCA), через который против градиента концентрации происходит обратная транслокация Ca^{2+} из саркоплазмы в СР [22].

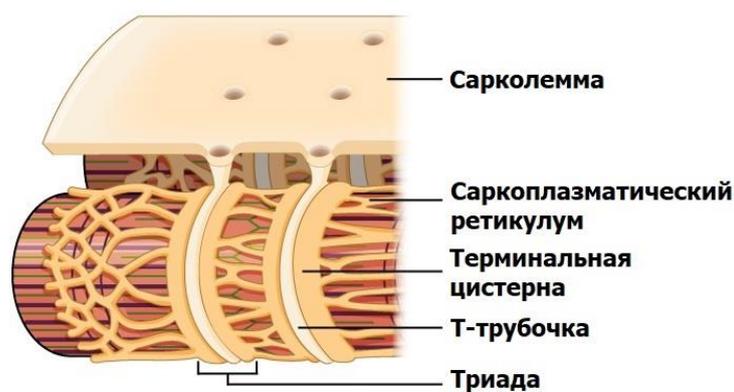


Рисунок 1.3. Сеть саркоплазматического ретикула в кардиомиоците. Триада – одна поперечная Т-трубочка (впячивания мембраны внутрь клетки) и прилегающие к ней мембраны саркоплазматического ретикула.

В результате образования кальций-тропониновых комплексов на актине открываются центры связывания так, что миофибриллярные головки получают возможность взаимодействовать с актином. Это запускает цикл сокращения-

расслабления мышцы за счет образования поперечных мостиков между актином и миозином.

1.2 Электромеханическое сопряжение в кардиомиоците

Механический ответ сердечной мышцы связан с её электрическим возбуждением. Такую связь называют «электромеханическим сопряжением» (ЭМС) [24, 25]. Центральная роль в ЭМС отводится динамике изменения концентрации ионов кальция (Ca^{2+}) в сердечной клетке [24]. Внутриклеточные механизмы, лежащие в основе ЭМС, хорошо известны и изучены, поэтому мы кратко опишем схему взаимодействия внутриклеточных процессов, протекающих в клетке (рис. 1.4).

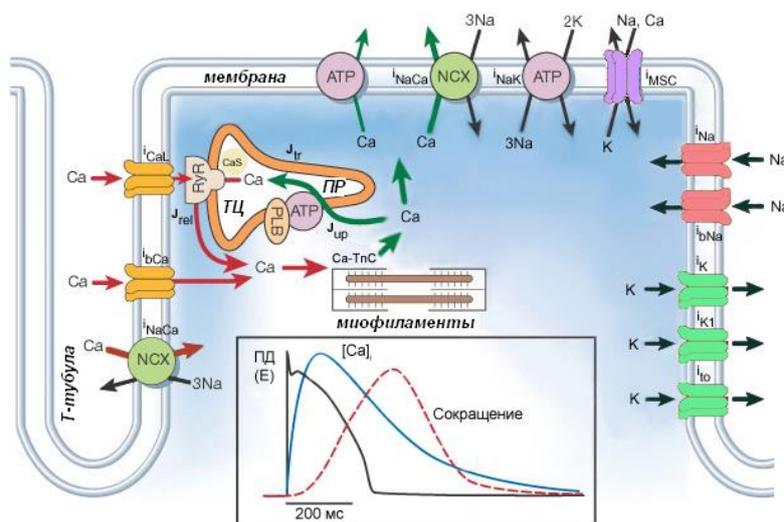


Рисунок 1.4. Схема электромеханического сопряжения в кардиомиоците (адаптирована из [24]). Показаны основные ионные механизмы генерации ПД; кальциевые потоки, обуславливающие изменение концентрации внутриклеточного кальция $[\text{Ca}^{2+}]_i$; сократительные белки, генерирующие активную силу (укорочение-растяжение) клетки.

Кардиомиоциты активируются в результате распространения волны возбуждения по ткани миокарда. В результате электрической стимуляции клетки возникает изменение разности потенциалов на её мембране, называемое потенциалом действия (ПД). Его изменение определяется

совокупностью ионных токов (в основном, Ca^{2+} , Na^+ , K^+) проходящих через мембрану клетки по специфичным и неспецифичным каналам, обменникам и насосам. В свою очередь, изменение мембранного потенциала приводит к изменению проводимости (проницаемости) мембраны по отношению к тем или иным ионам, меняя величину и направление соответствующих токов.

У потенциала действия кардиомиоцитов рабочего миокарда желудочков выделяют пять фаз (рис. 1.5) [26]:

Фаза 0. Начальная фаза возбуждения – *фаза быстрой деполяризации*, т.е. достижение нулевой разности потенциалов, а затем смена поляризации мембраны. После достижения порогового уровня мембранного потенциала резко увеличивается проницаемость мембраны клетки для ионов Na^+ , которые быстро устремляются внутрь клетки (быстрый натриевый ток).

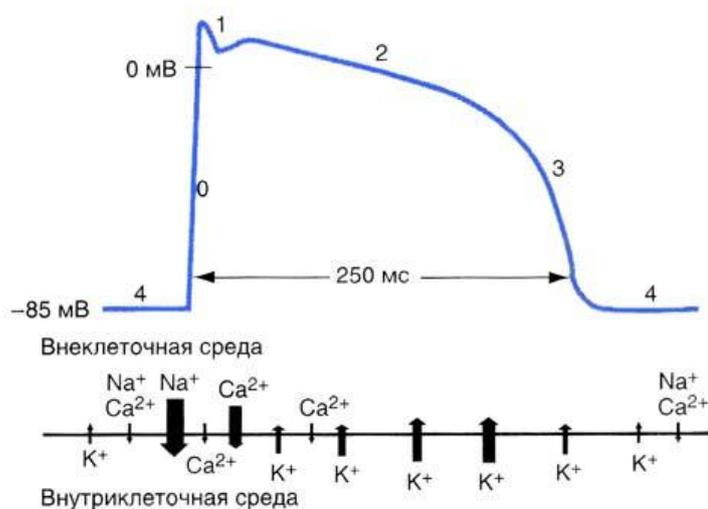


Рисунок 1.5. Ионные токи в разные фазы потенциала действия рабочего кардиомиоцита желудочков. Толщина, направление и положение стрелок на оси соответствуют интенсивности, направлению и времени возникновения тока ионов. Фазы потенциала действия обозначены цифрами вдоль кривой.

Фаза 1. Фаза начальной быстрой реполяризации. Реполяризация – восстановление поляризации, т.е. исходной отрицательной разности

потенциалов. Как только величина потенциала достигает примерно +30 мВ, проницаемость мембраны для ионов Na^+ существенно снижается, а для ионов K^+ - начинает постепенно увеличиваться, что обуславливает выход положительных зарядов из клетки и снижение мембранного потенциала в сторону нулевого значения разности потенциалов.

Фаза 2. *Фаза плато.* В течение этой фазы величина потенциал снижается, но медленно, так что на кривой ПД наблюдается своеобразное плато. Эта фаза обусловлена одновременным противоположно направленным входом ионов Ca^{2+} через кальциевые каналы и выходом ионов K^+ через калиевые каналы. Продолжительность этой фазы достаточно велика и может составлять 100-200 мс. В течение фазы 2 мышечная клетка остается в возбужденном состоянии.

Фаза 3. *Фаза поздней быстрой реполяризации.* К началу фазы 3 резко практически до исходного уровня уменьшается проницаемость клеточной мембраны для Na^+ и Ca^{2+} , и значительно возрастает проницаемость для K^+ . Поэтому вновь начинает преобладать выведение ионов K^+ наружу из клетки, что приводит к восстановлению прежней поляризации клеточной мембраны. Мембранный потенциал достигает величины потенциала покоя.

Фаза 4. *Потенциал покоя.* Во время этой фазы происходит восстановление исходных концентраций ионов внутри и вне клетки благодаря действию различных механизмов активного транспорта, в частности, Na^+ - K^+ -насоса.

При этом ПД по продолжительности занимает приблизительно треть всего цикла сокращения в клетках рабочего миокарда. Длительность потенциала действия (ДПД) и его конфигурация различаются у кардиомиоцитов из разных отделов сердца. Кроме того, есть существенные отличия ПД в зависимости от расположения клеток в толще стенки левого желудочка, например, в различных трансмуральных и продольных слоях стенки левого желудочка [27]. Так же характеристики ПД варьируют в

зависимости от вида животных, например, ДПД в клетках рабочего миокарда желудочка крысы составляет ≈ 100 мс, а у кролика ≈ 300 мс [25].

При деполяризации клетки активируются кальциевые каналы L-типа, расположенные на мембране клетки в Т-трубочках, при этом в диадическое пространство (субпространство), расположенное между мембраной клетки и терминальными цистернами СР, поступает небольшое количество ионов Ca^{2+} , стимулируя открытие высвобождающих рианодиновых каналов (рис 1.5). Поскольку концентрация свободного кальция ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) в СР (≈ 1 μM) намного выше чем в саркоплазме (≈ 0.1 μM), происходит резкое лавинообразное высвобождение Ca^{2+} из СР – так называемый процесс кальцием вызванного высвобождения кальция [24]. Вызванное этим характерное изменение $[\text{Ca}^{2+}]_i$ называется Ca^{2+} -переходом и имеет небольшой сдвиг по времени по отношению к генерации ПД в течении всего сократительного цикла. Увеличение $[\text{Ca}^{2+}]_i$ приводит к образованию CaTnC комплексов, что вызывает, как было описано выше, открытие свободных центров на актине, и приводит к образованию поперечных мостиков между актином и миозином. Конформация прикрепленных мостиков проходит несколько стадий своего существования (переход из слабо- в сильно-связанное или силогенерирующее состояние) и обеспечивает генерацию напряжения в саркомере и скольжение актиновых (тонких) нитей относительно миозиновых (толстых), что вызывает укорочение [25, 28]. После этого происходит последующее открепление мостиков, т.е. отсоединение миозиновых головок от актина. Таким образом, кинетика прикрепления-открепления поперечных мостиков, зависящая от концентрации CaTnC комплексов ($[\text{CaTnC}]$) определяет сократительный цикл саркомера.

Процесс расслабления мышцы происходит в результате распада CaTnC комплексов и выведения Ca^{2+} из саркоплазмы. Большая часть кальция переносится в сеть СР при помощи ионтранспортирующих АТФазных насосов (SERCA), расположенных на мембране продольного ретикулума, а оставшаяся

часть выводится из клетки в прямую фазу (*forward-mode*) работы Na^+ - Ca^{2+} обменника (когда Ca^{2+} в обмен на Na^+ выводится из клетки) и частично при помощи кальциевой АТФазы сарколеммы. Направление Na^+ - Ca^{2+} обменного тока зависит от значения мембранного потенциала клетки и от внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} . Более подробно эти и множество других эффектов и процессов электромеханического сопряжения приведены в обзоре [29].

Таким образом, мы имеем классическую схему электромеханического сопряжения, которая определяет генерацию силы и укорочение клетки благодаря кинетике поперечных мостиков, которая, в свою очередь, регулируется кинетикой Ca_{TnC} комплексов. При этом ключевую роль в динамике кальция играет сеть SR , а также согласованная работа Ca^{2+} каналов, насосов и обменников, которые обеспечивают регуляцию общего содержания Ca^{2+} и его в циклическое изменение концентрации в саркоплазме клетки в зависимости от условий сокращения. Формализация схемы электромеханического сопряжения, используемой в модели кардиомиоцита и её детальное описание приведены в Главе 2 и Приложении 1.

1.3 Механо-электрическая обратная связь в сердечной клетке

В семидесятые-восемидесятые годы были получены экспериментальные данные, свидетельствующие о существовании обратной связи между механическими условиями сокращения и расслабления сердечной мышцы и длительностью и формой потенциала действия [30–35]. Было показано, что длительность потенциала действия (ДПД) становится больше с уменьшением нагрузки против которой укорачивается мышца [31]. Также было показано, что увеличение начальной длины волокна укорачивает ПД [31, 33].

В дальнейшем в экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что механические условия сокращения влияют на электрическую

функцию сердца. Это явление получило название механо-электрической обратной связи [36, 37].

Было установлено, что форма и длительность потенциала действия зависят от начальной длины кардиомиоцита, проложенной нагрузки, длительности, амплитуды, скорости и времени начала навязанной деформации. Эти данные были получены в обширном ряде экспериментальных (на миокарде животного и человека) и теоретических (с помощью математических моделей) работ. Все это свидетельствует о существенной роли механических условий сокращения кардиомиоцитов в ткани миокарда и определяет важность дальнейшего их изучения.

Механизмы механо-электрической обратной связи

В современных исследованиях выделяют два основных механизма работы механо-электрической обратной связи в миокарде [4, 36, 37]:

- механочувствительность внутриклеточной кинетики кальция;
- существование чувствительных к механической нагрузке каналов.

Механочувствительность кинетики Ca^{2+} . Экспериментально было показано, что сродство TnC к Ca^{2+} зависит от механических условий сокращения и определяется кооперативными механизмами [38–40].

Было установлено несколько механизмов кооперативности [38], существенных для механо-кальциевой обратной связи:

- увеличение концентрации присоединенных к актиновой нити поперечных мостиков приводит к увеличению сродства TnC к Ca^{2+} [38, 41], что в рамках математических моделей называют мостиковой кооперативностью;
- увеличение Ca_{TnC} комплексов вблизи данного способствует удерживанию Ca^{2+} в нем – кооперативность второго типа [38, 42];
- доля активных мест связывания на актиновой нити в зоне перекрытия нелинейно возрастает с увеличением концентрации Ca_{TnC} комплексов.

Получается, что на сродство TnC к Ca^{2+} влияют механические условия сокращения сердечной мышцы, в частности, через межфиламентарные расстояния и зону перекрытия тонких и толстых нитей, которые влияют на вероятность прикрепления поперечных мостиков. Это меняет динамику образования Ca_{TnC} комплексов и изменяет временной ход концентрации свободного кальция в клетке.

Такая модуляция амплитуды и длительности кальциевого перехода может отражаться на временном ходе кальций-чувствительных токов, проходящих через мембрану клетки [31], что приводит к аналогичным изменениям в длительности потенциала действия. В этом процессе важную роль играет Na^+ - Ca^{2+} обменный ток, который вносит значительный вклад в развитие ПД [43]. Кроме того, было установлено, что внутриклеточный кальций влияет на ток через медленные кальциевые каналы, на кальций зависимые калиевые токи и на инактивацию некоторых токов через механочувствительные каналы [44]. Таким образом, через кинетику свободного внутриклеточного кальция происходит влияние механических условий сокращения сердечной мышцы на ПД.

Механочувствительные каналы. Другим возможным внутриклеточным механизмом механо-электрической обратной связи называют механочувствительные каналы (МЧК) [1, 45]. Недавние исследования по изучению этих каналов дали новый толчок в изучении механизмов влияния механических условий сокращения кардиомиоцитов на электрические явления возникающие в них [2, 45–50]. МЧК были выделены как один из клеточных механизмов механо-электрической обратной связи, так как их кинетика, величина тока и его направление (реполяризация или деполяризация) определяются механическими условиями в которых происходит сокращение [48]. Было установлено, что при растяжении кардиомиоцитов желудочков возникает деполяризующий ток, который зависит от степени растяжения. Небольшие по величине деформации препаратов сердечной ткани в диастолу

приводят к возникновению небольшого деполяризующего тока при возврате к исходной длине препарата ток прекращается [47, 48]. Тогда как большие механические деформации могут привести к возникновению внеочередного возбуждения в миокарде [51], т.к. деполяризующего тока достаточно для генерации нового ПД [52]. Было также показано, что момент деформации кардиомиоцитов (в систолу или диастолу) влияет на вклад механочувствительных каналов в изменение потенциала действия, а длительность ПД меняется главным образом за счет протекающей реполяризации.

Предполагается, что механо-электрическая связь в контуре электромеханического сопряжения в кардиомиоцитах лежит в основе макроскопических проявлений влияния механики на электрическую функцию миокарда [1]. Однако в экспериментах технические ограничения не позволяют наблюдать за всеми динамическими процессами, сопровождающими электромеханическое взаимодействие кардиомиоцитов в ткани. 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 большинстве работ основное внимание уделяется мембранным механизмам реализации клеточной механо-электрической связи через МЧК [7–9]. Значительно меньше изучена роль механизмов внутриклеточной механо-кальциевой обратной связи в электромеханическом сопряжении в миокарде. Поэтому в нашем исследовании мы сосредоточились на изучении влияния механо-электрической обратной связи через механизмы механочувствительности кинетики Ca^{2+} на клеточном и тканевом уровнях. Механо-электрическая обратная связь является особым, малоизученным контуром регуляции функции сердечной мышцы, её изучение, в том числе в рамках теоретических моделей является актуальной задачей современной биофизики.

Клиническая значимость механо-электрической обратной связи

С клинической точки зрения механизмы механо-электрической обратной связи проявляются при различных заболеваниях сердца и нарушениях его функции, приводящих к изменению механической функции сердца. В клинической практике известны случаи внезапной смерти человека при сильном ударе в грудь (лат. *Commotio Cordis* «потрясение сердца»), которую связывают с растяжением миокарда [53–55], что приводит к нарушению нормального сердечного ритма. Это явление требует изучения механизмов возникновения нарушения ритма сердца и разработки средств защиты.

Кроме нарушений, вызванных мгновенным изменением механического состояния мышцы, в клинических исследованиях наблюдают возникновение аритмии в условиях хронической сердечной недостаточности при расширении камер сердца (например, при дилатационной кардиомиопатии). Длительная перегрузка сердца объемом может приводить к его ремоделированию и создавать условия для возникновения аритмий [56]. При этом изменения уровня потенциала покоя, длительности ПД и рефрактерного периода клеток, а также скорости проведения возбуждения по ткани приводят к усилению уязвимости миокарда к возникновению эктопической активности.

Еще одним фактором, способствующим возникновению нарушения ритма, может служить усиление электрической и механической неоднородности миокарда. Например, при ишемической болезни сердца происходит ухудшение сократительной функции участков миокардиальной ткани из-за недостаточного снабжения их кислородом. Это приводит к тому, что такой ишемизированный участок во время сокращения нарушает механическую функцию соседних здоровых областей, что может приводить к нарушению нормального хода возбуждения и возникновению аритмии [57].

Это указывает на важность изучения электрической и механической неоднородности сердечной ткани, которая существует в норме и возникает при некоторых патологиях.

1.4 Электрическая и механическая неоднородность миокарда

Феномен неоднородности миокарда стал изучаться еще в 30-е годы XX века, однако наиболее интенсивный период накопления данных о различии в электрических и механических свойствах сердечных клеток пришелся на последние двадцать лет. Были получены экспериментальные данные позволявшие охарактеризовать неоднородность свойств кардиомиоцитов на молекулярном уровне.

Карл Виггерс (C. Wiggers) в своей работе 1927 года [58] предположил, что последовательность активации кардиомиоцитов в изоволюмическую фазу сокращения является важным механизмом, улучшающим механическую функцию сердца. Он высказал идею, что в процессе взаимодействия клетки, которые активировались раньше, начинают сокращаться растягивают клетки, которые активируются позднее, поэтому электрическое возбуждение приходит в клетки с различным механическим состоянием. Эту фазу сократительного цикла он назвал "entrant phase" или вступительной (предварительная) фазой.

Дирк Брусаерт (D. Brutsaert) в работе 1987 года [59] включил феномен пространственно-временной неоднородности миокарда в число важнейших факторов, определяющих механическую функцию миокарда и контролирующих цикл сокращения-расслабления.

А.М. Кац (A. Katz) и П.Б. Кац (P. Katz) в 1989 году обобщили имеющиеся на тот момент экспериментальные данные о неоднородности миокарда и пришли к следующим выводам [60]: 1) неоднородность кардиомиоцитов - это результат адаптации к локальным механическим условиям в различных регионах сердца; 2) эта адаптация происходит за счет различных изоформ

сократительных белков; 3) адаптация к локальным механическим условиям обеспечивает однородный механический ответ на уровне органа и оптимизирует механическую работу сердца.

Впоследствии были найдены различия в трансмуральных свойствах кардиомиоцитов из субэндокардиального, срединного и субэпикардиального слоев стенки желудочков. В экспериментах на изолированных кардиомиоцитах из различных слоев стенки желудочка крысы и хорька [61] было установлено, что субэндокардиальные клетки обладают большей жесткостью, чем субэпикардиальные клетки. Эти различия могут быть связаны с разницей в сродстве TnC к кальцию и зависеть от изоформ миозина быстрой v_1 и медленной v_3 [62], которые различным способом распределены между кардиомиоцитами эндокарда и эпикарда, и различаются по скорости циклирования поперечных мостиков.

На изолированных кардиомиоцитах морской свинки [63, 64] и собаки [65] было установлено, что в клетках субэндокарда наблюдается наибольшее укорочение в ненагруженном состоянии, наименьшая скорость укорочения (в процентах от длины клетки), наибольшее время достижения максимума силы и меньшая скорость расслабления по сравнению с субэпикардиальными клетками.

Было показано, что изолированные кардиомиоциты из различных слоев левого и правого желудочка отличаются по морфологии потенциала действия, их фармакологической чувствительности и реакцией на частоту сердцебиения [27, 66, 67]. Морфологическая неоднородность ПД выражается в значительном отличии экспрессии ионных токов, в частности, калиевых [66, 68].

Все вышеперечисленные экспериментальные данные хорошо согласуются с результатами физиологических исследований, полученных на изолированных кардиомиоцитах человека. С помощью ядерно-магнитного резонанса детально было исследовано структура и функциональная гетерогенность субэндокардиальных и субэпикардиальных слоев желудочков

сердца человека. Было показано, что в субэпикардальном слое напряжение больше, чем субэндокардиальном и растет по направлению от верхушки к базе во время изоволюмической фазы сокращения сердца [69–71].

Итак, миокардиальная ткань неоднородна по электрическим и механическим свойствам. Субэндокардиальные клетки по сравнению с субэпикардиальными характеризуются большей ДПД, более длительным Ca^{2+} переходом и, как следствие, более длительным циклом сокращения и низкой скоростью сокращения и расслабления. Так как субэпикардиальные клетки активируются ранее чем субэндокардиальные предполагается, что эти различия позволяют обеспечить синхронность сокращения всех клеток миокарда [72].

Различия в электрических и механических свойствах клеток также могут быть следствием некоторых патологий. Возникающие при этом процессы десинхронизации волны деполяризации и реполяризации могут приводить к возникновению аритмии [67]. Дисперсия реполяризации (ДР) является одним из важнейших показателей электрической функции миокарда. Она определяется как разность между временем окончания реполяризации в клетках. Увеличение ДР является существенным фактором риска возникновения аритмий [73, 74].

Особую роль в механизмах неоднородности играют механо-электрические обратные связи в клетках миокарда. Различия в амплитуде и длительности укорочения клеток из разных слоев стенки и различное время их активации приводит к возникновению непрерывно меняющихся условий сокращения и механического нагружения. В результате чего возникает очень сложная система прямых и обратных связей между активацией кардиомиоцитов и сокращением каждого из них.

Физиологические исследования влияния электрической и механической неоднородности на функцию миокарда позволяют получать важные результаты, но они имеют ряд естественных ограничений, связанных с тем, что кардиомиоциты, при взаимодействии друг с другом, находятся в очень

сложном поле деформаций и напряжений в стенке желудочков. Практически невозможно выделить комплекс причин, обуславливающих существование неоднородности в миокарде. Также ничего неизвестно о влиянии механо-электрической обратной связи на кардиомиоциты в неоднородном сегменте миокарда во время цикла сокращения-расслабления сердечной мышцы.

Из всего вышесказанного следует, что многочисленные внутриклеточные процессы, которые участвуют в механизмах прямой электромеханической и обратной механо-электрической связях тесно связаны друг с другом. Это затрудняет исследование механизмов, лежащих в основе тех или иных явлений, получаемых в физиологических экспериментах. Кроме того, в зависимости от того на каком уровне проводятся исследования (клеточном, тканевом, органном) эта связь может вносить различный вклад и проявляться по-разному. В связи с этим математическое моделирование в области физиологии и медицины является уникальным инструментом, позволяющим выяснить причинно-следственные связи и механизмы изучаемых электрических и механических явлений в миокарде.

1.5 Математическое моделирование электромеханической функции миокарда

За прошедшие годы были разработаны математические модели, которые описывают электрическую и механическую функцию сердца на различных уровнях организации, начиная с молекулярного и заканчивая моделями целого сердца [6]. Эти модели, в зависимости от задач математического моделирования и от имеющихся экспериментальных данных, имеют различный уровень детализации. Так, например, в моделях генерации ПД авторы основное внимание уделяют описанию изменений различных ионных токов, которые участвуют в формировании ПД и влияют на его временной ход при воздействии различных электрофизиологических факторов [75]. В моделях сердечной ткани процессы, протекающие на клеточном уровне,

зачастую описываются в значительно меньшей степени детализации, вплоть до простых феноменологических моделей клеток [76]. В этом случае авторы в большей степени уделяют внимание процессам проведения возбуждения и возникающим аномалиям в электрической функции миокарда при аритмии или повреждении ткани, например, при инфаркте.

Так как тема данного исследования ограничивается изучением электромеханической функции на клеточном и тканевом уровне, остановимся кратко лишь на тех моделях, которые моделируют и электрические и механические явления в кардиомиоцитах. В основе моделей электромеханического поведения клетки рабочего миокарда лежат ряд электрофизиологические модели, например: 1) модель Нобла (Noble) [75]; 2) модель Лао-Руди (Lou-Rudy) [77]; 3) модель Джафри-Райса-Винслоу (Jafri-Rice-Winslow) [78]; 4) модель О'Хара (O'Hara) [79] 5) модель Тентушер-Нобл-Нобл-Панфилов (TNNP) [80]. К этим моделям добавляются механические модели с различной степенью подробности описания механического поведения кардиомиоцитов. Электромеханические модели, в принципе, могут быть получены путем связывания любой из перечисленных выше моделей с миофиломентарной моделью (МФ) с соответствующим описанием кальциевой кинетики. В таблице 1 перечислены основные миофиломентарные модели.

Таблица 1. Миофиломентарные модели мышечного сокращения.

Вид	Автор	Год
лягушка	Hill [81]	1938
	Huxley [18]	1957
млекопитающие	Panerai [82]	1980
кролик	Peterson et al. [83]	1991
	Izakov et al. [41]	1991
	Landesberg et al. [84]	1994
кролик	Katsnelson et al. [85]	1996
	Guccione et al. [86]	1998
	Hunter et al. [87]	1998
морская свинка	Winslow et al. [88]	1998
кролик	Rice et al. [89]	1999
хорек	Rice et al. [90]	2000

морская свинка	Razumova et al. [91]	2000
млекопитающие	Hunter et al. [92]	2001
	Nickerson et al. [93]	2001
млекопитающие	Katsnelson et al. [94]	2004
морская свинка	Schneider et al. [95]	2006
	Negrone and Lascano [96]	2008
	Niederer et al. [97]	2009

Первая электромеханическая модель была разработана в группе Р. Кауфмана (R. Kaufmann) в 1974 году [98], подробнее эта модель описана в обзоре С. Нидерера (S. Niederer) 2009 года [99]. Интересно то, что эта модель была реализована с помощью аналогового компьютера. Модель воспроизводила феноменологическое развитие напряжения.

Другими ранними электро-механическими моделями являются модели Алана Вонга (A. Wong [100]) 1981 года и Давида Адлера и др. (D. Adler [101]) 1985 года, которые были основаны на миофиламентарной модели Вонга 1971 года [102]. Последний добавил Ca^{2+} -вызванную активацию циклирования поперечных мостиков (XB), предложенную Хаксли [18].

Модель Д. Хильгемана (D. Hilgemann) и Д. Нобла (D. Noble) 1987 года [103] предсердия кролика была основана на электрофизиологических модели Нобла и дополнительно включала два дифференциальных уравнения: одно из которых описывало кальциевую активацию, а второе связывание поперечных мостиков. Эта модель является устаревшей, поскольку имеет ряд аспектов, не соответствующих современным экспериментальным данным.

Позднее модернизированная электрофизиологическая модель Нобла [75] клетки левого желудочка морской свинки была объединена с МФ моделью разработанной группой Изакова в 1991 году [41]. Полученная электро-механической модель в литературе упоминается как Екатеринбург-Оксфордская модель (ЕО) [104]. МФ модель имеет значительно более подробное описание деталей, чем модель Хильгеман-Нобл и позволяет исследовать широкий ряд сложных явлений в миокарде [105]. По сути эта

была первая электромеханическая модель, позволяющая описывать широкий круг экспериментальных данных.

В электромеханической модели Райс-Джафри-Уинслоу 2000 года [90] были интегрированы миофиломентарная модель Райса и др. 1999 года [106] и модель потенциала действия морской свинки Джафри и др. 1998 года [78]. Модель включала феноменологические представления о кооперативных взаимодействиях между соседними мостиками цепи миозина и описывала изометрический режим сокращения мышцы. Д. Райс и др. [107] в 2008 году предложили развитие своей миофиламентарной модели Райс-Хантер-Винслоу [106]. В данной работе авторы расширили описание режимов сокращения (к изометрическому был добавлен изотонический) и провели верификацию модели по отношению широкому ряду экспериментальных данных.

Еще одной известной электромеханической моделью является модель Нидерер-Пандит-Хинч 2007 года [108], основанная на миофиламентарной модели кардиомиоцита крысы Нидерера и др. [109] и электрофизиологической модели кардиомиоцитов Пандит и др. [110], так же модели кальциевой динамики Хинча и др. [111]. Комбинированная модель была использована для исследования предполагаемых механизмов медленного ответа силы.

Все перечисленные выше работы впоследствии подвергались различным модификациям для изучения различных факторов, влияющих на процессы электромеханического сопряжения. Например, К. Тран и др. [112] недавно изменили модель Райса 2008 года [107], включив данные о связывании и высвобождении метаболитов, таких как АТФ, АДФ, Р_i и H, полученных на различных препаратах.

Резюмируя все вышесказанное, можно заключить, что к настоящему времени имеются лишь несколько моделей молекулярно-клеточного уровня, в той или иной степени интегрирующие электрические, механические процессы и кальциевую динамику в сердечных клетках. Каждая из этих моделей

описывает, в той или иной степени подробности, некоторую совокупность экспериментальных данных полученных на изолированных препаратах сердец различных видов животных. Одна из таких моделей («Екатеринбург-Оксфорд») разрабатывается в ИИФ УрО РАН [104]. Эта модель верифицирована в многочисленных экспериментах, имитирующих экспериментальные условия, и, на наш взгляд, воспроизводит практически все известные экспериментальные данные, демонстрирующие влияние механических воздействий на форму и длительность ПД в сердечной мышце [10, 113]. Поэтому эта модель была выбрана в качестве основной модели клеточного уровня для разработанной одномерной модели сердечного мышечного волокна (см. Главу 2 и Приложение 1).

В последние годы, благодаря развитию вычислительной техники, было разработано несколько электромеханических моделей работы сердечной мышечной ткани, левого желудочка и целого сердца. Все эти модели включают в себя описание электрики и механики на уровне клетки с описанием электрических и механических свойств самой ткани как сплошной среды, в которой клетки взаимодействуют друг с другом. Широкое развитие получили модели органного уровня (см. обзор [6]). В этих работах авторы учитывают не только свойства материала стенки желудочков, но также их архитектуру: геометрию сердца и ориентацию мышечных волокон в миокарде, что важно для электрического и механического моделирования функции миокарда [114], т.к. определяет существенную анизотропность механических свойств мышечной ткани, которые были определены в ряде экспериментальных исследований [115–117]. С наиболее полным обзором работ по моделированию функции левого желудочка или целого сердца можно ознакомиться из обзорных работ [6, 118].

Однако изучение на этих моделях тонких эффектов электромеханического сопряжения и механо-электрической обратной связи представляется затруднительным, поскольку на указанные явления

существенно влияют геометрия сердца и направления хода волокон в различных его регионах. Для этого удобнее использовать более простые модели миокардиальной ткани. Так, например, в группе профессора А. Панфилова была разработана одна из немногих моделей электромеханического сопряжения миокардиальной ткани, при помощи которой были исследованы причины возникновения спиральных волн и их брейкапа (break-up) [119].

Экспериментальные данные [12, 120], полученные на целом сердце, показывают, что миокардиальная ткань в левом желудочке сердца состоит из мышечных волокон, имеющих сложную спиральную конфигурацию [121] и пролегающих в стенке желудочка от верхушки к основанию и через толщу стенки миокарда от субэндокарда до субэпикарда [122]. Предполагается, что кардиомиоциты в волокне соединены друг с другом преимущественно последовательно. При этом преимущественное направление деформации кардиомиоцитов и распространение электрической волны возбуждения направлено вдоль направления мышечного волокна. Такая организация ткани формирует анизотропию среды, обеспечивая основные направления распространения электрического и механического сигналов в миокардиальной ткани вдоль мышечных волокон. Известно, что скорость проведения электрического возбуждения вдоль волокон в 3-4 раза выше, чем поперек волокон [123], а активное напряжение, генерируемое миокардом, можно считать одноосным, направленным только вдоль мышечного волокна. 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 миокарда в норме и при патологии. Такие модели необходимы для сфокусированного изучения влияния электрического и механического взаимодействия между клетками в ткани миокарда, поскольку изучение регуляции их функции в норме и при патологии является актуальной задачей современной биофизики.

1.6 Моделирование нарушения электрической и механической функции миокарда

Нарушения ритма являются распространенными и потенциально смертельными осложнениями, которые возникают при различных заболеваниях сердца.

Экстрасистолия – это одна из самых распространенных разновидностей аритмий, характеризующаяся появлением внеочередного сокращения со стороны сердечной мышцы либо же несколькими внеочередными сокращениями. Экстрасистолия, симптомы которой возникают не только у больных, но и у здоровых людей.

Появление экстрасистолии объясняют возникновением эктопических очагов, характеризующихся повышенной активностью и локализованных вне пределов синусового узла (то есть в желудочках, в предсердиях либо в атриовентрикулярном узле). Образованные в этих очагах внеочередные импульсы начинают распространяться вдоль сердечной мышцы, провоцируя, тем самым, преждевременные сердечные сокращения. Объем выброса крови при экстрасистолии ниже нормы, по этой причине частые экстрасистолы (внеочередные сокращения отдельных частей сердца), возникающие чаще 6-8 раз за минуту, могут привести к заметным изменениям в минутном объеме кровообращения. Следует заметить, что чем раньше начнет развиваться экстрасистола, тем, соответственно, меньшим будет экстрасистолический выброс крови. Данные особенности, прежде всего, отражаются на коронарном кровотоке, а также могут в существенной степени усложнить уже существующую у больного сердечную патологию. В зависимости от конкретного вида экстрасистол определяется их индивидуальная клиническая значимость, а также соответствующие им прогностические характеристики. Самые опасные экстрасистолии – желудочковые. Их развитию сопутствуют наличие органических поражений сердца.

Выделяют два вида триггерной активности: ранние постдеполяризации и задержанные постдеполяризации, которые значительно ухудшают насосную функцию сердца. Первые представляют собой вторичные деполяризации, возникающие в фазу плато или конечной реполяризации ПД. Вторые возникают после полной реполяризации. Механизмом для их запуска может являться спонтанное высвобождение ионов кальция из СР при его перегрузке кальцием. Одним из распространенных случаев нарушений ритма и механической активности, наблюдаемых как в сердечной клетке, так и в целом сердце, является возникновение механического альтернанса [101]. Механическим альтернансом называется чередование двух различных величин амплитуды силы сокращения сердечной мышцы (которое сопровождается чередованием пиков кальциевых переходов). Механические и кальциевые альтернаны могут происходить как одновременно с альтернаниями амплитуды ПД, так и на фоне регулярных ПД.

В последнем случае возникает электромеханическое разобщение, которое может быть либо частичным, либо полным. Часто альтернанс появляется в ответ на внешние воздействия, например: изменения в скорости стимуляции, увеличение концентрации ионов кальция, снижение температуры.

Известно, что альтернанс коррелирует с возникновением определенных форм сердечных аритмий [124, 125], и таким образом, изучение внутриклеточных регуляторных механизмов альтернанса и аритмогенеза связаны между собой.

Кальциевая перегрузка кардиомиоцитов – один из важных факторов, способствующих как понижению их механической активности, так и возникновению аритмии. Известно, что кальциевую перегрузку кардиомиоцитов может вызывать снижение скорости работы $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -насоса, т.к. оно способствует постепенному накоплению натрия в кардиомиоцитах, а рост концентрации натрия увеличивает $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ обмен, что, в свою очередь,

ведет к накоплению кальция [24]. Особую важность исследованиям нарушений ритма и механической функции кардиомиоцитов при перегрузке кальцием придает то обстоятельство, что кальциевая перегрузка является одной из предпосылок возникновения острой сердечной недостаточности. Перегрузка кардиомиоцитов кальцием в связи с ослаблением активности Na^+ - K^+ -насоса может возникнуть также и как результат терапии, применяемой при хронической сердечной недостаточности.

Известно, что нарушения ритма могут возникать наряду с изменением механических условий сокращения сердца. При этом механо-электрические обратные связи проявляются не только в нормальной сердечной деятельности, но также могут способствовать возникновению нарушений ритма. Такие явления могут быть результатом изменения условий сокращения сердца, что через механизмы механо-электрической обратной связи, могут влиять на его электрическую функцию. Механические aberrации могут индуцировать нарушение сердечного ритма, в том числе приводящие к внезапной остановке сердца [126].

Исследования, посвященные математическому моделированию нарушений ритма, вызванных перегрузкой кальцием [127–129], включая случай пониженной активности Na^+ - K^+ насоса [127], в основном сфокусированы только на электрической активности кардиомиоцитов и не учитывают одновременные нарушения их механической функции и возможной роли механико-электрической обратной связи в моделируемых аритмиях. Поэтому изучение возможного вклада механических факторов в аритмогенез при кальциевой перегрузке кардиомиоцитов является важной задачей, решать которую можно с помощью математического моделирования.

Заключение к главе 1

Резюмируя все вышесказанное, следует отметить, что существует немало открытых вопросов, касающихся механизмов реализации механо-

электрической обратной связи как на уровне клетки, так и на уровне ткани в норме и при патологии.

Для изучения этих явлений, в данном диссертационном исследовании, мы предлагаем использовать разработанную модель многоклеточного одномерного волокна сердечной мышцы, описывающую как распространение электрического возбуждения, так и сокращение волокна.

1D-моделирование электрической и механической функций ткани миокарда является важным шагом в процессе разработки 3D-моделей электромеханики. Существует ряд принципиальных проблем, которые могут быть решены только с помощью трехмерных моделей. Например, только трехмерное или по крайней мере двумерное моделирование позволяет сформулировать и проанализировать одну из важных задач электрофизиологии сердца: оценка роли электрической и механической анизотропии сердечной ткани в норме и при патологии.

Тем не менее, многоклеточное волокно является ключевым участником сердечной деятельности, и поэтому представляется разумным рассматривать одномерную модель сердечного мышечного волокна как простейшую модель сердечной ткани. Действительно, электрическое возбуждение быстрее распространяются вдоль волокна, чем поперек. Кроме того, как механическое напряжение, развиваемое кардиомиоцитами, так и их соответствующие деформации, направлены преимущественно вдоль волокна, определяя, в основном, общую механическую активность желудочка. Эти процессы могут быть детально исследованы в рамках одномерной модели. Более того, будучи менее сложной, чем 3D и 2D-модели, одномерная модель является более подходящим инструментом для анализа перекрестных связей в электромеханическом сопряжении сердечного волокна и его составляющих клеток.

Глава 2. Объект и методы исследования

Таблица 2. Обозначения и значения переменных и параметров модели.

t	c	Время
x	$мм$	Пространственная координата клетки в волокне в ненагруженном состоянии
x_F	$мм$	Длина ненагруженного волокна (длина провиса волокна)
$\hat{l}(x,t)$	$мм$	Смещение клетки x в момент времени t относительно положения этой клетки в ненагруженном состоянии
\hat{x}	$мм$	Текущая координата клетки x ($\hat{x} = x + \hat{l}(x,t)$)
$l_{ex}(t)$	$мм$	Деформация внешнего последовательного упругого элемента XSE
$l(x,t)$		Деформация параллельно пассивно-упругого элемента PE_x клетки x от длины провиса (деформация клетки)
$l_1(x,t)$		Деформация саркомера CE_x клетки x
$\dot{l}_1(x,t)$	$1/c$	Скорость укорочения/растяжения саркомера CE_x клетки x
$\dot{l}_x(x,t)$	$1/мм$	Производная деформации клетки по пространству
λ		Коэффициент, масштабирующий силу клетки
$p(\dot{l}_1)$		Средняя сила, развиваемая поперечным мостиком в зависимости от скорости $\dot{l}_1(x,t)$ укорочения/растяжения саркомера
CE_x		Сократительный элемент (саркомер) в клетке x
F_{CE_x}	$мН$	Сила, генерируемая элементом CE_x в клетке x
PE_x		Параллельный пассивно-упругий элемент в клетке x
F_{PE_x}	$мН$	Сила, генерируемая элементом PE_x в клетке x
SE_x		Последовательный пассивно-упругий элемент в клетке x
F_{SE_x}	$мН$	Сила, генерируемая элементом SE_x в клетке x
VS_x		Вязкий элемент в клетке x

F_{VS_x}	$мН$	Сила, генерируемая элементом VS_x в клетке x
XSE		Внешний последовательный упругий элемент
F_{XSE}	$мН$	Сила, генерируемая внешним последовательным упругим элементом в клетке x
$N(x,t)$		Доля силогенерирующих поперечных мостиков
$Ca_{TnC}(x,t)$	$мМ$	Количество комплексов кальция с регуляторным белком тропонином С
k_+, k_-		Константа скорости связывания и распада силогенерирующих мостиков
k_{on}, k_{off}		Константа скорости образования и распада комплексов $CaTnC$
α_1, β_1		Параметры, задающие нелинейные пассивно-упругие свойства элементам SE_x клетки x
α_2, β_2		Параметры, задающие нелинейные пассивно-упругие свойства элемента PE_x клетки x
α_3, β_3		Параметры, задающие нелинейные пассивно-упругие свойства элемента XSE
α_v, β_v		Параметр для задания свойств вязкого элемента VS_x
ρ	$мН$	Величина преднагрузки
\bar{F}	$мН$	Постнагрузка, приложенная к волокну
ΔL_i	$мм$	Изменение длины волокна по отношению к начальной длине
$V(x,t)$	$мВ$	Мембранный потенциал клетки x
$C_m(x)$	$\mu\Phi$	Ёмкость мембраны клетки x
$\sum i_{ion}(x,t)$	$нА/мм$	Сумма ионных токов через мембрану клетки x
D	$мм^2/с$	Коэффициент электропроводности миокарда

Разработана новая биофизическая модель, описывающая волокно сердечной мышцы как сплошную среду, точками которой являются электрически и механически активные кардиомиоциты. Поскольку размеры кардиомиоцита достаточно малы по сравнению с размерами сердечного волокна, каждый из них можно рассматривать как изопотенциальную точку в ткани миокарда [130]. Основной особенностью распространения электрической волны возбуждения в такой сплошной среде является то, что волокно является механически активным. Каждой точке волокна, во-первых, соответствует кардиомиоцит, который имеет свою локальную, динамически изменяющуюся геометрию, и, во-вторых, каждая точка волокна непрерывно меняет свое положение в макропространстве во время сократительного цикла волокна. Поэтому можно говорить о двух контурах механо-электрических взаимодействий в волокне сердечной мышцы. На микроуровне (клеточном уровне) учитывается традиционно рассматриваемое влияние возбуждения на механику и обратные связи через влияние механики на кинетику кальция и на процесс возбуждения (потенциал действия). Кроме этого, на макроскопическом уровне, распространение электрической волны в ткани запускает последовательное возбуждение клеток, что приводит к возникновению механической волны деформации. Поэтому электромеханические взаимодействия реализуются и на *микроуровне* и на *макроуровне* (рис. 2.1).



Рисунок 2.1. Прямые и обратные связи между механическими и электрическими событиями в миокарде на клеточном уровне и уровне целого волокна.

2.1 Биофизическая модель одномерного мышечного волокна

Рассмотрим упомянутую модель волокна сердечной мышцы в системе координат Ox (рис. 2.2). Пространственная координата $x \in [0, x_F]$ определяет положение точки–кардиомиоцита в механически ненагруженном состоянии волокна, x_F определяет длину провиса волокна. Левая граница волокна предполагается зафиксированной, 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). Смещение точки x $\hat{l}(x, t)$ характеризует глобальные деформации волокна. Сумма смещений всех точек определяет изменение текущей длины всего волокна. Локальные деформации в волокне определяются активными механическими процессами в самих клетках и их пассивно-упругими свойствами, что отражается в изменении длин кардиомиоцитов в результате сокращения.

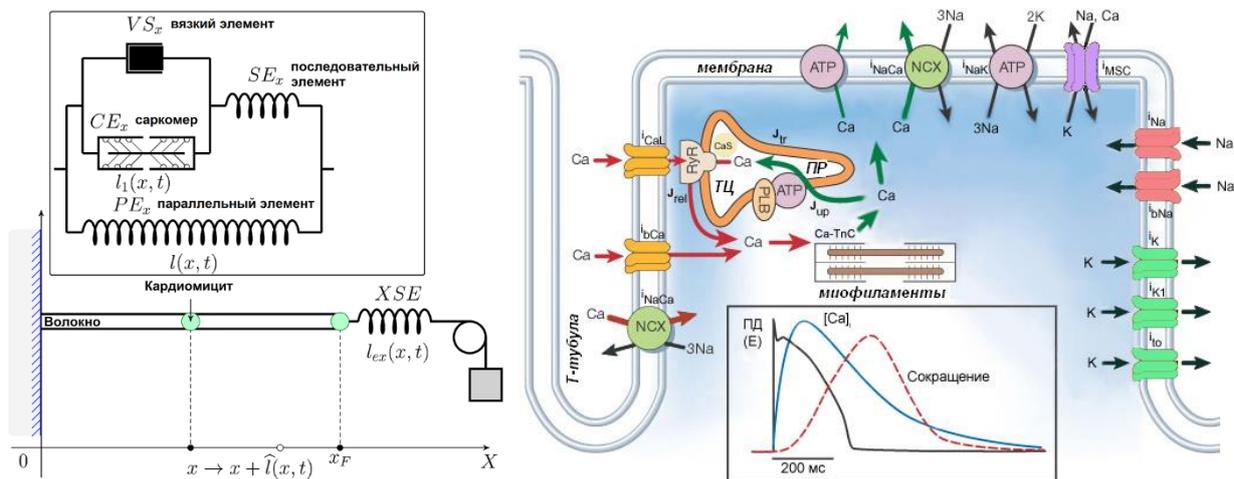


Рисунок 2.2. Схема модели волокна сердечной мышцы. Слева: реологическая схема. В клетке x активный сократительный элемент CE_x связан с пассивно-упругими элементами PE_x , SE_x , VS_x . EX – внешний упругий элемент, введенный для имитации поврежденного (неактивного) конца волокна. $l(x, t)$, $l_1(x, t)$, $l_{ex}(t)$ – отклонения длин PE_x , CE_x , EX от длин провиса. Справа: схема электромеханического сопряжения в кардиомиоците (адаптирована из [24]). Показаны основные ионные механизмы генерации ПД; кальциевые потоки, обуславливающие изменение концентрации внутриклеточного кальция $[Ca^{2+}]_i$; сократительные белки, генерирующие активную силу (укорочение-растяжение) клетки.

Сокращение-расслабление (развитие напряжения/укорочения) миокарда активируется в результате распространения волны электрического возбуждения. Совокупность микро- (клеточных) и макро- (тканевых) процессов, обуславливающих электромеханическое сопряжение в миокарде (рис. 2.2), описывается в уравнениях модели.

Поведение каждой из клеток волокна описывается биофизической моделью электрической и механической активности кардиомиоцита "Екатеринбург-Оксфорд" (ЕО-модель), разработанной ранее в лаборатории математической физиологии ИИФ УрО РАН [105, 131] совместно с группой Д. Нобла из Оксфордского университета (см. Приложение 1). Модель

кардиомиоцитов представляет собой совокупность трёх блоков: электрического, кальциевого и механического. В модели в рамках системы обыкновенных дифференциальных уравнений описываются основные процессы в сердечной клетке, в частности:

1. Изменение во времени разности потенциалов на мембране, так называемый потенциал действия.

2. Электрический сигнал запускает процессы, обеспечивающие изменение концентрации свободного кальция в клетке, так называемый кальциевый переход, который является активатором сократительных белков.

3. Механический ответ клетки: генерацию силы или укорочения клетки.

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 является одним из основных механизмов механо-электрической обратной связи в кардиомиоцитах (см. ниже).

Хотя сокращение волокна запускается проведением электрического возбуждения, мы сначала опишем механический блок модели, т.к. электрическая активность в деформируемой среде будет зависеть от механических переменных системы.

2.2 Механический блок модели

В механическом блоке модели 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. 2.2):

$$F_{CE_x} + F_{PE_x} + F_{VS_x} = F_{XSE}, \quad (1)$$

$$F_{CE_x} + F_{VS_x} = F_{SE_x},$$

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 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 $l_l(x,t)$, а также деформацией внешнего упругого элемента $l_{ex}(t)$.

При распространении электрического сигнала вдоль волокна, клетки, находящиеся ближе к источнику возбуждения, активируются раньше, поэтому начинают укорачиваться и смещаться в волокне, растягивая пассивные клетки, до которых волна возбуждения еще не дошла. Далее в течение сократительного цикла деформации и смещения клеток в волокне также зависят от соотношения активных и пассивных сил, действующих на каждую клетку.

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 $[0,x]$:

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

или, другими словами, локальная деформация волокна в точке x в момент времени t принимается в модели равной деформации клетки x :

$$\frac{\partial \hat{l}(x,t)}{\partial x} = l(x,t). \quad (3)$$

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). Генерация напряжения саркомером происходит вследствие образования и конформации акто-миозиновых поперечных мостиков, что приводит к скольжению миофиламентарных нитей друг относительно друга и укорочению/растяжению саркомера. Взаимодействие между сократительными белками управляется активацией кальцием регуляторных белков саркомера, в частности, кинетикой образования комплексов кальция с регуляторным белком тропонином С (Ca_{TnC}).

Пусть $l_l(x,t)$ – деформация саркомера CE_x клетки x ; $N(x,t)$ – доля силогенерирующих поперечных мостиков; $[Ca_{TnC}](x,t)$ – концентрация Ca_{TnC} .

Сила, генерируемая саркомером, определяется следующим образом:

$$F_{CE_x} = F_{CE}(x,t) = \lambda \cdot N(x,t) \cdot p(\dot{l}_1(x,t)), \quad (4)$$

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:

$$\frac{dN}{dt} = k_+([Ca_{TnC}], l_1, \dot{l}_1) \cdot (1 - N) - k_-(\dot{l}_1) \cdot N, \quad (5)$$

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} . Величина N не только напрямую влияет на механическое поведение саркомера, но и сама зависит от него.

Кинетика связывания-распада Ca_{TnC} описывается уравнением:

$$\frac{d[Ca_{TnC}]}{dt} = k_{on} \cdot ([Ca_{TnC}]_{tot} - [Ca_{TnC}]) \cdot [Ca^{2+}]_i - k_{off}(N, [Ca_{TnC}]) \cdot [Ca_{TnC}], \quad (6)$$

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

Основной особенностью механических уравнений клеточной ЕО-модели является учет влияния механической активности сократительных белков на кинетику кальция – механо-кальциевая обратная связь. Константа скорости распада k_{off} в уравнении (6) 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 (5)-(6) дополняются уравнениями кинетики внутриклеточного Ca^{2+} . Взаимосвязанность уравнений (5)-(6) обуславливает влияние механики на кинетику внутриклеточного Ca^{2+} . Конкретные функции в уравнениях (5)-(6) (см. Приложение 1) определены и обоснованы в предшествующих работах [132].

Таким образом, описанные в модели кардиомиоцита процессы прикрепления/открепления поперечных мостиков и кооперативная кинетика кальций-тропониновых комплексов задают прямые и обратные связи между

временным ходом изменения свободного внутриклеточного Ca^{2+} (кальциевый переход) и деформацией клетки.

Пассивно-упругие силы клетки x задаются функциями:

$$F_{SE_x} = F_{SE}(x, t) = \beta_1 \cdot (e^{\alpha_1 \cdot (l(x, t) - l_1(x, t))} - 1), \quad (7)$$

$$F_{PE_x} = F_{PE}(x, t) = \beta_2 \cdot (e^{\alpha_2 \cdot l(x, t)} - 1), \quad (8)$$

с параметрами α_1 , β_1 , α_2 , β_2 , подобранными в соответствии с экспериментальными данными [133].

Вязко-упругие силы в клетке x описываются функцией:

$$F_{VS_x} = K_{P_vis}(x) \cdot \dot{l}_1(x, t) \quad (9)$$

$$K_{P_vis}(x) = \beta_v(x) \cdot e^{\alpha_v(x) \cdot l_1(x, t)}$$

где коэффициент вязкости $K_{P_vis}(x)$ зависит от степени растяжения клетки.

Пассивно-упругая сила, генерируемая элементом XSE , задается функцией:

$$F_{XSE} = F_{XSE}(t) = \beta_3 \cdot (e^{\alpha_3 \cdot l_{ex}(t)} - 1), \quad (10)$$

где α_3 , β_3 – параметры модели.

Начальные условия $l(x, 0)$, $\hat{l}(x, 0)$ и $l_{ex}(0)$ находятся из уравнения

$$F_{PE_x} = \rho, \quad (11)$$

где ρ – величина преднагрузки на мышцу, определяющая её конечно-диастолическое растяжение.

Чтобы замкнуть систему уравнений (1)-(10) в механической задаче необходимо задать дополнительные кинематические соотношения, определяемые режимом сокращения мышцы.

2.3 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 (рис. 2.3). Это накладывает следующее граничное условие для механической задачи:

$$\hat{l}(x_F, t) + l_{ex}(t) \equiv \hat{l}(x_F, 0) + l_{ex}(0). \quad (12)$$

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 (12) решается уравнение:

$$F_{CE_x} + F_{PE_x} + F_{VS_x} = \bar{F}. \quad (13)$$

Режим постнагрузочных сокращений волокна включает в себя чередующиеся изометрическую (12) и изотоническую фазы (13) сокращения. Волокно развивает изометрическое напряжение до тех пор, пока оно не достигнет уровня приложенной постнагрузки \bar{F} (рис. 2.3Б фаза 1). После этого волокно начинает укорачиваться до некоторой конечно-систолической длины, а потом растягивается под заданной нагрузкой \bar{F} до тех пор, пока длина волокна не достигает начальной длины (рис. 2.3Б фаза 2). После этого длину волокна снова фиксируют, и далее оно окончательно расслабляется в изометрическом режиме (рис. 2.3Б фаза 3).

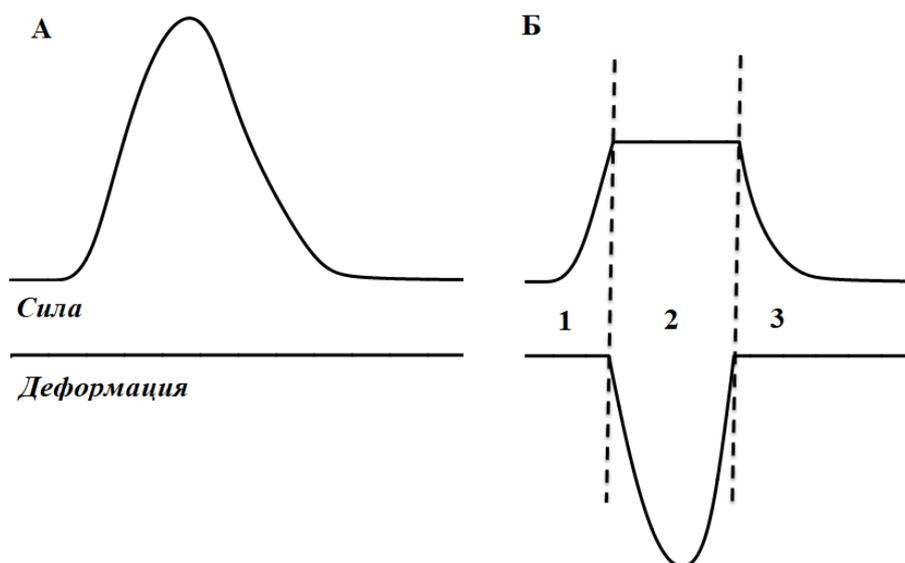


Рисунок 2.3. Изометрический (А) и изотонический (Б) режимы сокращения волокна. На верхней панели показана сила сокращения волокна, на нижней его деформация. Цифрами показаны фазы сокращения волокна.

Физиологический режим сокращения волокна имитирует последовательность фаз сокращения желудочка сердца в сердечном цикле и задается в виде чередующихся изометрической и изотонической фаз сокращения волокна (рис. 2.4):

1. Фаза изометрического сокращения волокна при заданной начальной длине до достижения силы мышцы уровня заданной постнагрузки. Эта фаза имитирует изоволюмическую фазу сокращения желудочка, когда в результате неодновременной активации миокарда происходит существенная реконфигурация желудочка при неизменном объеме его полости. В эту фазу волокно не укорачивается, т.е. внешняя работа, выполняемая волокном равна нулю;

2. Фаза изотонического сокращения под заданной нагрузкой до достижения конечно-систолической длины (выполняя внешнюю работу), имитирующая фазу выброса желудочка;

3. Фаза изометрического расслабления при фиксированной конечно-систолической длине волокна до момента достижения силы волокна значения

величины преднагрузки. Эта фаза имитирует фазу изоволюмического расслабления желудочка. В эту фазу внешняя работа вновь равна нулю;

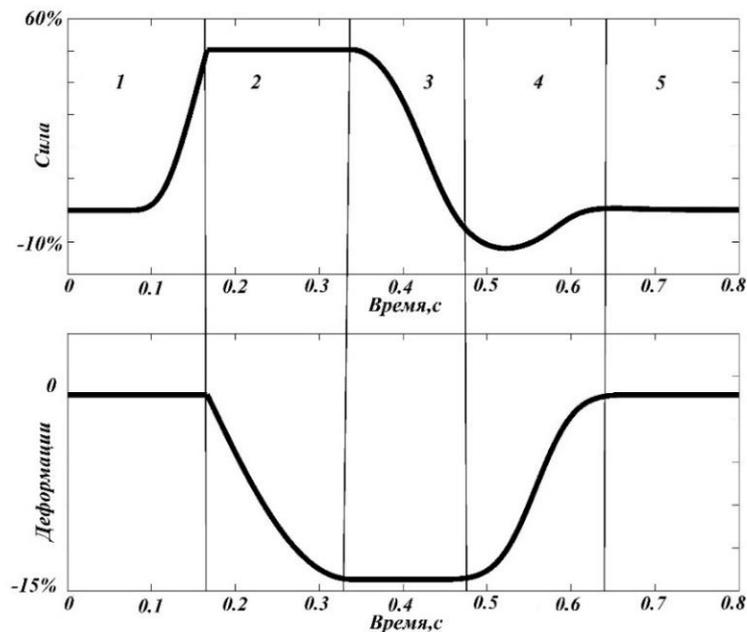


Рисунок 2.4. Физиологический режим сокращения волокна сердечной мышцы при постнагрузке $\bar{F} = 50\% F_{\max}$. Цифрами показаны фазы сокращения волокна.

4. Фаза растяжения (в данной работе, в соответствии с экспериментальными данными [134], длительность этой фазы задавалась равной 150 мс) имитирует фазу диастолического наполнения желудочка кровью. В фазу растяжения длина волокна меняется до достижения исходной начальной длины. Изменение длины волокна ΔL_i , на каждом шаге i численного метода от начала фазы растяжения, рассчитывается следующим образом:

$$\Delta L_i = const \cdot e^{-\left(\frac{1}{t_d} \cdot t_i\right)^2}$$

$$const = \frac{L_{init} - L_{min}}{\sum_i e^{-\left(\frac{1}{t_d} \cdot t_i\right)^2}} \quad (14)$$

где t_d – заданное время растяжения, t_i – текущее время от начала фазы растяжения волокна, L_{init} – начальная длина волокна, L_{min} – конечно-диастолическая длина волокна.

5. Диастола. В оставшуюся часть времени в модели решается блок уравнений для изометрического режима с фиксированной конечно-диастолической длиной волокна до времени нанесения следующего стимула.

2.4 Электрофизиологический блок модели волокна

В электрофизиологическом блоке модели волокна описывается процесс распространения электрической волны возбуждения вдоль волокна сердечной мышцы при помощи кабельного уравнения реакционно-диффузионного типа [135]. Оно описывает изменение в пространстве и времени значения трансмембранного потенциала $V(x,t)$. Если бы позиция клеток на одномерном волокне сердечной мышцы не изменялась в ходе цикла сокращение-расслабление, то проведение электрической волны описывалось бы уравнением:

$$\frac{\partial V(x,t)}{\partial t} = D \cdot \frac{\partial^2 V(x,t)}{\partial x^2} - \frac{1}{C_m(x)} \cdot \sum i_{ion}(x,t), \quad (15)$$

где $C_m(x)$ – емкость мембраны клетки x , $\sum i_{ion}(x,t)$ – сумма ионных токов через мембрану клетки x , D – коэффициент электропроводности миокарда, определяющий скорость распространения волны возбуждения вдоль волокна, коэффициент D называют также коэффициентом диффузии.

Первое диффузионное слагаемое уравнения определяет распространение возбуждения вдоль волокна (*макроуровень*), а второе реакционное слагаемое – изменение мембранного потенциала клетки x за счет локальных ионных токов (*микроуровень*).

Вследствие диастолического прерастяжения и, тем более, в ходе сокращения-расслабления волокна положение клетки x в физическом пространстве смещается по отношению к своей позиции в покоящемся

нерастянутом волокне. Поэтому электрический сигнал достигает клетки уже в другом физическом месте макропространства.

Рассмотрим подробнее, как это обстоятельство сказывается на виде кабельного уравнения.

1. Если при распространении волны возбуждения вдоль волокна учитывается только начальное предрастяжение и не учитываются динамические изменения положения точек во время сокращения. Можно полагать равномерное растяжение всех клеток волокна: $\{\hat{x} | \hat{x} = x \cdot (1 + \delta)\}$, где $\delta = \hat{l}(x_F, 0) / x_F$ – приращение длины волокна в начальный момент времени от длины провиса волокна x_F . \hat{x} определяет, куда переместилась точка x вследствие растяжения волокна при условии однородности пассивных свойств его клеток. Поэтому для расчета прохождения электрической волны через клетку x необходимо рассматривать диффузию электрического сигнала в пространстве \hat{x} : $D \cdot \frac{\partial^2 V}{\partial \hat{x}^2}$. Проведем замену переменных, выразив диффузионный компонент через переменную x :

$$\frac{\partial^2 V(x, t)}{\partial \hat{x}^2} = \frac{\partial^2 V(x, t)}{\partial (x \cdot (1 + \delta))^2} = \frac{1}{(1 + \delta)^2} \cdot \frac{\partial^2 V(x, t)}{\partial x^2}.$$

Соответственно, кабельное уравнение (15) запишется в виде:

$$\frac{\partial V}{\partial t} = D \cdot \frac{1}{(1 + \delta)^2} \cdot \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \frac{1}{C_m(x)} \cdot \sum i_{ion}(x, t), \quad (16)$$

в котором коэффициент диффузии D домножается на константу $\frac{1}{(1 + \delta)^2}$, зависящую только от величины предрастяжения волокна.

Таким образом, при растяжении волокна эффективная константа диффузии изменяется.

2. Если при распространении волны возбуждения вдоль волокна рассматривать непрерывное перемещение клеток волокна в процессе его сокращения-расслабления, то следует учесть, что в момент времени t клетка x

переместилась в точку физического пространства $\hat{x} = x + \hat{l}(x, t)$, где, напомним, $\hat{l}(x, t)$ – это смещение точки x в момент времени t в неподвижной системе координат.

В этом случае, для расчета прохождения электрической волны через клетку x в момент времени t необходимо рассматривать диффузию электрического сигнала через точку \hat{x} : $D \cdot \frac{\partial^2 V}{\partial \hat{x}^2}$.

Проведем замену переменных \hat{x} на x в диффузионной составляющей кабельного уравнения.

$$\frac{\partial V}{\partial \hat{x}} = \frac{\partial V}{\partial x} \cdot \left[\frac{1}{\frac{\partial \hat{x}}{\partial x}} \right] = \frac{\partial V}{\partial x} \cdot \frac{1}{1+l(x,t)}$$

– в силу уравнения (3) связи локальной и

глобальной деформации волокна в точке x в момент времени t :

$$\frac{\partial \hat{x}}{\partial x} = \frac{\partial x + \partial \hat{l}(x,t)}{\partial x} = 1 + l(x,t).$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 V}{\partial \hat{x}^2} &= \frac{\left(\frac{\partial V}{\partial x} / \frac{\partial \hat{x}}{\partial x} \right) (1+l(x,t)) - \frac{\partial V}{\partial x} \cdot \frac{\partial l(x,t)}{\partial \hat{x}}}{(1+l(x,t))^2} = [\dots] = \\ &= [\dots] = \frac{\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} \cdot (1+l(x,t)) - l'_x(x,t) \cdot \frac{\partial V}{\partial x}}{(1+l(x,t))^3} \end{aligned}$$

Соответственно, само кабельное уравнение приобретает вид:

$$\frac{\partial V}{\partial t} = D \cdot \frac{\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} \cdot (1+l(x,t)) - l'_x(x,t) \cdot \frac{\partial V}{\partial x}}{(1+l(x,t))^3} - \frac{1}{C_m(x)} \cdot \sum i_{ion}(x,t), \quad (17)$$

Заметим, что в этом случае в уравнении для распространения волны возбуждения, то есть в уравнении макроуровня, появляется механическая фазовая переменная микроуровня $l(x,t)$ – локальная деформация волокна или деформация кардиомиоцита.

Таким образом, в данном случае в эффективном коэффициенте диффузии учитывается не только предрастяжение волокна, но и динамические изменения длин клеток при их сокращении.

В данной работе в модели кардиомиоцита «Екатеринбург-Оксфорд» была использована ионная модель Noble'98 [75], которая описывает связь между мембранным потенциалом V и формирующими его Na^+ , K^+ , Ca^{2+} токами. Основной особенностью этих токов является то, что они являются потенциал зависимыми. Подробные формулы для всех ионных токов приведены в Приложении 1.

Одномерная модель стимулируется деполяризующим током на левой границе волокна, далее возбуждение распространяется от клетки к клетке в силу уравнения (15)-(17).

Используются следующие граничные условия:

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

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

2.5 Методы исследования модели

Исследуемая биофизическая модель состоит из достаточно большого числа уравнений. Функция отдельных клеток описывается системой обыкновенных дифференциальных и алгебраических уравнений, а макроскопические процессы проведения электрического возбуждения в ткани

– уравнениями в частных производных, механические деформации – системой нелинейных алгебраических уравнений.

Численное решение электрического блока модели

Для численного решения задача по моделированию одномерного мышечного волокна была разбита на две подзадачи: электрический блок и механический блок. Связь между блоками в каждый момент времени t численного метода осуществлялась через переменные: $Ca_{TnC}(x,t)$ – кальций-тропониновый комплекс, $N(x,t)$ – долю силогенерирующих присоединенных поперечных мостиков и $l_l(x,t)$ – деформацию сократительного элемента SE_x . Уравнения электрического и механического блоков решались с шагом $\Delta x = 0,125$ мм по пространству и $\Delta t = 10^{-5}$ с по времени. При этом задавалась расчетная сетка с узлами (x_i, t_j) по пространству и времени, в которых рассчитывались все фазовые переменные модели: V_i^j , N_i^j , $[Ca_{TnC}]_i^j$, l_i^j , \dot{l}_{li}^j , l_{li}^j , l_{ex}^j , \dot{l}_i^j и другие.

В электрическом блоке модели для решения кабельного уравнения использовался метод расщепления [136]. Метод расщепления является привлекательным методом для решения систем уравнений в частных производных, так как сложные системы уравнений могут быть разделены на более мелкие части, которые легче решить. Существуют несколько методов расщепления, но мы применили класс методов часто называемые методами дробного шага [137].

На каждом шаге Δt рассчитывалось значение мембранного потенциала в точке x из нелинейного ОДУ:

$$\frac{\partial V(x,t)}{\partial t} = -\frac{1}{C_m(x)} \cdot \sum i_{ion}(x,t)$$

Совместно с этим уравнением решались другие уравнения модели «Екатеринбург-Оксфорд», задающие динамику ионных токов. В частности, на новом шаге по времени находились значения концентрации кальций-

тропониновых комплексов $[Ca_{TnC}](x_i, t_j + \Delta t)$ и доли силогенерирующих поперечных мостиков $N(x_i, t_j + \Delta t)$ для каждой точки x_i .

Для численного решения этой системы мы использовали комбинированный неявный метод Эйлера [138] и явно-неявный метод Рунге-Кутты [139].

Затем полученные значения мембранного потенциала V использовались в качестве начальных значений для решения линейного диффузионного уравнения:

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

Для решения уравнения диффузии использовалась неявная разностная схема по трем узла, которая сводилась к системе линейных алгебраических уравнений с трехдиагональной матрицей. Данную систему решали методом обратной прогонки [140]. Значения $l(x,t)$ и $l'_x(x,t)$ брались с предыдущего шага по времени.

В результате применения данного метода на каждом шаге Δt получали значения трансмембранного потенциала $V(x_i, t_j + \Delta t)$.

Численное решение механического блока модели

В механическом блоке модели использовали ту же дискретизацию времени с шагом Δt и пространства с шагом Δx , что и в электрическом блоке. При этом в уравнениях, задающих изометрический (12) и изотонический (13) режимы сокращения, был сделан переход к дискретным шагам по времени и пространству. Уравнение, задающее изометрический режим (12), переписывается следующим образом с численным расчетом интеграла в формуле (2) методом трапеций:

$$\frac{1}{2} (l(x_1, t_j) + l(x_K, t_j)) \Delta x + \sum_{i=2}^{K-1} l(x_i, t_j) \Delta x + l_{ex}(t_j) = \hat{l}(x_F, 0) + l_{ex}(0) = const.$$

На каждом шаге по времени Δt после шагов алгоритма расщепления мы получали значение доли силогенерирующих поперечных мостиков $N(x_i, t_j + \Delta t)$ для каждой точки x_i .

Систему, задающую изометрический режим (1), (12), разбивали на две подсистемы. Для этого сначала решали K (K – число точек численного метода по пространственной координате x) уравнений вида

$$\beta_2 \cdot (e^{\alpha_2 \cdot l(x_i, t_j)} - 1) + \lambda \cdot p(x_i, \dot{l}_i^j) \cdot N(x_i, t_j + \Delta t) + \beta_{vp} \cdot (e^{\alpha_{vp} \cdot (l_1(x_i, t_j))} \cdot \dot{l}_i^j = \beta_3 \cdot (e^{\alpha_3 \cdot l_{ex}(t_j)} - 1),$$

относительно \dot{l}_i^j при известных зафиксированных значениях l_1, l, l_{ex} в момент времени t_j для каждой точки x_i . В результате получим значение $\dot{l}_1(x_i, t_j + \Delta t)$. С помощью метода Эйлера находили

$$l_1(x_i, t_j + \Delta t) = l_1(x_i, t_j) + \Delta t \cdot \dot{l}_1(x_i, t_j + \Delta t).$$

На последнем шаге алгоритма решаем систему из $K+1$ уравнения

$$\begin{cases} \beta_2 \cdot (e^{\alpha_2 \cdot l(x_i, t_j + \Delta t)} - 1) + \beta_1 \cdot (e^{\alpha_1 \cdot (l(x_i, t_j + \Delta t) - l_1(x_i, t_j + \Delta t))} - 1) = \\ = \beta_3 \cdot (e^{\alpha_3 \cdot l_{ex}} - 1). \\ \frac{1}{2} (l(x_1, t_j) + l(x_K, t_j)) \Delta x + \sum_{i=2}^{K-1} l(x_i, t_j) \Delta x + l_{ex}(t_j) = const. \end{cases}$$

относительно l и l_{ex} и получали значения $l(x_i, t_j + \Delta t)$ и $l_{ex}(t_j + \Delta t)$ для нового шага по времени.

Полученные в результате значения $N(x_i, t_j + \Delta t)$ и $l_1(x_i, t_j + \Delta t)$ использовались при решении электрического блока на следующем шаге по времени в уравнениях (5) и (6) задающих механо-электрическую связь в кардиомиоците.

Систему (1), (13), задающую изотонический режим, так же разбивали на две подсистемы. При переключении с изометрического на изотонический режим решали K уравнений вида

$$\beta_2 \cdot (e^{\alpha_2 \cdot l(x_i, t_j)} - 1) + \lambda \cdot p(x_i, v) \cdot N(x_i, t_j + \Delta t) + \beta_{vp} \cdot (e^{\alpha_{vp} \cdot l_1(x_i, t_j)}) \cdot \dot{l}_1 = \bar{F},$$

В результате получали значение $\dot{l}_1(x_i, t_j + \Delta t)$ и находили $l_1(x_i, t_j + \Delta t)$ аналогично предыдущему случаю.

На последнем шаге алгоритма решали систему из N уравнений вида

$$\left\{ \beta_2 \cdot (e^{\alpha_2 \cdot l(x_i, t_j + \Delta t)} - 1) + \beta_1 \cdot (e^{\alpha_1 \cdot (l(x_i, t_j + \Delta t) - l_1(x_i, t_j + \Delta t))} - 1) = \bar{F} \right.$$

относительно l и l_{ex} и получаем значения $l(x_i, t_j + \Delta t)$ и $l_{ex}(t_j + \Delta t)$.

В физиологическом режиме сокращения была добавлена еще одна фаза диастолического растяжения волокна (рис. 2.4 фаза 4). При этом текущая длина волокна вычислялась по формуле (14).

Таким образом была построена и реализована численная схема решения биофизической модели одномерного волокна сердечной мышцы. Были проведены исследования данной схемы на устойчивость и сходимость получаемого решения. Показано, что данная схема устойчивая и решение задачи сходится с первым порядком точности по времени и пространству.

Программный комплекс, реализующий данную модель

Модель была реализована в виде программного комплекса OpenFiber – программа для моделирования электромеханической функции одномерного миокардиального волокна и одиночных кардиомиоцитов. Программа OpenFiber написана на языке программирования C++ с использованием кроссплатформенных библиотек Qt. Она позволяет проводить численные эксперименты на модели одномерного волокна сердечной мышцы и сохранять полученные результаты в форматах Excel и Matlab. На рисунке 2.5 показана блок-схема ядра данного программного комплекса реализующая модель одномерного волокна сердечной мышцы.

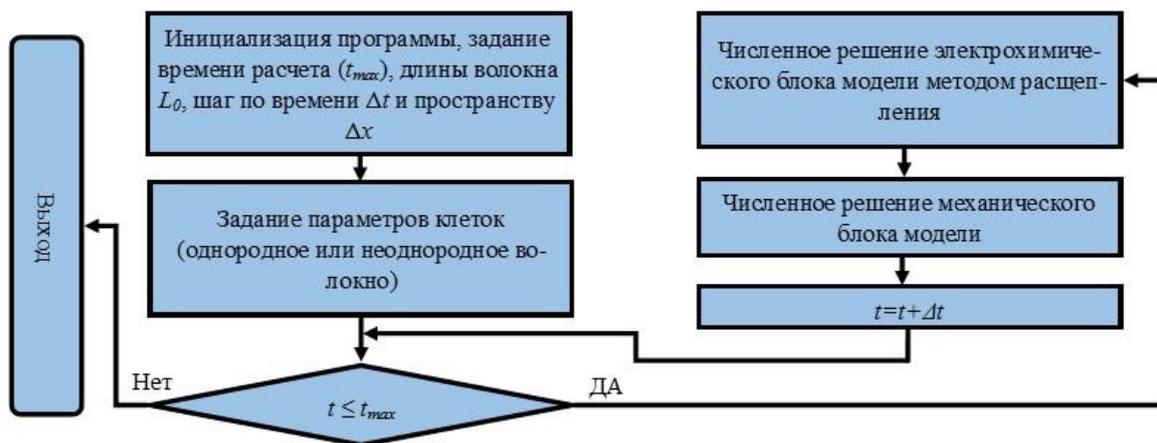


Рисунок 2.5. Блок-схема ядра программы OpenFiber.

Помимо ядра самой модели в программе реализован кроссплатформенный интерфейс, написанный с помощью библиотек Qt, который позволяет задавать параметры численных экспериментов.

Программа была зарегистрирована в отделе регистрации программ для ЭВМ, баз данных, топологий ИМС и передачи прав на них Федерального государственного учреждения «Федеральный институт промышленной собственности Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам (ФГУ ФИПС), правообладателем исключительного права на которую является Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук [10].

Заключение к главе 2

В данной главе представлена разработанная в рамках диссертационного исследования одномерная биофизическая модель волокна сердечной мышцы. Описаны основные уравнения модели и численная схема её решения. Представлены две модификации кабельного уравнения, описывающего распространение электрической волны возбуждения по волокну миокарда, с учетом только начального предрастяжения волокна и непрерывного перемещение клеток волокна в процессе его сокращения-расслабления. При

этом в модели учтены несколько контуров электромеханического сопряжения между кардиомиоцитами, как на уровне клетки, так и на уровне ткани. Это позволяет изучать вклад каждого из них в регуляцию функции кардиомиоцитов при их взаимодействии в ткани.

Поскольку разработанная одномерная биофизическая модель волокна сердечной мышцы используется для предсказания новых эффектов электромеханического сопряжения, возникающих на уровне ткани, очень важно отметить, что клеточная модель, лежащая в её основе, ранее была тщательно верифицирована по экспериментальным данным [41, 94, 141].

В разработанной модели не был учтен ряд контуров механо-электрической обратной связи. Остановимся подробнее на двух из них:

1. На уровне клетки не было учтено влияние длины клетки на механочувствительные активируемые каналы. Мы планируем ввести их в наших дальнейших исследованиях. Здесь же мы сосредоточились на изучении механизмов механо-электрической обратной связи через механизмы механочувствительности кинетики Ca^{2+} , которые реализованы в нашей модели. Это позволит в дальнейшем оценить вклад каждого из механизмов механо-электрической обратной связи в регуляцию электрической и механической функции миокарда на тканевом уровне.

2. На уровне ткани не было учтено, что при изменении длины клетки меняется площадь её поперечного сечения. Действительно, сопротивление каждой клетки x состоит из двух компонентов: сопротивления саркоплазмы R_{sar} и межклеточных щелевых контактов R_g . R_g практически не зависит от изменения механических условий сокращения, а изменение R_{sar} пропорционально изменению длины клетки. R_{sar} обратно пропорциональна площади поперечного сечения клетки, которое, в свою очередь, из-за того, что объем клетки остается неизменным во время сокращения, обратно пропорциональна её текущей длине. Таким образом, изменение R_{sar} необходимо учитывать в коэффициенте диффузии $D(R_{sar})$ поскольку он

пропорционален проводимости и обратно пропорционален полному сопротивлению клетки ($R_{sar} + R_g$). Подобная зависимость коэффициента электродиффузии от сопротивления саркоплазмы была исследована на модели цепи клеток предсердия [142]. Было показано, что учет изменения сопротивления саркоплазмы в клетках во время их сокращения в ткани приводит к 3% погрешности результатов. Это позволит нам в нашей модели учитывать изменения только линейных размеров кардиомиоцитов при их взаимодействии в волокне. Однако в работе [143], было показано, что растяжение папиллярной мышцы кролика на 18% блокирует проведение электрического возбуждения по ткани. Поэтому учет изменения площади поперечного сечения клеток, во время их сокращения в ткани, необходим для изучения различных патологий, когда клетки миокарда могут подвергаться значительным деформациям.

Глава 3. Механизмы возникновения электрической и механической неоднородности кардиомиоцитов в результате их взаимодействия в волокне

При помощи разработанной модели одномерного мышечного волокна был оценен вклад электромеханического сопряжения (*ЭМС*) и механо-электрической обратной связи (*МЭОС*) на клеточном и тканевом уровнях в глобальную функцию ткани и локальную функцию клеток при их взаимодействии в волокне. Для этого мы рассмотрели волокно, состоящее из идентичных по своим свойствам клеток, умышленно элиминируя на этом этапе существующую в реальных волокнах сердечной мышцы трансмуральную и апико-базальную неоднородность свойств отдельных кардиомиоцитов волокна.

В таком однородном волокне электрический асинхронизм (различие во временных показателях) связан с распространением волны возбуждения вдоль волокна. Асинхронизм сокращения в однородном волокне возникает вследствие «электрического» асинхронизма. В процессе взаимодействия клетки, которые активировались раньше, начинают сокращаться и растягивают клетки, которые активируются позднее. Распространение механического сигнала в ткани происходит практически мгновенно (скорость звука) по сравнению с электрическим проведением (0,3-0,8 м/с), что обуславливает асинхронизм возбуждения, активации и сокращения кардиомиоцитов в ткани. Поэтому волна электрического возбуждения приходит в клетки с различным механическим состоянием.

В качестве референтной модели (*РМ*) (рис. 3.1), в которой отсутствуют эффекты взаимодействия клеток, использовалась модель волокна с одновременной стимуляцией всех клеток, в которой все клетки возбуждаются и сокращаются одновременно. Клетки такого волокна ведут себя в процессе сокращения как изолированные кардиомиоциты. Таким образом, в данном

случае полностью исключен электрический и механический асинхронизм: клетки волокна начинают свое сокращение одновременно. Контур механо-электрической обратной связи на уровне волокна отсутствует, то есть в модели *PM* факторы взаимодействия между клетками полностью элиминированы.

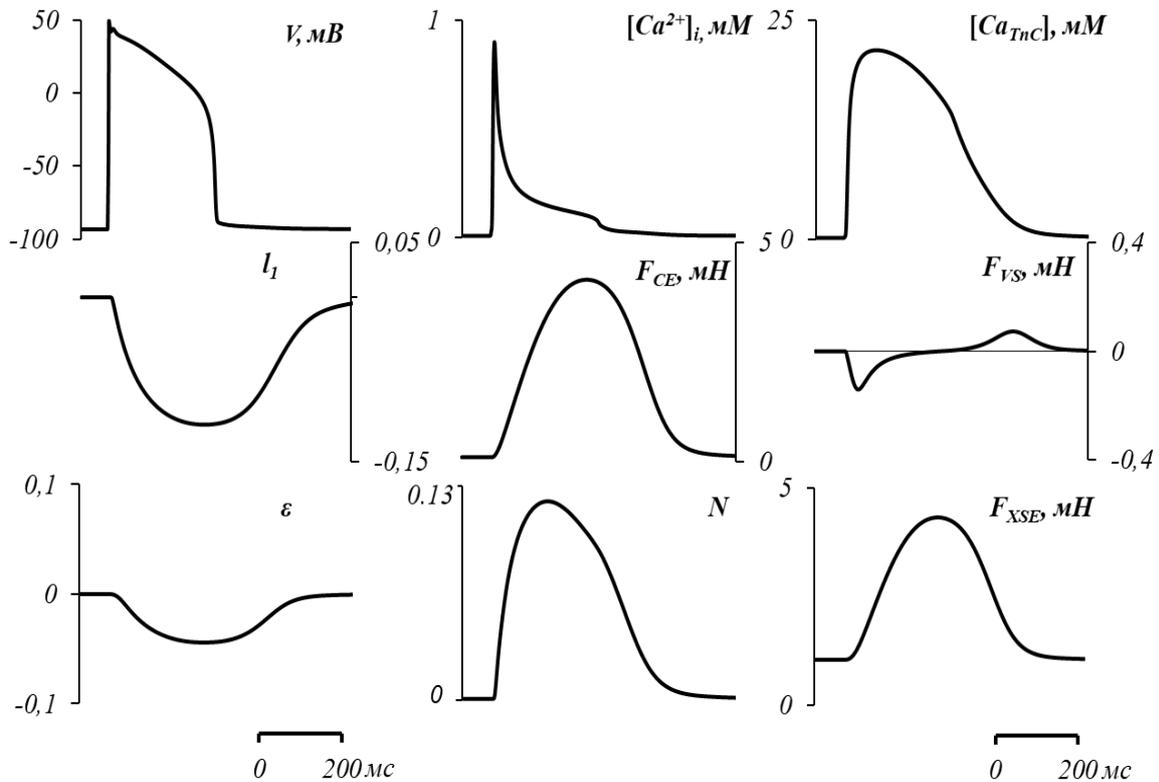


Рисунок 3.1. Референтная модель (*PM*). Временной ход основных параметров, характеризующих электромеханическое поведение каждой клетки в волокне. V – мембранный потенциал, $[Ca^{2+}]_i$ – концентрация внутриклеточного кальция, $[Ca_{TnC}]$ – концентрация кальций-тропониновых комплексов, l_1 – деформация сократительного элемента (саркомера) клетки, F_{CE} – сила, развиваемая сократительным элементом, F_{VS} – сила, развиваемая вязким элементом, ε – деформация клетки, N – доля силогенерирующих поперечных мостиков, F_{XSE} – сила развиваемая внешним последовательным элементом. Полная сила волокна согласно уравнению (1) совпадает с силой F_{XSE} .

3.1 Влияние электрического и механического взаимодействия клеток в волокне на его электрическую функцию

Было исследовано, как электрическое и механическое взаимодействие клеток влияют на электрическую функцию волокна. Прежде всего, мы проанализировали вклад механических переменных в уравнение электродиффузии. Для этого сравнили результаты моделирования, полученные при помощи уравнения (17) с результатами модели с упрощенным уравнением (16).

Представленные ниже результаты получены в численных экспериментах на волокне длиной $x_F = 40$ мм, растянутого под преднагрузкой 1,05 мН на величину $\delta = 0.26$, что составляет 50,5 мм. Длины клеток волокна, растянутые под преднагрузкой, составляли 2,1 мкм или 94% L_{max} (где L_{max} – длина клетки, при которой наблюдается максимальное изометрическое напряжение). Анализируется изометрический режим сокращения волокна.

В качестве начальных значений фазовых переменных брались стационарные значения, полученные в референтной модели (РМ) (см. Приложение 1). Электрическая стимуляция с частотой стимуляции 1 Гц происходила на одной из границ волокна и далее возбуждение распространялось по волокну вследствие электрического сопряжения клеток со скоростью 0,8 м/с, что соответствует коэффициенту диффузии $D = 300$ мм²/с. В течение 10 циклов модель выходила на стационарные изометрические сокращения. Все результаты приведены для 11-го цикла сокращений.

Рассмотрено изменение характеристик мембранного потенциала в клетках волокна при распространении волны возбуждения. Были рассмотрены два типа полных электромеханических моделей:

Модель ЭММ_n – наиболее полная модель электрического и механического сопряжения в волокне, описанная в Главе 2. При распространении волны возбуждения по волокну учитывается перераспределение длин клеток (диффузионное уравнение вида (17)).

Модель ЭММ – модель электрического и механического сопряжения в волокне. Редукция полной модели за счет упрощения диффузионного компонента: волна возбуждения распространяется с учетом предрастянутости волокна, но без учета динамического изменения положения клеток в волокне в процессе сокращения/расслабления (диффузионное уравнение вида (16)).

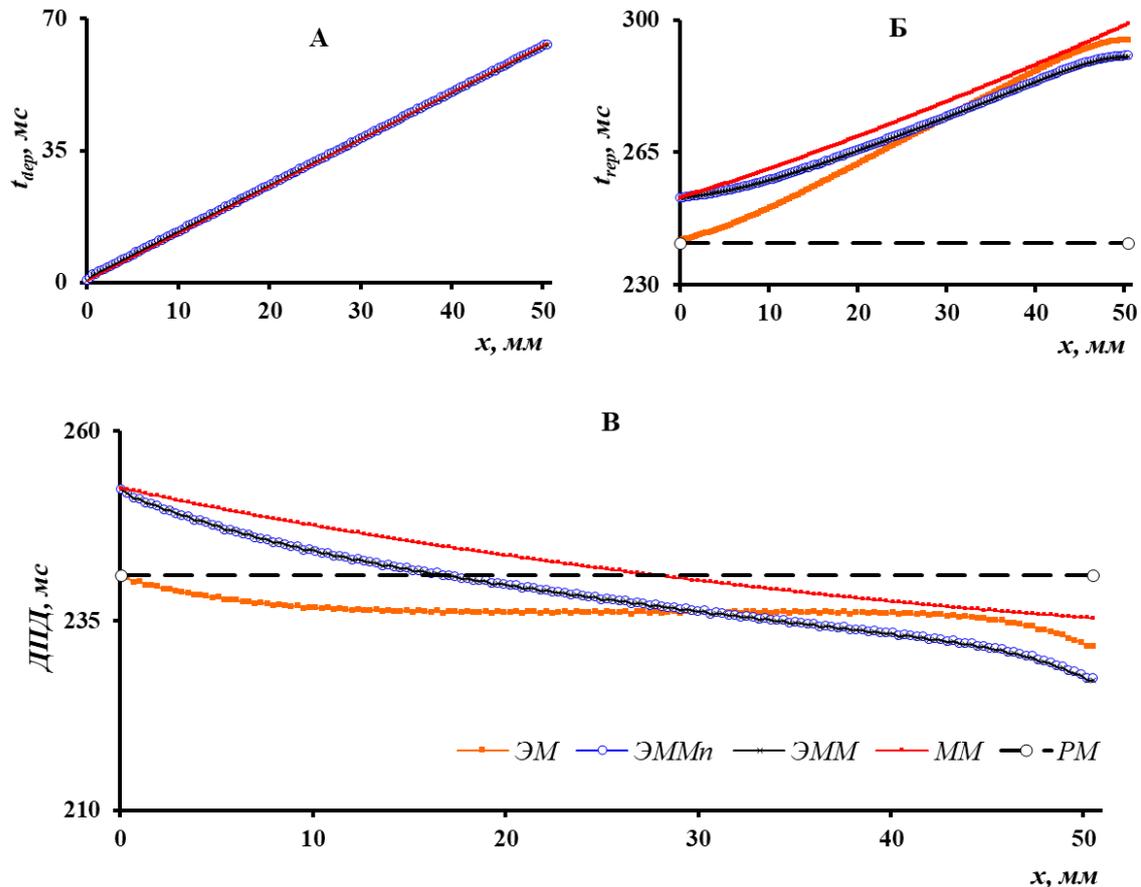


Рисунок 3.2. Влияние электрического и механического взаимодействия между клетками на характеристики электрической волны возбуждения волокна. Рассматриваются: редуцированная электрическая модель ЭМ; модели электромеханического сопряжения ЭММ и ЭММ_n с коэффициентом диффузии $D = 300 \text{ мм}^2/\text{с}$; редуцированная механическая модель ММ с $\Delta t_{dep} = 63 \text{ мс}$; РМ – референтная модель. А. Время деполяризации клеток волокна – t_{dep} ; Б. Время реполяризации клеток волокна, вычисленное на уровне 90% реполяризации – t_{rep} ; В. Длительность потенциала действия в клетках волокна – ДПД.

Показано, что результаты, полученные на $ЭММ_n$ и $ЭММ$ моделях, практически совпадают. Из рисунка 3.2 видно, что кривые зависимостей времени деполяризации $\Delta t_{dep}(x)$, времени реполяризации $\Delta t_{rep}(x)$, и длительности потенциалов действия ДПД для моделей $ЭММ$ и $ЭММ_n$ совпадают в клетках вдоль всего волокна. Это показывает, что учет изменения длин клеток в эффективном коэффициенте диффузии незначительно влияет на электрические характеристики клеток в волокне. Такие результаты согласуются с результатами полученными на модели цепи клеток предсердия [142]. Поэтому все дальнейшие эксперименты в изометрическом режиме сокращения проводились с использованием более простой модели $ЭММ$.

Далее было исследовано, как и в какой степени электрическое и механическое взаимодействие клеток влияют на электрическую функцию волокна. Для этого, кроме полной электромеханической модели ($ЭММ$) волокна, учитывающей и электрические, и механические взаимодействия между клетками вместе с электромеханическим сопряжением внутри клеток, также были рассмотрены редуцированные модели, включающие только электрическое или только механическое взаимодействие между кардиомиоцитами. Постепенной редуциацией электрических и механических компонентов взаимодействия мы выявляли отдельный вклад электрического и механического компонентов в общий ответ системы.

Редуцированная электрическая модель ($ЭМ$) получена из полной модели исключением контура механо-электрической обратной связи, возникающий при механическом взаимодействии между клетками в волокне. Изменение ПД происходит лишь за счет электротонического компонента.

Редуцированная механическая модель ($ММ$) получена из полной модели исключением электрического взаимодействия между клетками, т.е. в уравнении (16) исключено диффузионное слагаемое. В такой модели стимулирующий ток i_{stim} подается в клетку x волокна в моменты времени $t_{stim}(x)$, пропорциональное длине участка волокна от 0 до x , т.е. $t_{stim}(x) = \xi \cdot x$, где

коэффициент пропорциональности ξ выбран таким образом, чтобы разница во времени возбуждения граничных сегментов волокна (время деполяризации волокна Δt_{dep}) составляла $\Delta t_{dep} = 63 \text{ мс}$, получаемую в экспериментах на модели ЭММ.

На рисунке 3.2 и в таблице 3 сравниваются результаты численных экспериментов, выполненных на полной электромеханической модели ЭММ, с результатами, полученными в редуцированных моделях ЭМ и ММ.

Как видно из рисунка 3.2А механическая активность кардиомиоцитов никак не влияет на скорость распространения электрической волны возбуждения вдоль волокна ($v_{dep} = 0.8 \text{ м/с}$). Однако, механическое взаимодействие клеток в волокне приводит к возникновению значимого градиента длительности потенциала действия (ДПД) вдоль волокна (рис. 3.2В). В редуцированной электрической модели ЭМ электротоническое взаимодействие приводит к укорочению ДПД во всех клетках волокна по сравнению с референтной моделью РМ, при этом ДПД клеток укорачиваются вдоль всего волокна.

В отличие от ЭМ, в моделях с учетом механического взаимодействия градиент ДПД гораздо выше, при этом механическое взаимодействие между клетками удлиняет ПД в клетках волокна, которые возбуждаются первыми (ДПД(0) = 252 мс), и укорачивает ПД в клетках, которые возбуждаются последними (ДПД(x_F) = 227 мс). Значение ДПД в правой границе волокна в модели ЭММ становится даже ниже уровня ДПД в модели ЭМ. Разница ДПД в крайних точках волокна составляет $\Delta \text{ДПД} = -25 \text{ мс}$, тогда как в модели ЭМ она составляла $\Delta \text{ДПД} = -10 \text{ мс}$. В модели ЭММ изменяется и дисперсия реполяризации: $DP = 38 \text{ мс}$ (рис. 3.2, t_{rep}), тогда как в модели ЭМ она составляет $DP = 53 \text{ мс}$. Волна реполяризации проходит вдоль волокна в модели ЭММ со скоростью $v_{rep} = 1.33 \text{ м/с}$, что быстрее на 40%, чем в случае модели ЭМ.

В редуцированной механической модели *ММ* длительность потенциала действия возрастает во всех клетках волокна по сравнению со случаями, где есть электротоническое проведение: в левом граничном сегменте $ДПД(0) = 252$ мс, затем к правой границе $ДПД$ уменьшается до $ДПД(x_F) = 235$ мс, становясь равной $ДПД$ референтной модели *РМ* примерно в середине волокна. Разница в $ДПД$ граничных клеток волокна составляет $\Delta ДПД = -17$ мс (рис. 3.2В). Таким образом, в волокне, представленном моделью *ММ* механического взаимодействия между клетками и имитирующем распространение электрической волны возбуждения с той же скоростью, что и в модели *ЭММ*, кривые зависимостей t_{rep} и $ДПД$ лежат выше аналогичных зависимостей для других вариантов моделей, в которых есть электротоническое влияние распространения волны возбуждения. Дисперсия реполяризации $ДР = 46$ мс, что соответствует средней скорости волны реполяризации в волокне $v_{rep} = 1,1$ м/с, что меньше, чем в модели *ЭМ*, но больше, чем в модели *ЭММ*.

Другими словами, само по себе механическое взаимодействие кардиомиоцитов внутри волокна направлено на удлинение $ДПД$ клеток (модель *ММ*), тогда как распространение электрического сигнала вдоль волны направлено на укорочение их $ДПД$ (модели *ЭМ*, *ЭММ*). Изменение электрических характеристик клеток зависит от их положения в волокне и близости к источнику возбуждения. Стоит отметить, что и в случае, когда есть только механическое взаимодействие между клетками (модель *ММ*), и в случае, когда есть только распространение электрической волны возбуждения по механически однородной среде (модель *ЭМ*), наблюдается существенная $ДР$. А в случае, когда оба этих фактора присутствуют, $ДР$ уменьшается.

3.2 Влияние скорости проведения возбуждения на электрическую и механическую функцию клеток в волокне

Таблица 3. Характеристики электрической волны возбуждения в кардиомиоцитах волокна при снижении скорости проведения возбуждения по волокну (коэффициент электродиффузии $D = 300, 150$ и $50 \text{ мм}^2/\text{с}$).

D , $\text{мм}^2/\text{с}$	Δt_{dep} , с (v_{dep} , м/с)			$\Delta \text{ДПД}$, мс			ДР , мс (v_{rep} , 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)
50	220.4 (0.23)	224.4 (0.23)	224.0 (0.23)	-11.4	-55.4	-21.0	209.0 (0.24)	169.0 (0.30)	203.0 (0.25)

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.

Исследовано влияние скорости проведения возбуждения на электрическую и механическую функцию клеток при их взаимодействии в волокне. В качестве примера рассмотрим результаты, полученные в модели ЭММ с коэффициентом диффузии $D = 300 \text{ мм}^2/\text{с}$ (ЭММ₃₀₀) и $D = 150 \text{ мм}^2/\text{с}$ (ЭММ₁₅₀) в сравнении с результатами контрольной модели РМ.

Как было показано выше, взаимодействие клеток в волокне, состоящем из идентичных клеток, приводит к изменению электромеханического поведения отдельных клеток и волокна в целом. Кроме того, возникающая неоднородность системы проявляется в постепенном, от цикла к циклу, установлении стационарных градиентов функциональных характеристик

электромеханического сопряжения во взаимодействующих клетках, в частности длительности и амплитуде Ca^{2+} перехода, диастолической концентрации Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме (СР) (рис. 3.3).

В моделях ЭММ_{300} и ЭММ_{150} с разными коэффициентами диффузий устанавливаются разные градиенты ПД: $\Delta\text{ДПД}_{90}(x)$ в граничных точках волокна тем больше, чем меньше коэффициент диффузии D . Так, в модели ЭММ_{300} разность $\Delta\text{ДПД}_{90}(x) = -25$ мс, тогда как при снижении скорости проведения возбуждения в ЭММ_{150} $\Delta\text{ДПД}_{90}(x) = -37$ мс (рис. 3.3А).

Как видно из рисунка 3.3, в клетках волокна изменяются характеристики кальциевой динамики, причем изменение длительности и амплитуды Ca^{2+} перехода в клетках волокна совпадают по направлению с индивидуальными изменениями APD при разных D (рис. 3.3С, D), а также с изменением уровня свободного Ca^{2+} в СР (рис. 3.3В). Причем увеличение этих характеристик по сравнению с контрольной моделью PM наблюдалось в левой, стимулируемой по времени раньше, половине волокна, тогда как в клетках правой половины волокна те же характеристики уменьшались.

Показано, что градиент электрофизиологических свойств кардиомиоцитов существенно увеличивается при уменьшении скорости проведения возбуждения (см. таблицу 3). 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.

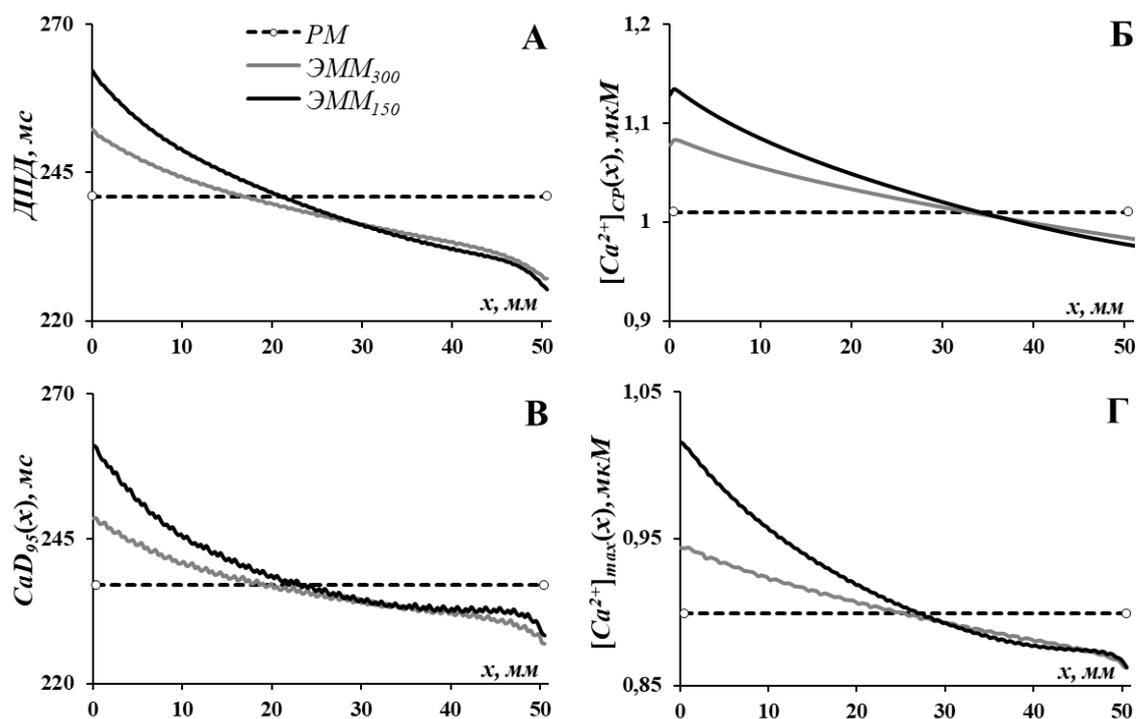


Рисунок 3.3. Влияние электромеханического взаимодействия на характеристики электромеханического сопряжения клеток в зависимости от скорости проведения возбуждения ($D = 150$ и 300 мм²/с). **А.** Длительность ПД в клетках волокна ($DПД$); **Б.** Диастолический уровень Ca^{2+} в СР ($[Ca^{2+}]_{CP}(x)$); **В.** Время спада $[Ca^{2+}]_i$ на 95% от пика ($CaD_{95}(x)$); **Г.** Пик концентрации свободного внутриклеточного Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_{max}(x)$).

На рисунке 3.4А представлен временной ход изменения длин клеток волокна при прохождении по нему электрической волны возбуждения в модели $ЭММ_{150}$ и кривая деформации клетки в модели PM . Стрелками на кривых отмечено время прихода волны возбуждения в левую и правую границы волокна, время задержки между его граничными точками в этом случае составляет $\Delta t_{dep} = 96$ мс. Наибольшей пассивной деформации подвергаются клетки правой границы волокна: электрическая волна возбуждения приходит к этим клеткам с наибольшей задержкой.

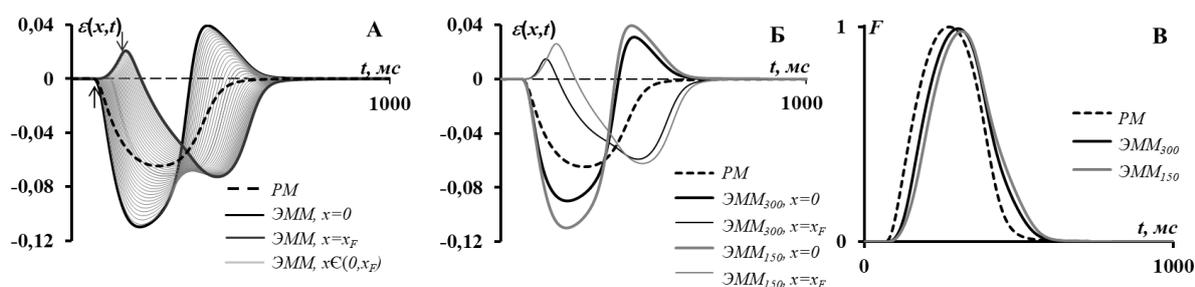


Рисунок 3.4. Влияние электромеханического взаимодействия на механическую активность волокна. А. Тонкие линии: $\varepsilon(x,t)$ – деформация клеток в модели электромеханического сопряжения ЭММ. Пунктирная линия – деформация клеток в референтной модели PM . Б. Изменение длин граничных клеток волокна при различной скорости проведения возбуждения ($D = 150$ и $300 \text{ мм}^2/\text{с}$). В. Сила, генерируемая волокном. Стрелками на кривых отмечено время активации граничных клеток волокна.

Рассмотрим, как изменяются относительные деформации клеток $\varepsilon(x,t)$ при снижении скорости поведения возбуждения. Для этого сравним, как ведут себя клетки правой и левой границы волокна при двух разных коэффициентах диффузии и клетка в контрольной модели PM (рис. 3.4 Б).

Поскольку волна деполяризации в модели $ЭММ_{150}$ идет более медленно, чем в модели $ЭММ_{300}$, то и активация клеток правой границы волокна происходит позднее в случае $ЭММ_{150}$. Из рисунка 3.4Б видно, что, во-первых, чем медленнее проходит волна возбуждения по волокну, тем большие деформации испытывают клетки границ волокна; во-вторых, в процессе взаимодействия с другими клетками, они циклически укорачиваются и растягиваются относительно своих начальных длин.

С замедлением скорости возбуждения волокна падает максимальное значение изометрического напряжения (рис. 3.4В), замедляется скорость его нарастания и спада. В модели $ЭММ_{300}$ максимальное изометрическое напряжение F_{max} падает на 1,1% по сравнению с моделью PM , а в модели $ЭММ_{150}$ – на 2,2%.

Существенно изменяется время достижения максимума изометрического напряжения T_{Fmax} (исчисляемое со времени стимула левой границы волокна). В модели PM время $T_{Fmax} = 215$ мс. В модели $ЭММ_{300}$ время T_{Fmax} увеличивается до 244 мс, что составляет 113% по сравнению с моделью PM . В модели $ЭММ_{150}$ рост T_{Fmax} еще больше $T_{Fmax} = 256$ мс (увеличение составляет 19% по сравнению с контрольной моделью)

Характеристическое время расслабления, составляющее в модели PM $T_{F70} = 143$ мс (время расслабления до $70\%F_{max}$, исчисляемое от T_{Fmax}), увеличивается до 148 мс (на 3,5%) в модели $ЭММ_{300}$ и до 156 мс (на 9%) в модели $ЭММ_{150}$ (подробно см. таблицу 4).

Таблица 4. Характеристики механического сокращения волокна и клеток в модели $ЭММ$ и $ММ$ при снижении скорости проведения возбуждения (коэффициент электродиффузии $D = 300, 150$ и 50 $мм^2/с$).

$D, мм^2/с$		300	150	50
$F_{max} (\%F_0)$ (100% в PM)	$ЭММ$	99.0	97.8	86.8
	$ММ$	99.4	98.5	90.0
$TF_{max}, мс$ (214 мс в PM)	$ЭММ$	244	256	294
	$ММ$	244	255	295
$TF_{70}, мс$ (143 мс в PM)	$ЭММ$	148	156	210
	$ММ$	151	159	217
$min \varepsilon(0, t)$ (-0.06 в PM)	$ЭММ$	-0.09	-0.11	-0.17
	$ММ$	-0.09	-0.11	-0.17
$max \varepsilon(0, t)$ (0 в PM)	$ЭММ$	0.03	0.04	0.05
	$ММ$	0.03	0.04	0.05
$min \varepsilon(x_F, t)$ (-0.06 в PM)	$ЭММ$	-0.059	-0.062	-0.12
	$ММ$	-0.071	-0.076	-0.15
$max \varepsilon(x_F, t)$ (0 в PM)	$ЭММ$	0.01	0.03	0.05
	$ММ$	0.02	0.03	0.05

Показано, что в волокне, где все клетки изначально идентичны по своим электромеханическим свойствам, последовательная активация клеток вследствие распространения электрической волны возбуждения вдоль

волокна и механическое взаимодействие клеток в волокне обуславливают возникновение сложных пространственно-временных полей деформаций, которые сами по себе делают волокно пространственно неоднородным. При этом замедление волны возбуждения приводит к усилению функциональной неоднородности клеток волокна как по потенциалу действия и характеристикам кальциевой динамики, так и по механическим деформациям. Все это приводит к некоторому падению амплитуды и к замедлению развития изометрической силы волокна, а также росту дисперсии реполяризации.

3.3 Внутриклеточные механизмы возникновения градиентов электрических и механических свойств в исходно однородном волокне

В рамках модели показано, что электрическая и механическая неоднородность кардиомиоцитов в волокне возникает в результате динамических деформаций элементов миокардиальной системы и их электротонического взаимодействия.

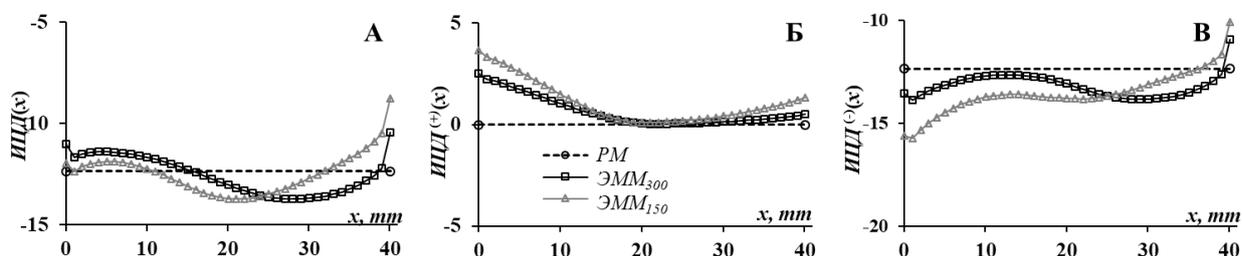


Рисунок 3.5. Интегралы циклической деформации (А) и фазозависимые интегралы циклической деформации (В, С), рассчитанные для клеток в моделях электромеханического сопряжения ЭММ_{300} и ЭММ_{150} и в контрольной модели PM .

Для оценки механического проведения клеток в волокне нами был использован метод интегралов циклических деформаций (ИЦД), позволяющий определить, какой вид деформации доминирует в течение одного сократительного цикла. ИЦД рассчитывается как площадь под кривой

деформации клетки в течение одного цикла сокращения: $ИЦД = \int \varepsilon(x,t)dt$. В соответствии с теоремой о среднем значении, $ИЦД$ равен среднему значению деформации в течение интервала интегрирования. Отрицательный $ИЦД$ означает, что длина клетки была в основном меньше исходной длины во время сократительного цикла, а положительный $ИЦД$ показывает, что клетка была в основном растянута. Мы также рассчитывали фазо-зависимые интегралы деформации, т.е. для клетки с $ИЦД < 0$ в фазо-зависимом интеграле учитывались только деформации с отрицательным знаком ($ИЦД^{(-)}$), а если $ИЦД > 0$ – только с положительным $ИЦД^{(+)}$. Такие интегралы показывали средние значения деформации в конкретные фазы укорочения или растяжения.

Интеграл циклической деформации и его фазозависимые компоненты были подсчитаны для каждой клетки – точки разбиения численного метода в контрольной модели PM и в моделях электромеханического взаимодействия $ЭММ_{150}$ и $ЭММ_{300}$ с разными коэффициентами диффузии D (рис 3.5).

В контрольной модели PM интеграл циклической деформации $ИЦД(x) = -15.6$ (рис. 3.5А). Так как для этого случая $ИЦД^{(+)}(x) \approx 0$ (рис. 3.5Б), то можно говорить о том, что в течение всего сократительного цикла все клетки волокна имеют длину меньше, чем их начальная длина. В двух других рассматриваемых моделях, $ИЦД(x)$ также отрицательный, что свидетельствует о том, что в течение сократительного цикла все клетки волокна испытывают преимущественное укорочение (рис. 3.5А). Фазозависимый интеграл $ИЦД^{(+)}(x)$ указывает на то, что в модели $ЭММ_{150}$ все клетки волокна в большей степени удлиняются сверх начальной длины, чем в модели $ЭММ_{300}$, при этом видно, что клетки середины волокна практически не испытывают растяжения в обоих случаях (рис. 3.5Б).

Если рассматривать фазозависимый интеграл $ИЦД^{(-)}(x)$, то видно, что клетки левой части волокна в модели $ЭММ_{150}$ находятся преимущественно в более укороченном состоянии, чем те же клетки в модели $ЭММ_{300}$ (рис 3.5В).

Динамические деформации кардиомиоцитов сопровождаются поцикловыми изменениями характеристик электрической активности и кинетики внутриклеточного кальция в кардиомиоцитах взаимодействующих элементов, в частности, модуляцией формы и длительности ПД и кальциевого перехода в клетках (рис. 3.3). Математическая модель позволяет проанализировать причинно-следственные связи между условиями сокращения кардиомиоцитов в волокне и наблюдаемыми, в связи с этим, изменениями в их электрическом и механическом поведения.

В качестве примера такого анализа детально рассмотрим события, протекающие в кардиомиоцитах взаимодействующих элементов волокна. Наиболее существенным фактором, влияющим на электромеханическое поведение клеток при их взаимодействии с другими клетками, является пространственное расположение клеток в волокне, т.е. ближе-дальше от источника возбуждения. Так, при динамических деформациях клеток в сократительном цикле расположенные ближе к левому концу, откуда начинается распространяться возбуждение, начинают укорачиваться раньше, чем клетки, расположенные правее, которые до прихода волны возбуждения пассивно растягиваются, и их активное укорочение начинается с больших начальных длин, чем у клеток активируемых раньше (рис 3.4).

На рисунке 3.6 представлен временной ход укорочения сократительного элемента и относительной деформации клетки, а также внутриклеточных процессов, лежащих в основе механической активности кардиомиоцитов, в клетке из самого левого, активируемого первым ($x=0$) и самого правого, активируемого последним ($x=x_F$) сегментов волокна. Рассмотрим, что происходит с клеткой $x=0$, которая демонстрирует наибольшее укорочение среди всех других клеток волокна и сравним её поведение с поведением клетки из контрольной модели *PM*, т.е. с поведением изолированной одиночной клетки (рис. 3.4).

Как видно из рисунка 3.6.A клетка $x=0$ и её сократительный элемент укорачиваются в модели ЭММ быстрее и на большую величину по сравнению с клеткой референтной модели РМ (рис. 3.6.A, l_l , ε). Это связано с тем, что в референтной модели при одновременной стимуляции всех клеток волокна, укорочению клеток противодействует лишь жесткий внешний последовательный элемент XSE, тогда как при механическом взаимодействии клеток в волокне в модели ЭММ укорочение активных клеток волокна будет определяться еще и большей, чем XSE, податливостью параллельных элементов PE_x еще неактивных клеток волокна.

Таким образом, в начальную фазу укорочения клетки $x=0$ более быстрое укорочение её сократительного элемента приводит к частичной инактивации сократительных белков, которая зависит от величины и скорости укорочения саркомера (рис. 3.6A, l_l), что проявляется в снижении максимального количества силогенерирующих мостиков (рис. 3.6A, N) по сравнению с контрольной моделью. Это приводит к уменьшению сродства TnC к Ca^{2+} (рис. 3.6A, $[Ca_{TnC}]$), что выражается в модели через увеличение константы скорости распада CaTnC комплексов, зависящей от количества силогенерирующих мостиков (уравнение (5)). Эти кооперативные механизмы приводят к большему уменьшению максимального количества силогенерирующих мостиков и к уменьшению Ca^{2+} связанного с TnC, что приводит к увеличению концентрации свободного кальция Ca^{2+} (рис. 3.6A, $[Ca^{2+}]_i$) по сравнению с референтной моделью.

Этот прирост вызывает небольшое увеличение поглощения кальция в СР через кальциевый насос, который обеспечивает выведение кальция из саркоплазмы, что и приводит к накоплению Ca^{2+} в СР в клетке $x=0$ от цикла к циклу (см. диастолический уровень $[Ca^{2+}]_{up}$ на рис. 3.6A).

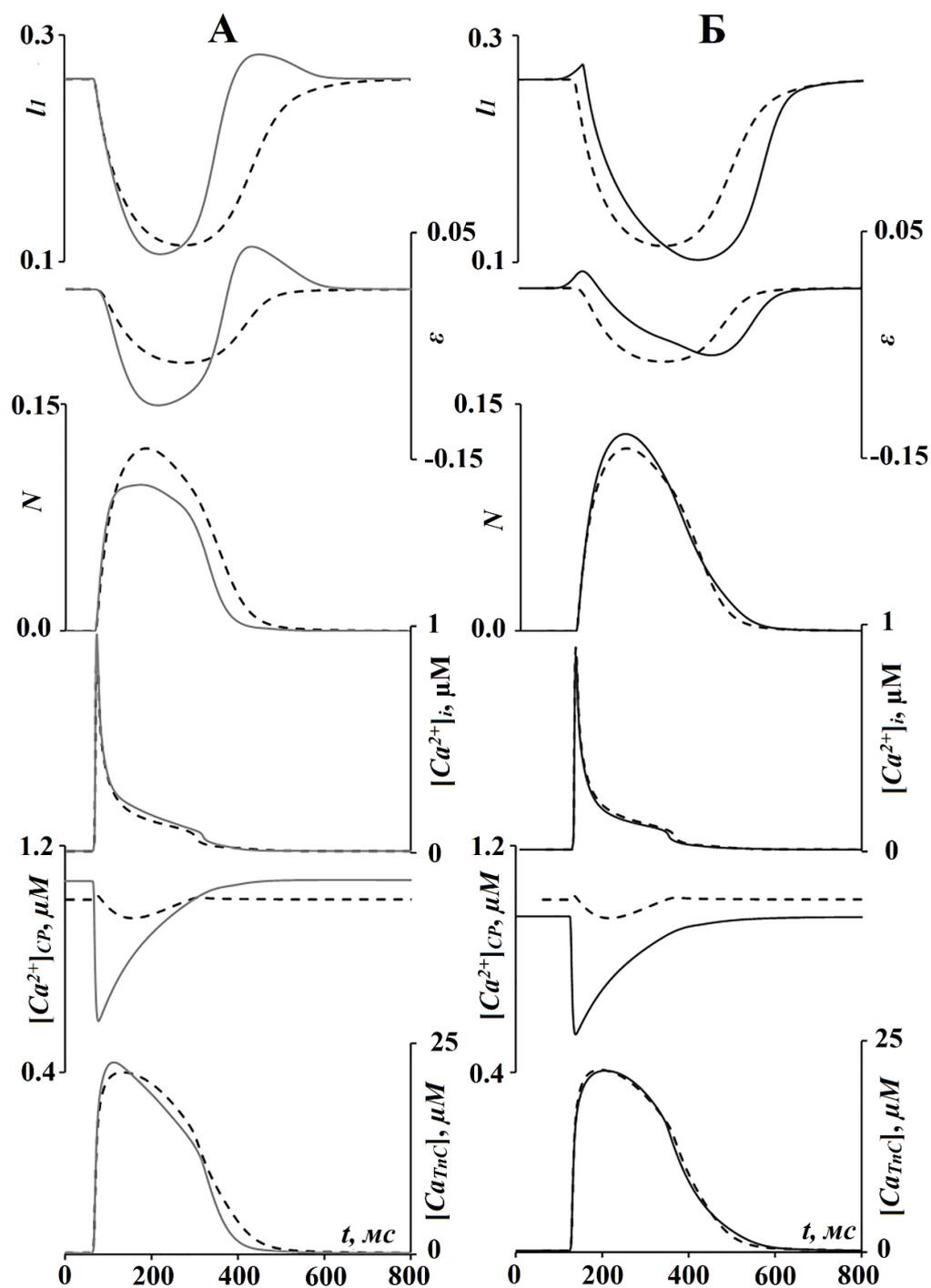


Рисунок 3.6. Влияние механического взаимодействия клеток на механическую активность, кинетику Ca^{2+} и ПД в граничных клетках волокна в полной электромеханической модели ЭММ (сплошные линии). Пунктирными линиями показана активность клеток в референтной модели РМ. Сверху вниз: временной ход деформации саркомеров l_1 , относительная деформация клеток

(нормированная на начальную длину) ε , доля силогенерирующих мостиков N , $[Ca^{2+}]_i$, концентрация Ca^{2+} в СР, и $[Ca_{TnC}]$.

Рассмотрим поведение клетки $x=x_F$ из крайнего правого сегмента волокна, который возбуждается позднее всех остальных. Качественно ряд внутриклеточных событий в этой клетке является “зеркальным отражением” событий, происходящих в $x=0$. Если сравнить поведение клетки $x=x_F$ с клеткой референтной модели PM , мы видим, что контрактильный элемент клетки $x=x_F$ пассивно предрастягивается в течение первой фазы его деформации. Вследствие этого всё последующее время активного укорочения клетки $x=x_F$ длина её сократительного элемента CE_x остаётся выше длины CE_x в клетке референтной модели PM (рис. 3.6Б, l_l, ε). Поэтому в клетке $x=x_F$ сродство ТnC к Ca^{2+} больше, что замедляет распад Ca_{TnC} комплексов (рис. 3.6Б, $[Ca_{TnC}]$) по сравнению с референтной моделью. Это обуславливает уменьшение и амплитуды, и длительности Ca^{2+} перехода в клетке $x=x_F$ (рис. 3.6Б, $[Ca^{2+}]_i$) и постепенное от цикла к циклу уменьшение диастолического уровня кальция в СР (рис. 3.6Б, $[Ca^{2+}]_{up}$).

Роль различных внутриклеточных механизмов в накопления Ca^{2+} в клетке $x=0$ и в разгрузке Ca^{2+} в клетке $x=x_F$ может быть продемонстрирована при помощи интегрирования кальциевых потоков через мембрану клетки и мембрану СР [144]. Показано, что основными механизмами выведения Ca^{2+} из саркоплазмы служит Са насос СР (рис. 3.7А, i_{up}) и мембранный Na^+ - Ca^{2+} обменник в фазу выведения Ca^{2+} из клетки (рис. 3.7Б, $i_{NaCa} < 0$). Оба потока Ca^{2+} : и поток i_{up} , и ток i_{NaCa} через Na^+ - Ca^{2+} обменник сильно и нелинейно зависят от концентрации Ca^{2+} . Итоговый баланс механозависимой модуляции уровня Ca^{2+} в клетке за счет его дополнительного накопления или выведения определяется, в основном, этими потоками. Кривые для интегралов J_{up} и J_{NaCa} (рис. 3.7В, Г) отражают количество Ca^{2+} , прошедшее через соответствующий переносчик к данному моменту времени с начала сократительного цикла. Отрицательные значения означают выведение Ca^{2+} из цитозоля.

Кривая J_{up} , полученная в модели PM , лежит выше, чем соответствующая кривая для клетки $x=0$ и ниже, чем кривая для клетки $x=x_F$. Это означает, что количество Ca^{2+} , поглощаемого в CP за сократительный цикл, зависит от местоположения клетки в волокне и тем меньше, чем дальше клетка от начала волокна. С другой стороны, положение кривых интеграла J_{NaCa} противоположно J_{up} , то есть, чем дальше от начала волокна находится клетка, тем больше выводится Ca^{2+} из клетки через Na^+-Ca^{2+} обменник за цикл.

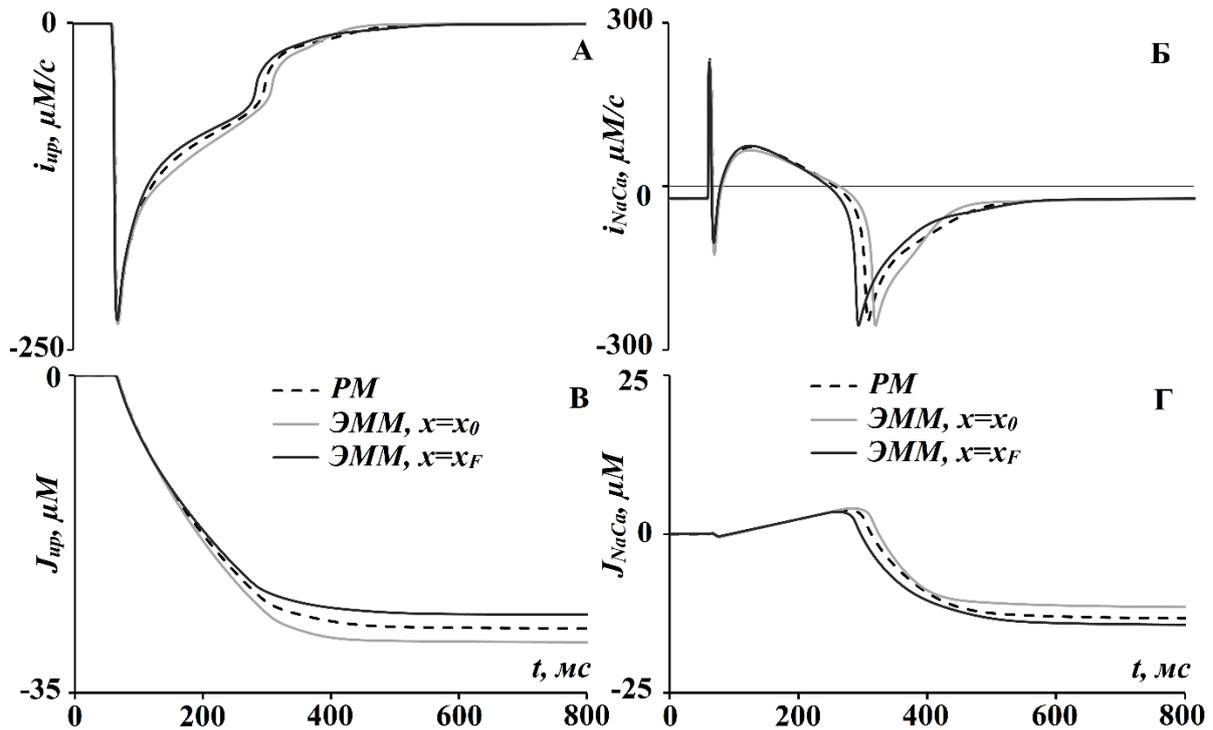


Рисунок 3.7. Временной ход потоков Ca^{2+} через А. насос CP (i_{up}) и Б. Na^+-Ca^{2+} -обменник (i_{NaCa}) в граничных клетках волокна в модели EMM (сплошные линии) и в клетке модели PM (пунктирная линия). В, Г. Интегралы этих потоков (для расчета интеграла от тока i_{NaCa} использовались только значения $i_{NaCa} < 0$, т.е. учитывался только прямой режим работы обменника, когда Ca^{2+} выводится из клетки).

Заметим, что i_{up} активируется значительно раньше в течение сократительного цикла по сравнению с $i_{NaCa} < 0$. Пик i_{up} достигается практически одновременно с пиком концентрации $[Ca^{2+}]_i$, а пик $i_{NaCa} < 0$ достигается значительно позже, близко к завершению реполяризации ПД в

клетке. Следовательно, эффективное выведение кальция в СР из саркоплазмы начинается при достаточно высокой $[Ca^{2+}]_i$, а посредством i_{NaCa} - в более позднюю фазу, когда $[Ca^{2+}]_i$ начинает спадать. Т.е. к моменту активации i_{NaCa} ранее активированные клетки уже успевают захватить часть дополнительно сбрасываемого Са в СР, что и обеспечивает его прирост от цикла к циклу.

На рисунке 3.7 видно, что во время сокращения клетки $x=0$ увеличение $[Ca^{2+}]_i$ практически сразу приводит к увеличению i_{up} и соответствующего интеграла J_{up} . В то же время, i_{NaCa} зависит не только от $[Ca^{2+}]_i$, но и от ПД, который, как мы отметили выше, удлиняется для клеток начала волокна при их взаимодействии в модели ЭММ. Поскольку прямой режим работы Na^+ - Ca^{2+} -обменника начинается в позднюю фазу реполяризации ПД, то в клетке $x=0$ выведение Ca^{2+} из клетки посредством этого механизма запускается позднее, чем в остальных клетках волокна, в том числе и в $x=x_F$. Комбинация двух факторов увеличения амплитуды $[Ca^{2+}]_i$ параллельно с увеличением длительности ПД приводит к тому, что в ходе сократительного цикла клетки $x=0$ ток $i_{NaCa} < 0$ активируется позднее (рис. 3.7Б).

Проведенный выше анализ показывает, что в наиболее укорачивающейся клетке $x=0$ в модели ЭММ, увеличение концентрации Ca^{2+} в СР происходит за счет преимущественного поглощения Ca^{2+} насосом СР по сравнению с задержанной активацией прямого хода Na^+ - Ca^{2+} -обменника. В наиболее растягивающейся клетке $x=x_F$ уменьшение концентрации Ca^{2+} в СР происходит за счет меньшей систолической $[Ca^{2+}]_i$ (рис. 3.6) и за счет более раннего начала выведения его из цитозоля через Na^+ - Ca^{2+} обменник, что обеспечивает выведение большего количества Ca^{2+} из клетки (рис. 3.6).

Таким образом, механо-, кальций- и потенциал-зависимые изменения динамики Ca^{2+} приводят к дополнительной загрузке СР в клетках начала волокна и некоторой разгрузке СР в последних клетках волокна в сократительном цикле. При этом от цикла к циклу достигается динамическое равновесие, при котором механическая активность взаимодействующих

клеток в сегментах подстраивается к уровню Ca^{2+} в СР, и возникают наблюдаемые нами градиенты электромеханических характеристик клеток в модели электромеханического сопряжения ЭММ.

Заключение к главе 3

В данной главе был оценен вклад влияния электрического и механического взаимодействия между клетками миокарда при их взаимодействии в ткани. Мы показали, что электрическая и механическая последовательность активации, которая является неотъемлемой частью сокращения миокарда в интактном сердце, приводит к функциональной неоднородности электрических и механических свойств, взаимодействующих кардиомиоцитов, и влияет на общую функцию ткани. Эти предсказания модели согласуются с экспериментальными данными, свидетельствующими о значительной неоднородности электрических характеристик клеток миокарда при динамическом укорочении различных областей желудочков во время цикла сокращения [145, 146].

Модель предсказывает, что замедление скорости распространения электрического возбуждения вдоль волокна во время изометрических сокращений приводит к увеличению функциональной неоднородности клеток, уменьшению скорости волны реполяризации и увеличению дисперсии реполяризации, создавая субстрат для возникновения аритмии. Более того, снижение скорости проведения возбуждения в волокне увеличивает локальные деформации клеток и отрицательно влияет на сократимость волокна, уменьшая уровень максимальной изометрической силы, замедляя её нарастание и релаксацию.

Исключив контуры электрического либо механического взаимодействия между клетками в модели волокна, мы показали, что оба этих контура являются значимыми и в совокупности обеспечивают существенную функциональную неоднородность волокна.

Анализ модели позволил выявить ключевые клеточные механизмы, лежащие в основе макроскопических проявлений прямой электромеханической и обратной механо-электрической связи между клетками в миокарде. Механические взаимодействия асинхронно активированных клеток приводят к возникновению сложных динамических полей деформации в ткани. Это с помощью механизмов кооперативности (на клеточном уровне) влияет на механозависимую активацию кальцием миофиламентов в клетках и, следовательно, влияет на внутриклеточную кинетику кальция и развитие потенциала действия. Все это приводит к возникновению градиентов электрических и механических свойств клеток в волокне.

Глава 4. Влияние механической нагрузки и длины волокна на электрическую и механическую функцию кардиомиоцитов при их взаимодействии в ткани

4.1 Влияние исходной длины сердечного волокна на его электрическую и механическую функцию

Следующий круг результатов связан с анализом влияния длины сердечного волокна на его электромеханическую функцию. В сравнительно физиологическом плане такая ситуация возникает при рассмотрении сердец существенно разных размеров, например, морской свинки и кита. Длины волокон сердечных мышц будут определяться размером всего сердца.

Мы рассматриваем распространение электрической волны возбуждения по механически активной среде в модели ЭММ с коэффициентом диффузии $D = 300 \text{ мм}^2/\text{с}$. Диффузионный ток распространяется вдоль трех тестовых волокон, исходные длины (длины провиса) которых: $x_F = 20, 40, 50 \text{ мм}$. Волокна состоят из идентичных клеток и растянуты одинаковой преднагрузкой до $L_m(0) = 25.3, 50.5$ и 63.1 мм соответственно. При этом длина каждого отдельной клетки в начальный момент времени одинакова и составляет 126% от длины провиса клетки. Рассматриваются только изометрические сокращения.

На рисунке 4.1 представлены зависимости времени задержки возбуждения $t_{dep}(x)$, дисперсия реполяризации $t_{rep}(x)$ и длительности ПД ($ДПД(x)$) клеток волокна в течение стационарного сокращения.

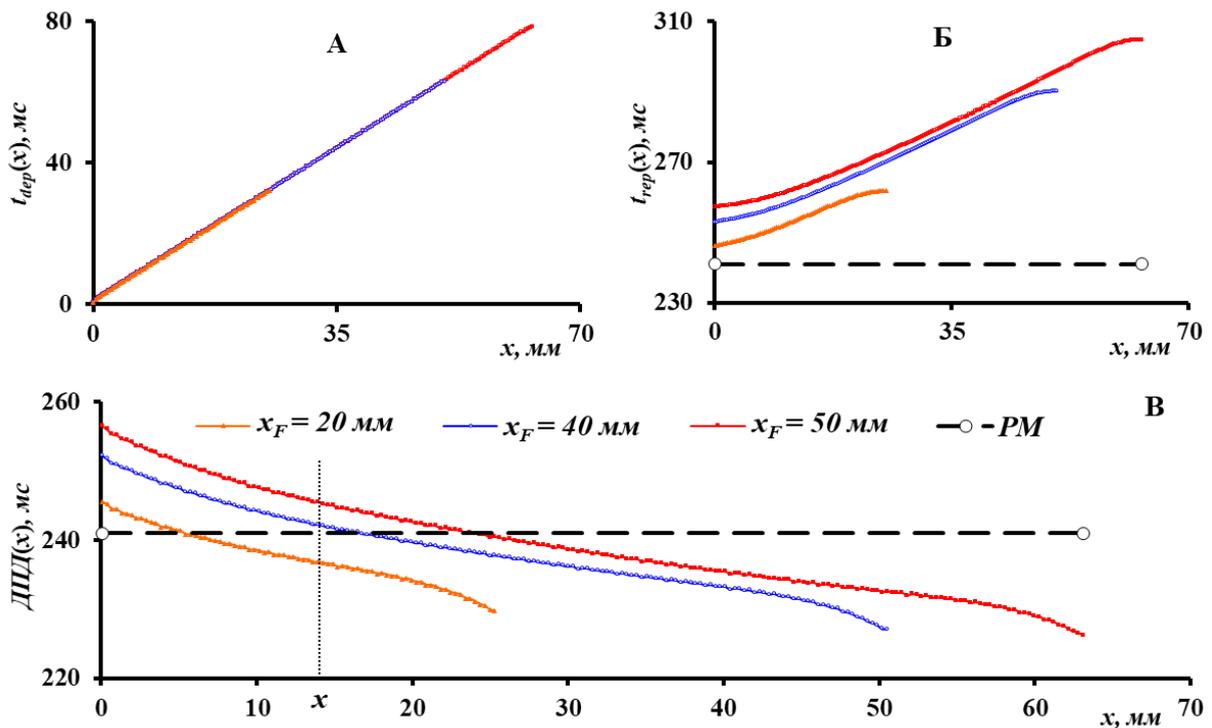


Рисунок 4.1. Изменение характеристик мембранного потенциала вдоль волокна в модели ЭММ с коэффициентом диффузии $D = 300 \text{ мм}^2/\text{с}$ при различной исходной длине волокна $x_F = 20, 40, 50 \text{ мм}$. PM – референтная модель. А. Время деполяризации клеток волокна – $t_{dep}(x)$; Б. Время окончания ПД в клетках волокна, вычисленное на уровне 90 % реполяризации - $t_{rep}(x)$; В. Длительность потенциала действия в клетках волокна $DПД(x)$.

Как видно из рисунка 4.1А, различия в начальной длине волокна x_F никак не влияют на скорость деполяризации ($v_{dep} = 0.8 \text{ м/с}$). Однако наблюдаются существенные различия в дисперсии реполяризации $ДР = 14, 38, 48 \text{ мс}$. 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.

Неожиданным оказался тот факт, что 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. 4.1Б, t_{rep}). Наиболее

существенные различия во времени окончания ПД наблюдаются у клеток, которые возбуждаются первыми.

Соответственно наблюдаются различия и в кривых зависимости $ДПД(x)$ (рис. 4.1В). Во-первых, кривые сдвигаются вверх при увеличении x_F . Т.е. $ДПД_{90}(x)$ в одних и тех же клетках от левого края волокна увеличивается с увеличением протяжённости всего волокна. Во-вторых, увеличивается длительность ПД на левом конце волокна $ДПД(0) = 246, 252$ и 257 мс, тогда как ПД на правых концах $ДПД(x_F) = 230, 227, 226$ мс практически не различается, хотя они находятся на существенно разном расстоянии от левой границы волокна. Разница в $ДПД$ между крайними точками каждого из волокон увеличивается по мере увеличения длины: $\Delta ДПД = -16, -25, -31$ мс, то есть при увеличении исходной длины волокно становится более неоднородным по $ДПД$ (подробно см. таблицу 5).

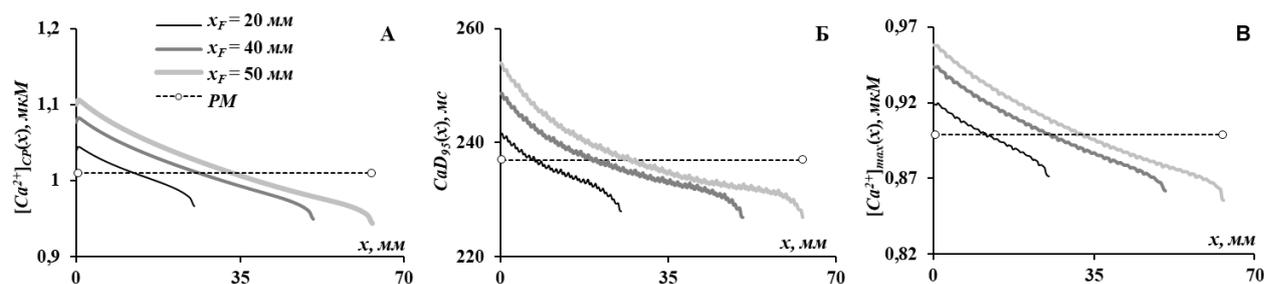


Рисунок 4.2. Градиенты электромеханических характеристик в модели ЭММ с коэффициентом диффузии $D = 300$ $мм^2/с$ при различной исходной длине волокна $x_F = 20, 40, 50$ мм. PM – референтная модель. А. Диастолический уровень Ca^{2+} в СР ($[Ca^{2+}]_{SR}(x)$); Б. Время спада $[Ca^{2+}]_i$ на 95% от пика ($CaD_{95}(x)$); В. Пик концентрации свободного внутриклеточного Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_{max}(x)$).

Усиление неоднородности системы при увеличении начальной длины волокна проявляется также в установлении градиентов характеристик электромеханического сопряжения, в том числе длительности Ca^{2+} переходов, который коррелирует с уровнем диастолического Ca^{2+} в СР в стационарных условиях (рис. 4.2А, Б). Наибольший уровень Ca^{2+} в СР устанавливается в

клетках, возбуждающихся первыми, и становится тем больше, чем в модели PM , тогда как в последних сегментах волокна уровень Ca^{2+} в CP становится ниже контрольных значений. При этом в клетках, находящихся на одинаковом расстоянии от левого конца волокна, уровень Ca^{2+} в CP тем больше, чем больше начальная длина провиса волокна. Это также соответствует наблюдаемому в модели изменению амплитуды Ca^{2+} перехода вдоль волокна (рис. 4.2В).

Таким образом, увеличение длины провиса волокна, при одних и тех же характеристиках электрической волны возбуждения само по себе удлиняет ПД в клетках волокна, увеличивает ΔDPD за счет роста DPD в клетках левого конца волокна, а также замедляет процесс реполяризации.

При изменении исходной длины волокна меняется не только электрическая, но и механическая функции волокна. С увеличением длины волокна существенно возрастает механическая неоднородность локальных деформаций (рис. 4.3). Увеличение механической неоднородности и обуславливает увеличение электрической неоднородности и неоднородности других параметров электромеханического сопряжения.

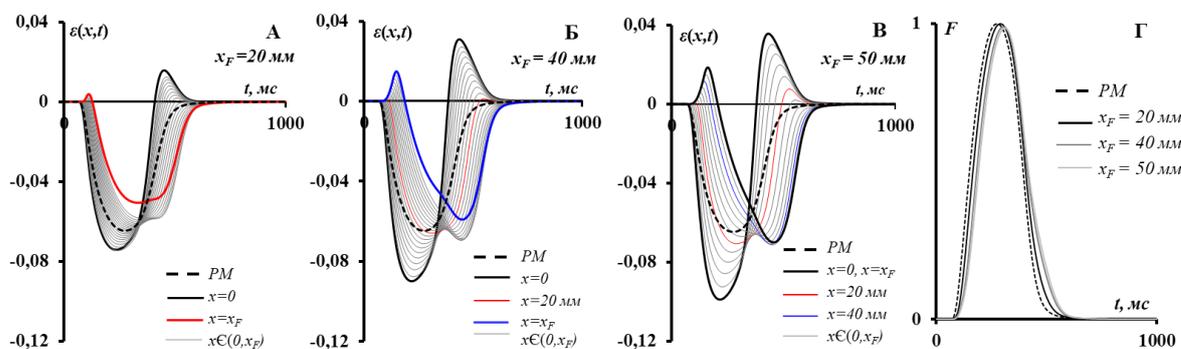


Рисунок 4.3. Влияние исходной длины волокна на его механическую активность. Тонкие линии: $\varepsilon(x,t)$ – деформация клеток в модели электромеханического сопряжения ЭММ с исходной длиной $x_F = 20$ мм (А), 40 мм (Б), 50 мм (В). Пунктирная линия – деформация клеток в референтной модели PM . Г. Сила, генерируемая волокном. Красной линией показана клетка на расстоянии 20 мм, синей 40 мм и черной 50 мм от левого края волокна.

Пик изометрической силы, генерируемой волокном, незначительно падает при увеличении длины волокна (максимально на 1,2% при $x_F = 50$ мм по сравнению с F_{max} контрольной модели *PM*). Зато время достижения этого пика возрастает существенно: T_{Fmax} увеличивается с 215 мс (в модели *PM*) до 250 мс ($x_F = 50$ мм). Характеристическое время расслабления T_{F70} также несколько возрастает с увеличением длины волокна с 143 мс в контрольном образце до 152 мс при самой большой длине волокна (подробно см. таблицу 4).

Таблица 5. Характеристики электрической волны возбуждения и механического сокращения волокна в модели ЭММ при различной исходной длине $x_F = 20, 40, 50$ мм.

x_F , мм	Δt_{dep} , с (v_{dw} , м/с)	$\Delta ДПД$, мс	$ДР$, с (v_{rw} , м/с)	F_{max} (% от <i>PM</i>)	T_{Fmax} , мс (214 мс в <i>PM</i>)	T_{F70} , мс (143 мс в <i>PM</i>)
20	32.0 (0.8)	-16	14 (1.81)	100	230	143
40	63.0 (0.8)	-25	38 (1.33)	99.3	244	148
50	78.6 (0.8)	-31	48 (1.32)	98.8	250	152

Поведение системы при различной длине провиса волокна x_F похоже на поведение системы при различной скорости диффузии, рассмотренной в предыдущей главе. В обоих случаях (и при увеличении длины провиса волокна, и при снижении скорости диффузии) увеличивается неоднородность пространственно-временных электрических и механических характеристик волокна.

4.2 Влияние механической нагрузки приложенной к волокну на его электрическую и механическую функцию

Исследовано влияние механической нагрузки, приложенной к модели волокна, на электрические и механические свойства кардиомиоцитов при их взаимодействии в волокне.

Представленные ниже результаты численных экспериментов получены на модели волокна длиной 20 мм в ненагруженном состоянии при диастолическом растяжении до длины 25.5 мм и соответствующем начальном растяжении саркомеров до 2.1 мкм. Электрическая волна запускается с частотой 1 Гц стимуляцией одной из границ волокна, и далее возбуждение распространяется по волокну со скоростью 0.8 м/с.

В численных экспериментах мы варьировали величину нагрузки, под которой сердечная мышца совершает укорочение/растяжение в сократительном цикле (постнагрузка), \bar{F} от 10 до 100% F_{max} , где F_{max} – максимальная сила, которую волокно развивает в изометрическом режиме сокращения.

На рисунке 4.4А показаны стационарные изометрические и изотонические сокращения электромеханической модели волокна при различных значениях нагрузки (постнагрузки) \bar{F} . В соответствии с экспериментальными данными уменьшение в модели постнагрузки приводит к увеличению амплитуды и скорости укорочения волокна (рис. 4.4А). Электрическая и механическая асинхронность кардиомиоцитов в электромеханической модели волокна увеличивает на 4,3% время достижения пика сокращения и уменьшает на 3% скорость укорочения волокна по сравнению с референтной моделью (рис. 4.4Б), при этом амплитуда укорочения отличается незначительно.

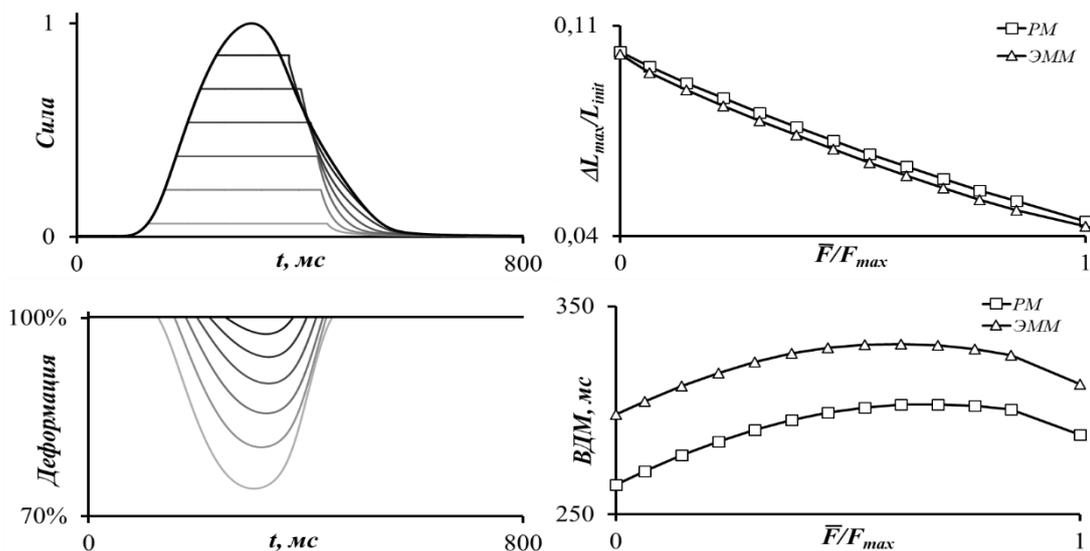


Рисунок 4.4. Влияние механической нагрузки на механические характеристика волокна. А. Временной ход развития силы (в долях от максимальной изометрической силы F_{max} , верхняя панель) и укорочения (в % начальной длины, нижняя панель) волокна в изометрическом режиме (черные линии) и при различных постнагрузках \bar{F} (серые линии). Б. Зависимость амплитуды ($\Delta L_{max}/L_{init}$) и времени достижения максимума (ВДМ) укорочения волокна от уровня постнагрузки по сравнению с референтной моделью PM .

Видно, что модель адекватно воспроизводит важный феномен грузозависимого расслабления, характерный для нормального миокарда [59]. Это явление ранее было воспроизведено на модели одиночного кардиомиоцита [60] и теперь описано на модели волокна сердечной мышцы.

Рассмотрим, как в ходе постнагрузочных сокращений меняется индивидуальное поведение клеток в результате их сопряжения в волокне на примере двух референтных виртуальных клеток (ВК) волокна: ВК₁ – клетки из крайнего левого сегмента волокна, откуда запускается волна возбуждения и ВК₂ – клетки из крайнего правого сегмента волокна, который возбуждается последним (рис. 4.5).

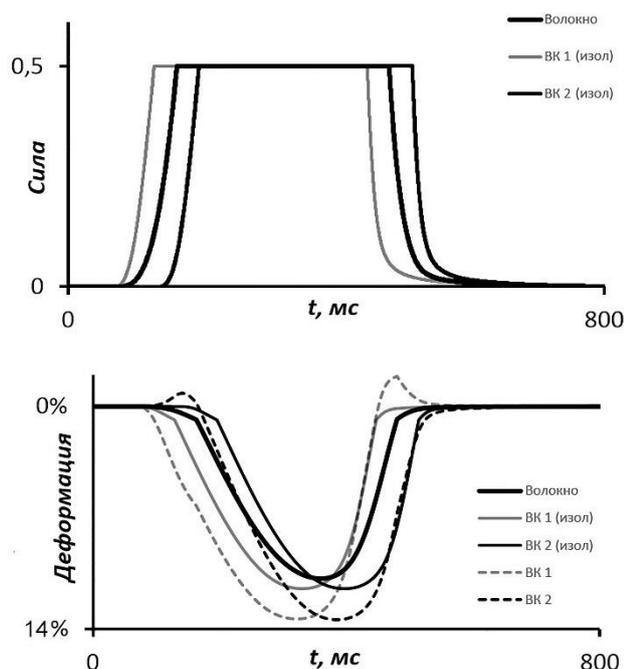


Рисунок 4.5. Постнагрузочные сокращения волокна (жирные линии), а также клеток $ВК_1$ и $ВК_2$ до их объединения в волокне (тонкие линии) и при их взаимодействии в волокне (пунктирные линии) при $\bar{F} = 0,5 * F_{max}$.

Сила волокна, развивающаяся вслед за распространением волны возбуждения и равная силе каждой его клетки при их последовательном соединении в волокне, достигает уровня заданной постнагрузки позднее, чем это происходит в изолированной клетке $ВК_1$, но ранее, чем в изолированной клетке $ВК_2$, если их стимулировать в те же моменты времени, в которые они возбуждаются в волокне (рис. 4.5 верхняя панель). Соответственно, начало фазы изотонического укорочения волокна наступает с большей задержкой по отношению к началу его возбуждения по сравнению с клеткой $ВК_1$, но ранее чем начинает укорочение клетка $ВК_2$. Более того, клетка $ВК_2$ к началу укорочения волокна еще остается пассивной и растягивается клетками слева, которых уже достигла распространяющаяся волна возбуждения (рис. 4.5 нижняя панель). На рисунке 4.5 видно, что относительное укорочение всего волокна меньше, чем относительное укорочение его краевых сегментов,

сокращающихся как внутри волокна, так и в изоляции. Кроме того, максимальное укорочение элементов волокна и всего волокна достигается в разное время, и при максимальном укорочении $ВК_1$ и $ВК_2$ в волокне на 14% и 14,2% волокно в целом укорачивается на 10,5%. Таким образом, асинхронизм возбуждения и сокращения клеток в волокне уменьшает укорочение всего волокна.

Результаты численного моделирования хорошо согласуются с экспериментальными данными, полученными на мультиклеточных препаратах миокарда крысы в изотоническом и физиологическом режимах сокращения (рис. 4.6). Методика регистрации механической активности препаратов миокарда и протокол экспериментов описаны в работе [67].

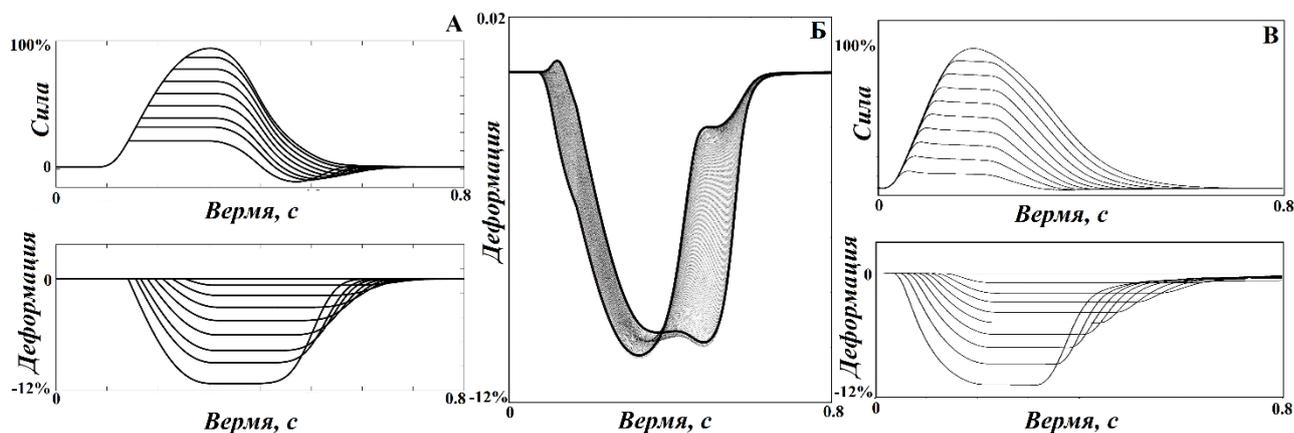


Рисунок 4.6. Сокращения сердечной мышцы в модели волокна и в эксперименте на изолированном препарате миокарда в физиологическом режиме сокращения, который моделирует все основные фазы сокращения сердца. А. Сокращения виртуального мышечного волокна при различных постнагрузках. Б. Деформации кардиомиоцитов 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 соответствии с экспериментальными данными, как и изотоническом режиме сокращения, в физиологическом режиме уменьшение постнагрузки в модели также приводит к увеличению амплитуды и скорости укорочения волокна (рис. 4.6).

Было исследовано, как изменяется работоспособность волокна в зависимости от приложенной нагрузки. Для этого были построены петли зависимости силы сокращения волокна от изменения его длины (рис. 4.6А), используемые для вычисления выполняемой волокном работы в течение постнагрузочных сокращений в физиологическом режиме, в модели и эксперименте. Эти петли строятся аналогично PV-петлям для давления и объема желудочка в сократительном цикле, по которым оценивается сократимость миокарда и его работоспособность [68]. Видно, что при каждой постнагрузке изменение силы и длины мышц носит циклический характер, образуя замкнутую петлю. Полная работа волокна оценивается площадью фигуры, ограниченной соответствующей замкнутой петлей.

Сравнивая указанные площади, можно видеть, как изменяется работоспособность при различных постнагрузках и получить зависимость работы волокна от величины постнагрузки (рис. 4.7Б). Максимальная работа в модели волокна наблюдается в диапазоне нагрузок 30%-50% от F_{max} . Это соответствует результатам, полученным на многоклеточных препаратах миокарда в физиологических экспериментах (см. например, [69], а также рис. 4.7Б). Примечательным, оказался факт, что максимальная работа волокна наблюдается в физиологическом диапазоне постнагрузок, что обеспечивает оптимальную работу сердца.

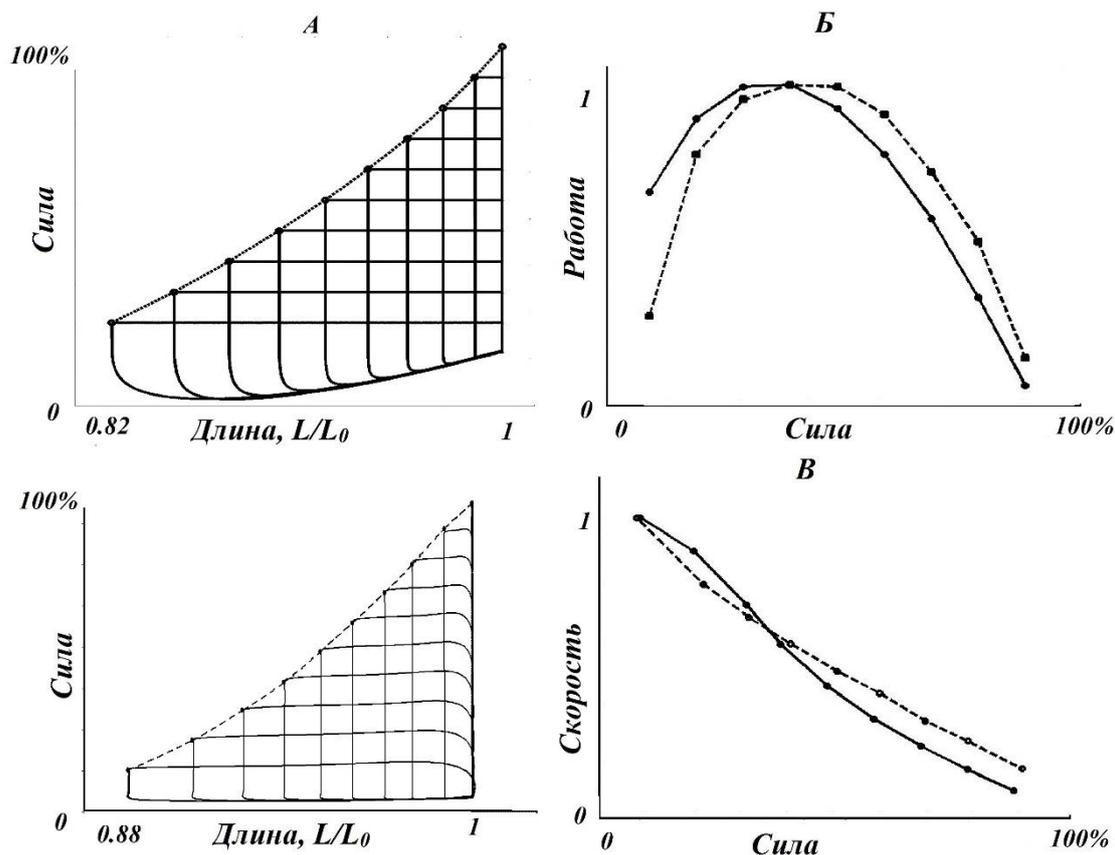


Рисунок 4.7. А. Петли длина-сила, полученные на модели волокна (верхняя панель) и в эксперименте (нижняя панель) при различных постнагрузках. Б. Зависимость совершаемой работы от приложенной постнагрузки в модели (сплошная линия) и эксперименте (пунктирная линия) В. Зависимость максимальной в цикле сокращения скорости укорочения от приложенной нагрузки в модели и эксперименте.

Верхняя пунктирная линия, огибающая петли длина-сила (рис. 4.7А), представляет собой зависимость между конечно-систолической длиной и силой мышцы (конечно-систолическим объемом и давлением в интактном левом желудочке). В интактном сердце было показано, что эта зависимость близка к линейной [70]. Обнаружили, что в модели волокна и в физиологических экспериментах данная зависимость аналогична, однако может отклоняться от линейной (рис. 4.7, см. также [70–72]). Различие формы этих зависимостей может объясняться тем, что объем желудочка нелинейно

связан с длиной мышечных сегментов, а давление внутри желудочка зависит не только от напряжения в стенке, но и от геометрии желудочков по закону Лапласа [72].

Наряду с зависимостями длина-сила, мы рассмотрели зависимость сила-скорость (максимальная скорость укорочения от величины нагрузки) для волокна сердечной мышцы. Полученные результаты также хорошо согласуются с экспериментальными данными (рис. 4.7В). Показано, что увеличение постнагрузки приводит к снижению скорости сокращения волокна.

Другой важной задачей являлось выяснение влияния электромеханического взаимодействия между сегментами волокна на совершаемую ими работу. Было проведено сравнение сокращений в полных ЭММ модели волокна с последовательно активируемыми кардиомиоцитами с референтной моделью РМ с одновременной активацией всех клеток. На рисунке 4.8А показаны петли длина-сила для референтной модели и модели волокна при постнагрузке $50\% F_{max}$. В референтной модели волокно больше укорачивается и совершаемая работа больше на 8%. Задержка электрической активации вдоль волокна снижает его работу, поскольку часть работы клеток тратится на растяжение неактивированных клеток.

В отличие от эксперимента, модель позволяет проанализировать, как изменяется работоспособность отдельных клеток в волокне. На рисунке 4.8Б изображены петли силы и длины для клеток, находящихся в различных сегментах волокна, расположенных вдоль распространения волны возбуждения. Видно, что петли существенно различаются для разных сегментов волокна, становясь шире по мере продвижения вдоль волокна. На рисунке 4.8В показана зависимость выполняемой работы от положения клетки в модели волокна по сравнению с референтной моделью. Видно, что в модели волокна полная работа увеличивается (до 3-х раз) по мере удаления сегмента от источника возбуждения. Видно, что работа примерно половины клеток в

последовательно активируемом волокне оказывается меньше работы в референтной модели, а для второй половины – больше.

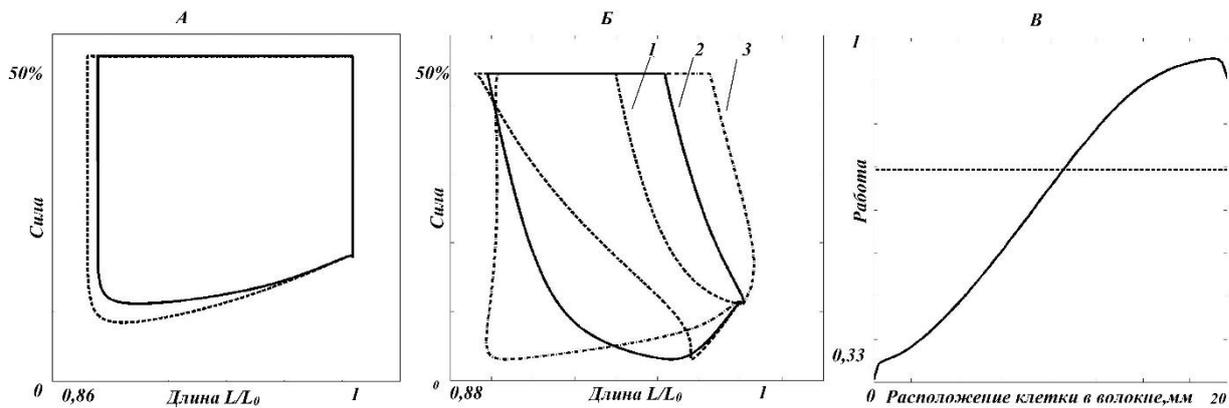


Рисунок 4.8. Глобальные и региональные характеристики механического сокращения А. Петли длина/сила в модели волокна ЭММ и референтной модели РМ (пунктирная линия). Б. Петли длина/сила в кардиомиоцитах из различных участков одномерного волокна: 1 – клетка в начале волокна, близкая к источнику возбуждения, 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).

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. 4.9). Во-первых, в соответствии с экспериментальными данными [150], в нашей модели уменьшение нагрузки на волокно также приводило к увеличению ДПД во всех клетках волокна (рис. 4.9). 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. 4.9) 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. 4.9).

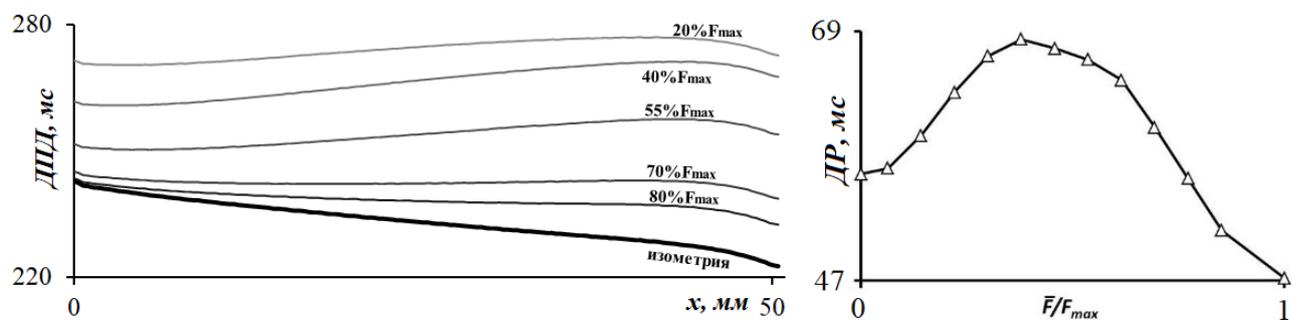


Рисунок 4.9. Распределение значений ДПД в клетках вдоль волокна в изометрическом (черная линия) и в постнагрузочных (серые линии) сокращениях при различных постнагрузках \bar{F} (слева). Дисперсия реполяризации (ДР) в клетках вдоль волокна в постнагрузочных сокращениях при различных постнагрузках \bar{F} (справа).

Найдено, что градиент электромеханических свойств в кардиомиоцитах при их взаимодействии в волокне, в частности, градиент ДПД, уменьшается при уменьшении нагрузки (рис. 4.9). Уменьшение градиента ДПД при уменьшении механической нагрузки может быть объяснено в рамках модели. Чем меньше приложенная нагрузка, тем короче изометрическая фаза постнагрузочных сокращений, где кардиомиоциты могут взаимодействовать и влиять друг на друга, таким образом, их электромеханическое поведение становится более однородным (рис. 4.10 левая панель). Заметим, что кардиомиоциты, которые активируются позднее, предварительно растянуты во время изометрической фазы постнагрузочных сокращений (рис. 4.10). При более высокой постнагрузке эта фаза длительнее, и более сильное растяжение этих клеток вместе меньшим укорочением приводит к укорочению ДПД

позднее активированных кардиомиоцитов по сравнению с теми, которые активируются раньше.

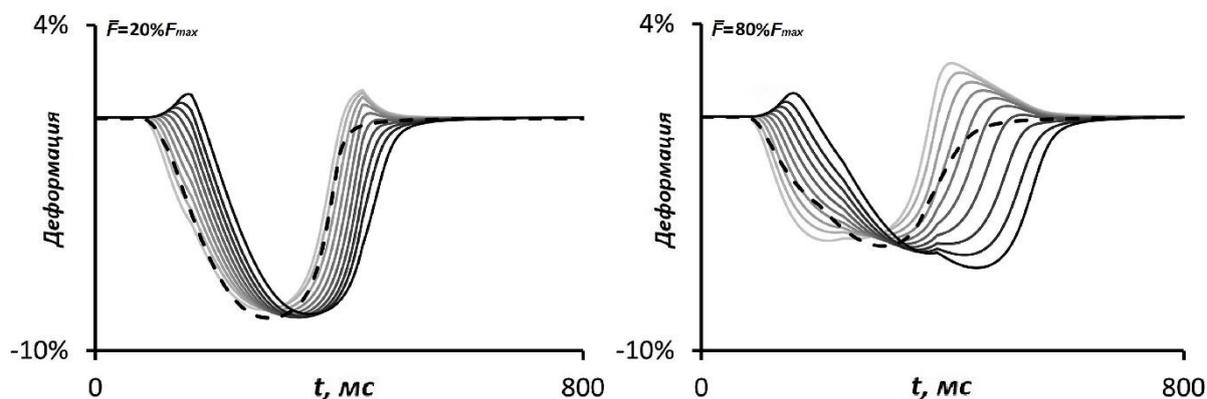


Рисунок 4.10. Локальные деформации клеток $l(x,t)$ в волокне при постнагрузке $\bar{F} = 20\% F_{max}$ (панель слева) и при $\bar{F} = 80\% F_{max}$ (панель справа).

Так же при увеличении нагрузки увеличивается 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 [151].

Заключение к главе 4

В данной главе было исследовано влияние начальной длины и механической нагрузки на электрическую и механическую функцию одномерного мышечного волокна и клеток его составляющих. Результаты численных экспериментов были сопоставлены с аналогичными

физиологическими экспериментами и позволяют говорить об адекватности полученных на модели результатов.

В рамках разработанной модели показано, что при синхронной активации кардиомиоцитов работа, выполняемая волокном, может быть больше, чем при асинхронной. Задержка электрической активации дистантных сегментов снижает совершаемую работу, поскольку часть работы ранее активируемых клеток направлена на пассивное растяжение неактивированных клеток. Показано, что величина механической нагрузки на сердечную мышцу существенно влияет не только на характер механической активности кардиомиоцитов, но и на их электрическую активность. Найдено, что градиент электромеханических свойств в кардиомиоцитах при их взаимодействии в волокне, в частности, градиент ДПД, уменьшается при уменьшении нагрузки. Кроме того, мы показали, что несмотря на исходную однородность волокна, асинхронизм укорочения-растяжения клеток приводит к значительной региональной неоднородности выполняемой работы.

Глава 5. Роль механо-электрического сопряжения в миокарде в возникновении эктопической активности и развитии аритмий при локальной перегрузке кардиомиоцитов кальцием

В рамках одномерной континуальной модели волокна с локальными патологическими изменениями клеточной функции исследовано, как механическое взаимодействие между клетками влияет на уязвимость миокарда к возникновению эктопической активности. В качестве примера модели патологической неоднородности миокарда рассматривалось волокно с локальной перегрузкой кардиомиоцитов кальцием. Перегрузка кардиомиоцитов кальцием – одно из наиболее распространенных патофизиологических изменений, нарушающих электрическую и механическую функцию миокарда. Например, перегрузка кальция в СР при сердечной недостаточности может приводить к возникновению ранних и поздних постдеполяризаций, экстрасистол и фибрилляции [152].

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) [127]. Известно, что замедление $\text{Na}^+\text{-K}^+$ АТФазы приводит к увеличению концентрации внутриклеточного Na^+ , что через увеличение $\text{Na}^+\text{-Ca}^+$ -обменного тока приводит к накоплению Ca^{2+} в цитозоле и сети саркоплазматического ретикулума.

5.1 Моделирование электромеханического поведения кардиомиоцитов миокарда желудочка с нормальной и сниженной активностью натрий-калиевого насоса

В предшествующих работах [131, 153] было показано, что механические факторы сокращения клеток, а также внутриклеточные механо-кальциевые обратные связи могут приводить к спонтанной активности перегруженных кальцием клеток [131]. В этих работах было выделено три диапазона активности $\text{Na}^+\text{-K}^+$ насоса и показано, что при определённых значениях ингибирования $\text{Na}^+\text{-K}^+$ насоса механические условия сокращения кардиомиоцитов играют существенную роль в возникновении в них эктопической активности. Поэтому в данном диссертационном исследовании, было предположено, что в результате механического взаимодействия клеток в волокне, возникающая в них функциональная неоднородность электрических и механических свойств может приводить к возникновению эктопической активности в перегруженных кальцием клетках, чувствительных к механическим условиям сокращения.

Снижение активности $\text{Na}^+\text{-K}^+$ насоса в 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:

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

здесь $[\text{Na}^+]_i$ и $[\text{K}^+]_o$ концентрация внутриклеточного натрия и внеклеточного калия. $K_{m,\text{Na}}$ и $K_{m,\text{K}}$ соответствующие константы Михаэлиса для $\text{Na}^+\text{-K}^+$ насоса.

В данном диссертационном исследовании использовалось три типа кардиомиоцитов:

- Нормальные (Н) кардиомиоциты со значением параметра $K_{m,\text{Na}} = 24,4 \mu\text{M}$, не демонстрирующие спонтанной активности.
- Патологические (П) кардиомиоциты со значением параметра $K_{m,\text{Na}} = 40 \mu\text{M}$ (т.е. $\geq 165\%$ от нормы $K_{m,\text{Na}} = 24,4 \mu\text{M}$). Это приводит к

нарушениям ритма в этих клетках, независимо от механических условий сокращения кардиомиоцита. На рисунке 5.1 представлен пример патологического кардиомиоцита. Видно, что в П кардиомиоцитах на 100 с возникают extrasystoles, что приводит к резкому падению силы сокращения. Поведение П кардиомиоцита, показанное на рисунке 5.1 демонстрирует характерные черты, наблюдаемые во время развития острой сердечной недостаточности.

- Суб-критические (СК) кардиомиоциты со значением параметра $K_{m,Na} = 38 \mu M$, взятом из пограничного диапазона ингибирования активности Na^+-K^+ насоса между нормальными и патологическими кардиомиоцитами. При частоте стимуляции 1 Гц и начальной длине $0,95L_{max}$ они не демонстрируют спонтанную активность и нарушение ритма, однако изменение механических условий сокращения, таких как уменьшение начальной длины, может привести к возникновению в них спонтанной активности.

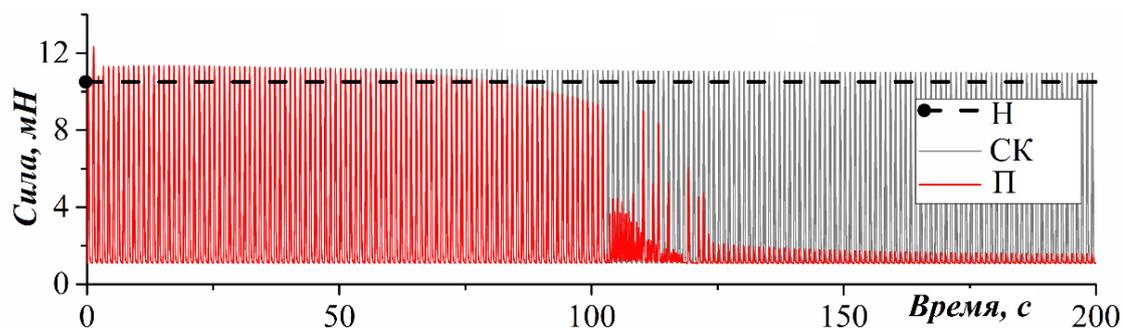


Рисунок 5.1. Сократительная активность Н, П, и СК кардиомиоцитов при частоте стимуляции 1 Гц в изометрическом режиме сокращения. В П кардиомиоцитах наблюдается возникновение extrasystoles, эпизод хаотического изменения силы сокращений, завершившийся установлением резко сниженной силы сокращений. В СК кардиомиоцитах (при этих условиях) нарушений ритма не наблюдается, и сила сокращений превышает силу в Н клетках за счет повышенного уровня кальция в СР.

5.2 Моделирование волокна сердечной мышцы с локальной перегрузкой кардиомиоцитов кальцием

Перегрузка кальцием в миокарде может иметь локальный характер, связанный с локальным действием повреждающего фактора. 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. Ниже приведен ряд экспериментов на модели волокна с различными размерами и положением участка с ослабленной функцией $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ насоса. Заметим, что все остальные значения параметров во всех виртуальных кардиомиоцитах были равны между собой. В модели волокна исследовали вопрос: может ли взаимодействие СК кардиомиоцитов с Н кардиомиоцитами в волокне приводить к возникновению эктопической активности.

Волна возбуждения запускалась с частотой 1 Гц внешним стимулом на одной из границ волокна и далее распространялось со скоростью 0,8 м/с. Поведение волокна при локальной перегрузке кардиомиоцитов кальцием мы рассматривали на примере изометрических сокращений волокна длиной $x_F = 20$ мм, растянутого под преднагрузкой $F_0 = 1,05$ мН до 24,5 мм, что составляет 122,5% x_F . В качестве начальных значений фазовых переменных брались стационарные значения, полученные в модели одиночного кардиомиоцита на частоте 1 Гц. Изменение электрической и механической функции клеток в волокна в целом рассматривались на промежутке времени в 400 с.

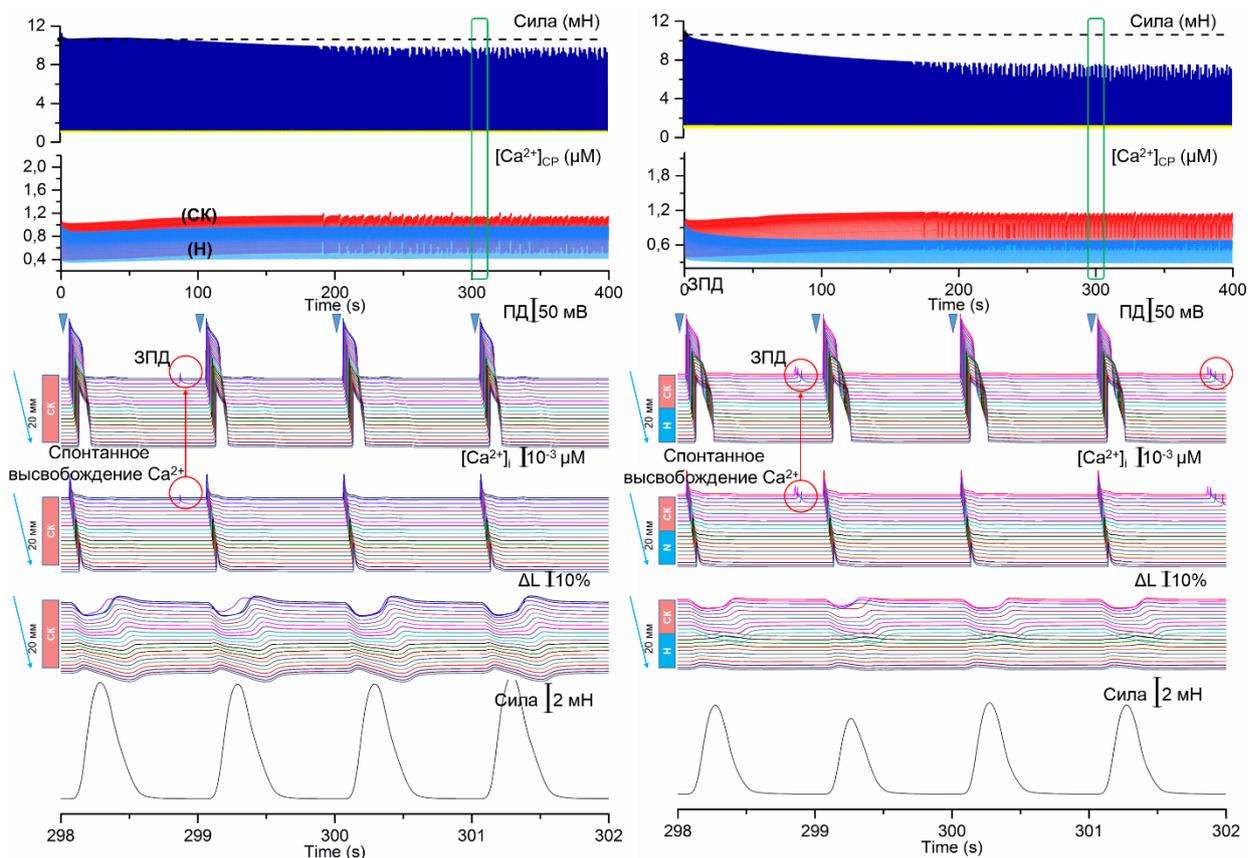


Рисунок 5.2. Задержанные постдеполяризации возникающие в одномерном волокне сердечной ткани состоящем из 100% СК клеток (панель слева) и 50% СК-клеток и 50% Н-клеток (панель справа). Регулярные стимулы с частотой стимуляции 1 Гц подавались к первой клетке СК области на волокне (треугольные отметки на панелях). зПД возникают в СК клетках, которые возбуждаются первыми из-за спонтанного высвобождения Ca^{2+} из СР. На панели сверху показано изменение силы волокна, желтыми точками показано значение силы в момент подачи стимулирующего тока. Ниже показан уровень кальция в СР для клеток из первого и последнего сегментов волокна. На нижних четырех панелях раскрываются детали событий в период времени с 293 по 302 с. Сверху вниз показаны развитие мембранного потенциала, временной ход свободного внутриклеточного кальция, укорочения кардиомиоцитов и сила волокна.

Как видно из рисунка 5.1 сила изолированного СК кардиомиоцита выше силы Н кардиомиоцита, поэтому в первой серии экспериментов мы сравнили

два волокна целиком составленных из Н клеток и СК клеток, чтобы выяснить как меняется сила этик клеток при их взаимодействии в ткани. В волокне, полностью состоящем из СК-клеток, наблюдается медленное снижение пика изометрической силы сокращения волокна в течении около 190 циклов (190 с), которое затем переключается на квазистационарные хаотические колебания силы со средним значением пика примерно на 5% ниже, чем в эталонном однородном волокне, состоящем полностью из Н клеток, с небольшим коэффициентом вариации 4,4% (см. рис. 5.2 левая панель).

В СК клетках (которые в изоляции не демонстрируют никакой спонтанной активности) из первого сегмента волокна, который возбуждается первым, увеличивается уровень диастолического кальция в СР (см. рис. 5.2 левая панель), что приводит к спонтанному высвобождению Ca^{2+} из цистерн саркоплазматического ретикулула между стимулами начиная с 190 с. Ранее было показано (см. Главу 3), что в ранее активируемых клетках волокна происходит накопление Ca^{2+} , поэтому в первых СК клетках, которые и так перегружены Ca^{2+} происходит критическая перегрузка, которая приводит к спонтанному высвобождению Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулула. Это приводит к возникновению задержанных постдеполяризаций (ЗПД) в этих клетках и нарушению нормальной механической активности волокна.

Далее было рассмотрено волокно, состоящее из 50% СК клеток, которые возбуждаются первыми, и 50% Н клеток, которые возбуждаются последними (см рис. 2 правая панель). Мы видим, что в этом случае сила волокна падает на 30% по сравнению с волокном, полностью состоящем из Н клеток. Как и в предыдущем случае, в СК клетках из первого сегмента волокна увеличивается уровень диастолического кальция в СР, что приводит к возникновению ЗПД в этих клетках и развитию фазы альтернации силы волокна. Однако в отличие от волокна, полностью состоящего из СК клеток, в этом случае ЗПД возникают более часто и в большем количестве СК клеток.

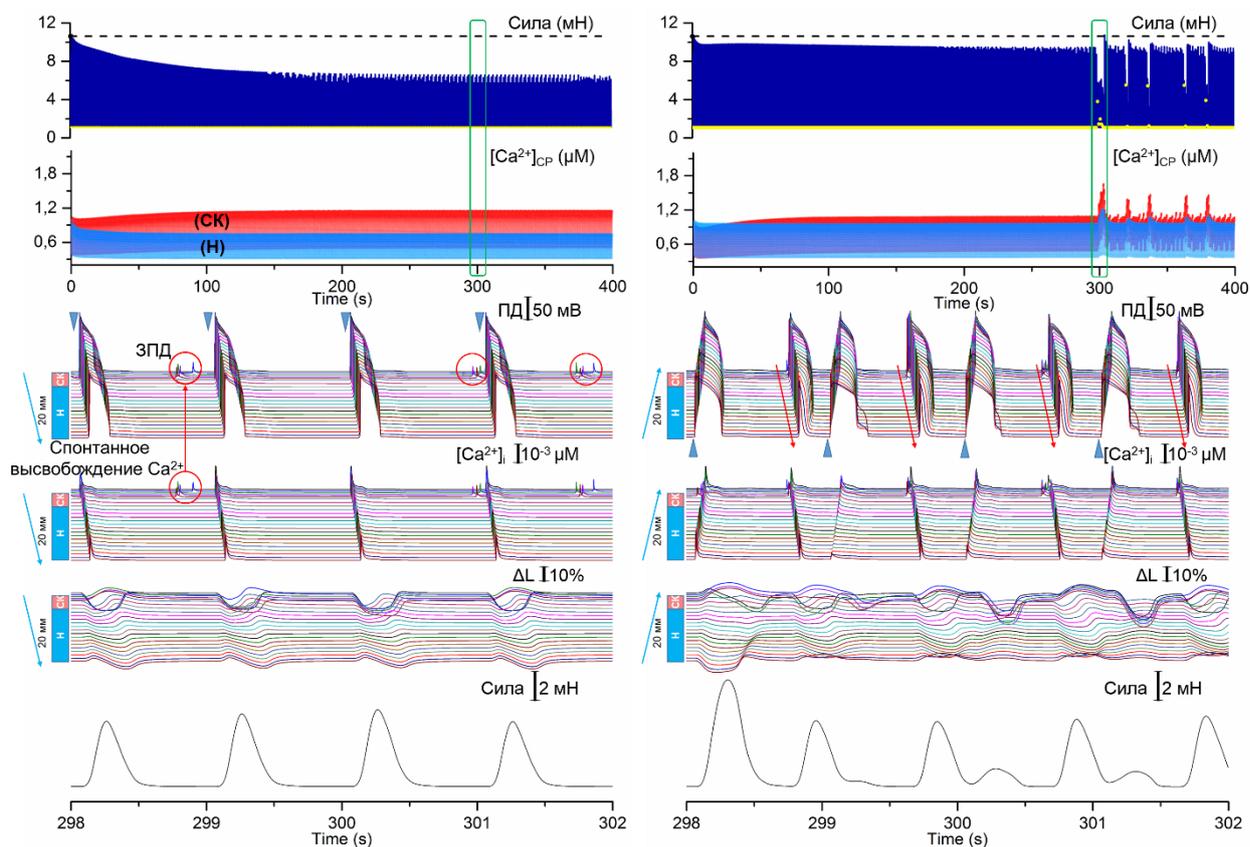


Рисунок 5.3. Нарушения ритма в одномерном волокне сердечной ткани состоящем из 5% СК клеток и 95% Н-клеток. Регулярные стимулы с частотой стимуляции 1 Гц, к первой клетки СК области на волокне (панель слева) и к первой клетке Н области (панель справа) (треугольные отметки на панелях). ЗПД возникают в СК клетках, которые возбуждаются первыми из-за спонтанного высвобождения Ca^{2+} из СР. Если первыми возбуждаются Н клетки появляются экстрасистолы начиная с 298 с сокращения виртуального волокна.

Если мы еще больше уменьшим СК участок в волокне до 5% (рис 5.3 левая панель) ЗПД в СК клетках начинают появляться еще чаще и еще раньше начиная с 140 с.

Если возбуждение начиналось с области Н клеток и далее распространялось в область поврежденного СК участка ткани (рис. 5.3 правая панель), то на фоне регулярных, высокоамплитудных изометрических сокращений волокна возникают эпизоды эктопической активности, экстрасистолии с резким падением силы сокращений. Внеочередные

возбуждения возникают в эктопическом участке ткани, состоящий из СК клеток, что приводит к возникновению ретроградной волны возбуждения и экстрасистолическому сокращению всего волокна. При этом в СК клетках сначала возникают ЗПД, начиная с 170 с приводящие к развитию фазы альтернации силы, после чего на 298 с стимуляции уровень спонтанно высвободившегося Ca^{2+} оказывается достаточно высоким, чтобы запустить дополнительный ПД (который передается на соседние клетки за счет диффузии) и, следовательно, дополнительное сокращение. После этого волокно входит в экстрасистолическую фазу сокращения в которой чередуются прямые и обратные (ретраградные) волны возбуждения волокна.

Заключение к главе 5

В целом, результаты этих численных экспериментов свидетельствуют, что механическое взаимодействие само по себе может быть причиной расширения эктопического очага возбуждения в сердце. Показано, что возникновение эктопической активности существенным образом зависит от направления активации волокна. Более того, данные, представленные на правой панели рисунка 5.3, показывают, что этот эктопический очаг может расширяться даже в направлении, противоположном направлению распространения волны возбуждения. Динамические деформации СК кардиомиоцитов приводили к нарушению их электрической активности: появлению задержанных постдеполяризаций, а в ряде случаев – внеочередных потенциалов действия. Анализ влияния размеров патологического участка показал, что достаточно единичных клеток с нарушенной функцией, чтобы инициировать эктопическую активность и нарушение ритма в волокне.

Основные результаты и выводы

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 опубликованных работ

Публикации автора в рецензируемых научных изданиях, 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 Ca²⁺-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., Соловьёва 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.

Список 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. Mechanically gated channels and their regulation / Kamkin A., Lozinsky I., Gollasch M. // *Mechanically Gated Channels and their Regulation* – 2012. – С.1–429.
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. // *HeartRhythm 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 AUG – 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. 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. – T. 115 – № 2–3 – C.115–128.

11. 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. – T. 120 – № 1–3 – C.249–254.

12. 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 cardiolog a* (English ed.) – 2013. – T. 66 – № 10 – C.782–790.

13. 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. – T. 22 – № 1 – C.99–113.

14. 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. – T. 6 – № 6 – C.1208–1214.

15. Sengupta P.P. Left Ventricular Structure and Function. Basic Science for Cardiac Imaging / Sengupta P.P., Korinek J., Belohlavek M., Narula J., Vannan M. a., Jahangir A., Khandheria B.K. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – T. 48 – № 10 – C.1988–2001.

16. Volk T. A role for integrin in the formation of sarcomeric cytoarchitecture / Volk T., Fessler L.I., Fessler J.H. // *Cell* – 1990. – T. 63 – № 3 – C.525–536.

17. Pyle W.G. At the Crossroads of Myocardial Signaling: The Role of Z-Discs in Intracellular Signaling and Cardiac Function / Pyle W.G., Solaro R.J. // *Circulation Research* – 2004. – T. 94 – № 3 – C.296–305.

18. Huxley A. Muscle structure and theories of contraction / Huxley A. // *Prog Biophys Biophys Chem.* – 1957. – T. 7 – C.257–318.

19. Huxley H. Structural changes in muscle during contraction; interference microscopy of living muscle fibres. / Huxley H., Niedergerke R. // Nature – 1954. – T. 173 – № 4412 – С.971–3.

20. Huxley H. Changes in the Cross-striations of muscle during contraction and stretch and their structural interpretation / Huxley H., Hanson J. // Nature – 1954. – T. 173 – № 4412 – С.973–976.

21. Ebashi S. Calcium and muscle contraction / Ebashi S., Endo M. // Progress in Biophysics and Molecular Biology – 1968. – T. 18 – С.123–183.

22. Sweadner K.J. Structural similarities of Na,K-ATPase and SERCA, the Ca(2+)-ATPase of the sarcoplasmic reticulum. / Sweadner K.J., Donnet C. // The Biochemical journal – 2001. – T. 356 – С.685–704.

23. Lymn R.W. Mechanism of Adenosine Triphosphate Hydrolysis by Actomyosin / Lymn R.W., Taylor E.W. // Biochemistry – 1971. – T. 10 – № 25 – С.4617–4624.

24. Bers D.M. Excitation-Contraction Coupling and Cardiac Contractile Force / D. M. Bers – London: Dordrecht Boston London: Kluwer Academic Publishers, 2001. Вып. Second edi– 427с.

25. Katz A.M. Physiology of the Heart: 4th Edition / A. M. Katz – Philadelphia: Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.– 576с.

26. Соловьева О.Э. Математическое моделирование живых систем: учебное пособие / О. Э. Соловьева, В. С. Мархасин, Л. Б. Кацнельсон, Т. Б. Сульман, А. Д. Васильева, А. Г. Курсанов / под ред. О.Э. Соловьева. – – Екатеринбург: Издательство Уральского университета, 2013.

27. Jordaens J.L.M. Cardiac cellular electrophysiology / J. L. M. Jordaens – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2002.– 436с.

28. Cannell M.B. Model of calcium movements during activation in the sarcomere of frog skeletal muscle / Cannell M.B., Allen D.G. // Biophysical Journal – 1984. – T. 45 – № 5 – С.913–925.

29. Gordon A.M. Regulation of contraction in striated muscle. / Gordon A.M.,

Homsher E., Regnier M. // *Physiological reviews* – 2000. – Т. 80 – № 2 – С.853–924.

30. Шкляр Т.Ф. Влияние растяжения на потенциал действия миокарда человека и кролика / Шкляр Т.Ф., Мархасин В.С., Савичевский М.С. // *Бюл. экспериментальной биологии и медицины* – 1987. – Т. 3 – № 103 – С.259–261.

31. Lab M.J. The effects of shortening on myoplasmic calcium concentration and on the action potential in mammalian ventricular muscle / Lab M.J., Allen D.G., Orchard C.H. // *Circulation Research* – 1984. – Т. 55 – № 6 – С.825–829.

32. Lab M.J. Transient depolarisation and action potential alterations following mechanical changes in isolated myocardium / Lab M.J. // *Cardiovascular Research* – 1980. – Т. 14 – № 11 – С.624–637.

33. Hennekes R. The dependence of cardiac membrane excitation and contractile ability on active muscle shortening (Cat papillary muscle) / Hennekes R., Kaufmann R., Lab M. // *Pflügers Archiv European Journal of Physiology* – 1981. – Т. 392 – № 1 – С.22–28.

34. Hennekes R. Feedback loops involved in cardiac excitation-contraction coupling: Evidence for two different pathways / Hennekes R., Kaufmann R., Lab M., Steiner R. // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* – 1977. – Т. 9 – № 9 – С.699–713.

35. Kaufmann R.L. Feedback interaction of mechanical and electrical events in the isolated mammalian ventricular myocardium (cat papillary muscle) / Kaufmann R.L., Lab M.J., Hennekes R., Krause H. // *Pflügers Archiv European Journal of Physiology* – 1971. – Т. 324 – № 2 – С.100–123.

36. Lab M.J. Mechanoelectric feedback (transduction) in heart: Concepts and implications / Lab M.J. // *Cardiovascular Research* – 1996. – Т. 32 – № 1 – С.3–14.

37. Kohl P. Mechanoelectric feedback in cardiac cells / Kohl P., Sachs F. // *Philos T Roy Soc A* – 2001. – Т. 359 – № 1783 – С.1173–1185.

38. A.M. G. Skeletal and cardiac muscle contractile activation: tropomyosin “rocks and rolls” / A.M. G., M. R., E. H. // *News Physiol Sci* – 2001. – № 16 – С.49–

55.

39. Moss R.L. Myosin crossbridge activation of cardiac thin filaments: Implications for myocardial function in health and disease / Moss R.L., Razumova M., Fitzsimons D.P. // *Circulation Research* – 2004. – T. 94 – № 10 – C.1290–1300.

40. Smith S.H. Length-dependence of cross-bridge mediated activation of the cardiac thin filament / Smith S.H., Fuchs F. // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* – 2000. – T. 32 – № 5 – C.831–838.

41. Izakov VYa Cooperative effects due to calcium binding by troponin and their consequences for contraction and relaxation of cardiac muscle under various conditions of mechanical loading. / Izakov VYa, Katsnelson L.B., Blyakhman F. a, Markhasin V.S., Shklyar T.F. // *Circulation research* – 1991. – T. 69 – № 5 – C.1171–1184.

42. Grabarek Z. Appendix. On the applicability of Hill type analysis to fluorescence data. / Grabarek Z., Gergely J. // *Journal of Biological Chemistry* – 1983. – T. 258 – № 23 – C.14103–14105.

43. Calaghan S.C. The role of calcium in the response of cardiac muscle to stretch / Calaghan S.C., White E. // *Progress in Biophysics and Molecular Biology* – 1999. – T. 71 – № 1 – C.59–90.

44. Calaghan S.C. Do stretch-induced changes in intracellular calcium modify the electrical activity of cardiac muscle? / Calaghan S.C., Belus A., White E. // *Progress in Biophysics and Molecular Biology* – 2003. – T. 82 – № 1–3 – C.81–95.

45. Zeng T. Stretch-activated whole cell currents in adult rat cardiac myocytes / Zeng T., Bett G.C., Sachs F. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol* – 2000. – T. 278 – № 2 – C.H548-57.

46. Bett G.C.L. Whole-cell mechanosensitive currents in rat ventricular myocytes activated by direct stimulation / Bett G.C.L., Sachs F. // *Journal of Membrane Biology* – 2000. – T. 173 – № 3 – C.255–263.

47. Hu H. Mechanically Activated Currents in Chick Heart Cells / Hu H., Sachs F. // *Journal of Membrane Biology* – 1996. – T. 154 – № 3 – C.205–216.

48. Hu H. Stretch-activated ion channels in the heart / Hu H., Sachs F. // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* – 1997. – Т. 29 – № 6 – С.1511–1523.
49. Friedrich O. Mechano-regulation of the beating heart at the cellular level - Mechanosensitive channels in normal and diseased heart / Friedrich O., Wagner S., Battle A.R., Schürmann S., Martinac B. // *Progress in Biophysics and Molecular Biology* – 2012. – Т. 110 – № 2–3 – С.226–238.
50. Stiber J.A. Mechanosensitive channels in striated muscle and the cardiovascular system: Not quite a stretch anymore / Stiber J.A., Seth M., Rosenberg P.B. // *Journal of Cardiovascular Pharmacology* – 2009. – Т. 54 – № 2 – С.116–122.
51. Franz M.R. Electrophysiological effects of myocardial stretch and mechanical determinants of stretch-activated arrhythmias [published erratum appears in *Circulation* 1992 Nov;86(5):1663] / Franz M.R., Cima R., Wang D., Profitt D., Kurz R. // *Circulation* – 1992. – Т. 86 – № 3 – С.968–978.
52. Craelius W. Stretch-activation of rat cardiac myocytes / Craelius W. // *Exp.Physiol.* – 1993. – Т. 78 – № 78 – С.411–423.
53. Link M.S. Mechanically induced sudden death in chest wall impact (commotio cordis) / Link M.S. // *Progress in Biophysics and Molecular Biology* – 2003. – Т. 82 – № 1–3 – С.175–186.
54. Cordis T.C. Sudden Death Caused by Chest Wall REPORTS 5 // под ред. P. Kohl, F. Sachs, M.R. Franz. Elsevier/Sauders, 2005. – 293–299c.
55. Madias C. Commotio cordis / Madias C., Maron B.J., Alsheikh-Ali A.A., Estes N.A.M., Link M.S. // *Indian Pacing and Electrophysiology Journal* – 2007. – Т. 7 – № 4 – С.235–245.
56. Franz M.R. Mechano-electrical feedback / Franz M.R. // *Cardiovascular Research* – 2000. – Т. 45 – № 2 – С.263–266.
57. Janse M.J. Mechanical effects on arrhythmogenesis: From pipette to patient / Janse M.J., Coronel R., Wilms-Schopman F.J.G., Groot J.R. De // *Progress in Biophysics and Molecular Biology* – 2003. – Т. 82 – № 1–3 – С.187–195.
58. Wiggers C.J. the Interpretation of the Intraventricular Pres- Sure Curve on

the Basis of Rapidly Sum- Mated Fractionate Contractions / Wiggers C.J. // the American Journal Ofphysiology – 1927. – T. 80 – № 1 – C.12.

59. Brutsaert D.L. Nonuniformity: A physiologic modulator of contraction and relaxation of the normal heart / Brutsaert D.L. // Journal of the American College of Cardiology – 1987. – T. 9 – № 2 – C.341–348.

60. Katz A.M. Homogeneity out of heterogeneity / Katz A.M., Katz P.B. // Circulation – 1989. – T. 79 – № 3 – C.712–717.

61. Cazorla O. Length - Tension relationships of sub-epicardial and sub-endocardial single ventricular myocytes from rat and ferret hearts / Cazorla O., Guennec J.Y. Le, White E. // Journal of Molecular and Cellular Cardiology – 2000. – T. 32 – № 5 – C.735–744.

62. Litten R.Z. Heterogeneity of myosin isozyme content of rabbit heart / Litten R.Z., Martin B.J., Buchthal R.H., Nagai R., Low R.B., Alpert N.R. // Circulation Research – 1985. – T. 57 – № 3 – C.406–414.

63. Bryant S.M. Regional differences in electrical and mechanical properties of myocytes from guinea-pig hearts with mild left ventricular hypertrophy / Bryant S.M., Shipsey S.J., Hart G. // Cardiovascular Research – 1997. – T. 35 – № 2 – C.315–323.

64. Wan X. A topographical study of mechanical and electrical properties of single myocytes isolated from normal guinea-pig ventricular muscle / Wan X., Bryant S.M., Hart G. // Journal of Anatomy – 2003. – T. 202 – № 6 – C.525–536.

65. Cordeiro J.M. Transmural heterogeneity of calcium activity and mechanical function in the canine left ventricle. / Cordeiro J.M., Greene L., Heilmann C., Antzelevitch D., Antzelevitch C. // American journal of physiology. Heart and circulatory physiology – 2004. – T. 286 – № 4 – C.H1471-9.

66. Antzelevitch C. Electrical heterogeneity within the ventricular wall / Antzelevitch C., Fish J. // Basic Research in Cardiology – 2001. – T. 96 – № 6 – C.517–527.

67. Wolk R. Functional, structural, and dynamic basis of electrical

heterogeneity in healthy and diseased cardiac muscle implications for arrhythmogenesis and anti-arrhythmic drug therapy / Wolk R., Cobbe S.M., Hicks M.N., Kane K.A. // *Pharmacology and Therapeutics* – 1999. – T. 84 – № 2 – C.207–231.

68. Nerbonne J.M. Heterogeneous expression of voltage-gated potassium channels in the heart: roles in normal excitation and arrhythmias. / Nerbonne J.M., Guo W. // *Journal of cardiovascular electrophysiology* – 2002. – T. 13 – № 4 – C.406–409.

69. Bogaert J. Regional nonuniformity of normal adult human left ventricle / Bogaert J., Rademakers F.E. // *Pharmacol Ther* – 2008. – T. 2 – № 280 – C.610–620.

70. Gerche A. La Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes / Gerche A. La, Burns A.T., Mooney D.J., Inder W.J., Taylor A.J., Bogaert J., MacIsaac A.I., Heidbüchel H., Prior D.L. // *European Heart Journal* – 2012. – T. 33 – № 8 – C.998–1006.

71. Ganame J. Impact of myocardial haemorrhage on left ventricular function and remodelling in patients with reperfused acute myocardial infarction / Ganame J., Messalli G., Dymarkowski S., Rademakers F.E., Desmet W., Werf F. Van De, Bogaert J. // *European Heart Journal* – 2009. – T. 30 – № 12 – C.1440–1449.

72. Solovyova O. Activation sequence as a key factor in spatio-temporal optimization of myocardial function. / Solovyova O., Katsnelson L.B., Konovalov P., Lookin O., Moskvina S., Protsenko Y.L., Vikulova N., Kohl P., Markhasin V.S. // *Philosophical transactions. Series A, Mathematical, physical, and engineering sciences* – 2006. – T. 364 – № 1843 – C.1367–1383.

73. Eckardt L. Load-induced changes in repolarization: Evidence from experimental and clinical data / Eckardt L., Kirchhof P., Breithardt G., Haverkamp W. // *Basic Research in Cardiology* – 2001. – T. 96 – № 4 – C.369–380.

74. Babuty D. Mechanoelectric contributions to sudden cardiac death / Babuty D., Lab M.J. // *Cardiovascular Research* – 2001. – T. 50 – № 2 – C.270–279.

75. Noble D. Improved guinea-pig ventricular cell model incorporating a diadic space, IKr and IKs, and length- and tension-dependent processes. / Noble D., Varghese a, Kohl P., Noble P. // The Canadian journal of cardiology – 1998. – T. 14 – № 1 – C.123–134.

76. Aliev R.R. A Simple Two-variable Model of Cardiac Excitation / Aliev R.R., Panfilov A. V. // Chaos, Solitons and Fractals – 1996. – T. 7 – № 3 – C.293–301.

77. Luo C. A Dynamic Model of the Cardiac Ventricular Action Potential Simulations of Ionic Currents and Concentration Changes / Luo C., Rudy Y. // Circ Res – 2015. – № 74 – C.1071–1096.

78. Jafri M.S. Cardiac Ca²⁺ dynamics: The roles of ryanodine receptor adaptation and sarcoplasmic reticulum load / Jafri M.S., Rice J.J., Winslow R.L. // Biophysical Journal – 1998. – T. 74 – № 3 – C.1149–1168.

79. OHara T. Simulation of the Undiseased Human Cardiac Ventricular Action Potential: Model Formulation and Experimental Validation / OHara T., Virág L., Varró A., Rudy Y. // PLoS Computational Biology – 2011. – T. 7 – № 5 – C.e1002061.

80. Tusscher K.H.W.J. ten A model for human ventricular tissue / Tusscher K.H.W.J. ten // AJP: Heart and Circulatory Physiology – 2003. – T. 286 – № 4 – C.H1573–H1589.

81. Hill A. V. The Heat of Shortening and the Dynamic Constants of Muscle / Hill A. V. // Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences – 1938. – T. 126 – № 843 – C.136–195.

82. Panerai R.B. A model of cardiac muscle mechanics and energetics / Panerai R.B. // J Biomech – 1980. – T. 13 – № 11 – C.929–940.

83. Peterson J.N. Estimated time course of Ca²⁺ bound to troponin C during relaxation in isolated cardiac muscle. / Peterson J.N., Hunter W.C., Berman M.R. // The American journal of physiology – 1991. – T. 260 – № 3 Pt 2 – C.H1013-24.

84. Landesberg A. Coupling calcium binding to troponin C and cross-bridge

cycling in skinned cardiac cells. / Landesberg A., Sideman S. // The American journal of physiology – 1994. – T. 266 – № 3 Pt 2 – C.H1260–H1271.

85. Katsnelson L.B. Mathematical modeling of relations between the kinetics of free intracellular calcium and mechanical function of myocardium / Katsnelson L.B., Markhasin V.S. // Journal of Molecular and Cellular Cardiology – 1996. – T. 28 – № 3 – C.475–486.

86. Guccione J.M. Finite element stress analysis of left ventricular mechanics in the beating dog heart / Guccione J.M., Costa K.D., McCulloch A.D. // Journal of Biomechanics – 1995. – T. 28 – № 10 – C.1167–1177.

87. Hunter P.J. Modelling the mechanical properties of cardiac muscle / Hunter P.J., McCulloch A.D., Ter H. // Progress in Biophysics and Molecular Biology – 1998. – T. 69 – № 2–3 – C.289–331.

88. Winslow R.L. Modeling the cellular basis of altered excitation-contraction coupling in heart failure / Winslow R.L., Rice J., Jafri S. // Progress in Biophysics and Molecular Biology – 1998. – T. 69 – № 2–3 – C.497–514.

89. Rice J.J. Comparison of putative cooperative mechanisms in cardiac muscle: length dependence and dynamic responses Comparison of putative cooperative mechanisms in cardiac muscle: length dependence and dynamic responses / Rice J.J., Winslow R.L., Hunter W.C., Jeremy J., William C. // Am. J. Physiol. – 2013. – T. 276 – № 276 – C.1522–1539.

90. Rice J.J. Modeling short-term interval-force relations in cardiac muscle. / Rice J.J., Jafri M.S., Winslow R.L. // American journal of physiology. Heart and circulatory physiology – 2000. – T. 278 – № 3 – C.H913–H931.

91. Razumova M. V. Different myofilament nearest-neighbor interactions have distinctive effects on contractile behavior / Razumova M. V., Bukatina A.E., Campbell K.B. // Biophysical Journal – 2000. – T. 78 – № 6 – C.3120–3137.

92. Nash M.P. Computational mechanics of the heart. From tissue structure to ventricular function / Nash M.P., Hunter P.J. // Journal of Elasticity – 2000. – T. 61 – № 1–3 – C.113–141.

93. Nickerson D.P. A model of cardiac cellular electromechanics / Nickerson D.P., Smith N.P., Hunter P.J. // *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* – 2001. – T. 359 – C.1159–1172.

94. Katsnelson L.B. Influence of viscosity on myocardium mechanical activity: A mathematical model / Katsnelson L.B., Nikitina L. V., Chemla D., Solovyova O., Coirault C., Lecarpentier Y., Markhasin V.S. // *Journal of Theoretical Biology* – 2004. – T. 230 – № 3 – C.385–405.

95. Schneider N.S. Mechanism of the Frank-Starling law-A simulation study with a novel cardiac muscle contraction model that includes titin and troponin I / Schneider N.S., Shimayoshi T., Amano A., Matsuda T. // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* – 2006. – T. 41 – № 3 – C.522–536.

96. Negroni J.A. Simulation of steady state and transient cardiac muscle response experiments with a Huxley-based contraction model / Negroni J.A., Lascano E.C. // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* – 2008. – T. 45 – № 2 – C.300–312.

97. Niederer S.A. The Role of the Frank-Starling Law in the Transduction of Cellular Work to Whole Organ Pump Function: A Computational Modeling Analysis / Niederer S.A., Smith N.P. // *PLoS Computational Biology* – 2009. – T. 5 – № 4.

98. Kaufmann R. Calcium-movement controlling cardiac contractility. II. Analog computation of cardiac excitation-contraction coupling on the basis of calcium kinetics in a multi-compartment model / Kaufmann R., Bayer R., Fürniss T., Krause H., Tritthart H. // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* – 1974. – T. 6 – № 6 – C.543–559.

99. Niederer S.A. Modelling and measuring electromechanical coupling in the rat heart / Niederer S.A., Keurs H.E.D.J. Ter, Smith N.P. // *Experimental Physiology* – 2009. – T. 94 – № 5 – C.529–540.

100. Wong A.Y.K. A Model of Excitation-Contraction Coupling of Mammalian Cardiac-Muscle / Wong A.Y.K. // *Journal of Theoretical Biology* –

1981. – T. 90 – № 1 – C.37–61.

101. Adler D. Model of Mechanical alternans in the mammalian myocardium / Adler D., Wong A.Y.K., Mahler Y. // *Journal of Theoretical Biology* – 1985. – T. 117 – № 4 – C.563–577.

102. Wong A.Y.K. Mechanics of cardiac muscle, based on Huxley's model: Mathematical simulation of isometric contraction / Wong A.Y.K. // *Journal of Biomechanics* – 1971. – T. 4 – № 6 – C.529–540.

103. Hilgemann D.W. Excitation-contraction coupling and extracellular calcium transients in rabbit atrium: reconstruction of basic cellular mechanisms. / Hilgemann D.W., Noble D. // *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* – 1987. – T. 230 – № 1259 – C.163–205.

104. Markhasin V.S. Mechano-electric interactions in heterogeneous myocardium: Development of fundamental experimental and theoretical models / Markhasin V.S., Solovyova O., Katsnelson L.B., Protsenko Y., Kohl P., Noble D. // *Progress in Biophysics and Molecular Biology* – 2003. – T. 82 – № 1–3 – C.207–220.

105. Solovyova O. Mechanical interaction of heterogeneous cardiac muscle segments in silico: effects on Ca²⁺ handling and action potential / Solovyova O., Vikulova N., Katsnelson L.B., Markhasin V.S., Noble P.J., Garny A., Kohl P., Noble D. // *International Journal of Bifurcation and Chaos* – 2003. – T. 13 – № 12 – C.3757–3782.

106. Rice J.J. Comparison of putative cooperative mechanisms in cardiac muscle: length dependence and dynamic responses Comparison of putative cooperative mechanisms in cardiac muscle: length dependence and dynamic responses / Rice J.J., Winslow R.L., Hunter W.C., Jeremy J., William C. // *Am. J. Physiol.* – 2013. – № 276 – C.1522–1539.

107. Rice J.J. Approximate model of cooperative activation and crossbridge cycling in cardiac muscle using ordinary differential equations / Rice J.J., Wang F., Bers D.M., Tombe P.P. De // *Biophysical Journal* – 2008. – T. 95 – № 5 – C.2368–

2390.

108. Niederer S.A. A mathematical model of the slow force response to stretch in rat ventricular myocytes / Niederer S.A., Smith N.P. // *Biophysical Journal* – 2007. – T. 92 – № 11 – C.4030–4044.

109. Niederer S.A. A quantitative analysis of cardiac myocyte relaxation: A simulation study / Niederer S.A., Hunter P.J., Smith N.P. // *Biophysical Journal* – 2006. – T. 90 – № 5 – C.1697–1722.

110. Pandit S. V. A mathematical model of action potential heterogeneity in adult rat left ventricular myocytes / Pandit S. V., Clark R.B., Giles W.R., Demir S.S. // *Biophysical Journal* – 2001. – T. 81 – № 6 – C.3029–3051.

111. Hinch R. A Simplified Local Control Model of Calcium-Induced Calcium Release in Cardiac Ventricular Myocytes / Hinch R., Greenstein J.L., Tanskanen A.J., Xu L., Winslow R.L. // *Biophysical Journal* – 2004. – T. 87 – № 6 – C.3723–3736.

112. Tran K. A metabolite-sensitive, thermodynamically constrained model of cardiac cross-bridge cycling: Implications for force development during ischemia / Tran K., Smith N.P., Loiselle D.S., Crampin E.J. // *Biophysical Journal* – 2010. – T. 98 – № 2 – C.267–276.

113. Khokhlova A. Transmural cellular heterogeneity in myocardial electromechanics / Khokhlova A., Balakina-Vikulova N., Katsnelson L., Iribe G., Solovyova O. // *Journal of Physiological Sciences* – 2017. – № November – C.1–27.

114. Winfree A.T. Heart Muscle As a Reaction-Diffusion Medium : the Roles of Electric Potential Diffusion , Activation Front Curvature , and Anisotropy / Winfree A.T. // *International Journal of Bifurcation and Chaos* – 1997. – T. 7 – № 3 – C.487–526.

115. Augenstein K.F. Estimation of Cardiac Hyperelastic Material Properties from MRI Tissue Tagging and Diffusion Tensor Imaging / Augenstein K.F., Cowan B.R., LeGrice I.J., Young A.A. // *Medical image computing and computer-assisted*

intervention : MICCAI ... International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – 2006. – T. 9 – C.628–635.

116. Guccione J.M. Passive material properties of intact ventricular myocardium determined from a cylindrical model. / Guccione J.M., McCulloch A.D., Waldman L.K. // Journal of biomechanical engineering – 1991. – T. 113 – № February – C.42–55.

117. Holzapfel G.A. Constitutive modelling of passive myocardium: a structurally based framework for material characterization / Holzapfel G.A., Ogden R.W. // Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences – 2009. – T. 367 – № 1902 – C.3445–3475.

118. Trayanova N.A. Whole-heart modeling: Applications to cardiac electrophysiology and electromechanics / Trayanova N.A. // Circulation Research – 2011. – T. 108 – № 1 – C.113–128.

119. Tusscher K.H.W.J. Alternans and spiral breakup in a human ventricular tissue model / Tusscher K.H.W.J. // AJP: Heart and Circulatory Physiology – 2006. – T. 291 – № 3 – C.H1088–H1100.

120. Sengupta P.P. Left Ventricular Form and Function Revisited: Applied Translational Science to Cardiovascular Ultrasound Imaging / Sengupta P.P., Krishnamoorthy V.K., Korinek J., Narula J., Vannan M.A., Lester S.J., Tajik J.A., Seward J.B., Khandheria B.K., Belohlavek M. // Journal of the American Society of Echocardiography – 2007. – T. 20 – № 5 – C.539–551.

121. Streeter D.D. Fiber orientation in the canine left ventricle during diastole and systole. / Streeter D.D., Spotnitz H.M., Patel D.P., Ross J., Sonnenblick E.H. // Circulation research – 1969. – T. 24 – № 3 – C.339–347.

122. Zhukov L. Heart-Muscle Fiber Reconstruction from Diffusion Tensor MRI / Zhukov L., Barr A.H. // Proceedings of the IEEE Visualization Conference – 2003. – C.597–602.

123. 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. – T. 6 – № 6 – C.1208–1214.

124. Dilly S.G. Electrophysiological alternans and restitution during acute regional ischaemia in myocardium of anaesthetized pig. / Dilly S.G., Lab M.J. // *The Journal of Physiology* – 1988. – T. 402 – № 1 – C.315–333.

125. Konta T. Significance of discordant ST alternans in ventricular fibrillation / Konta T., Ikeda K., Yamaki M., Nakamura K., Honma K., Kubota I., Yasui S. // *Circulation* – 1990. – T. 82 – № 6 – C.2185–2189.

126. Lakatta E.G. Spontaneous Myocardial Calcium Oscillations: Are They Linked to Ventricular Fibrillation? / Lakatta E.G., Guarnieri T. // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* – 1993. – T. 4 – № 4 – C.473–489.

127. Noble D. Modelling of sodium-overload arrhythmias and their suppression. / Noble D., Varghese a // *The Canadian journal of cardiology* – 1998. – T. 14 – № 1 – C.97–100.

128. Luo C.H. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential: II. Afterdepolarizations, triggered activity, and potentiation / Luo C.H., Rudy Y. // *Circulation Research* – 1994. – T. 74 – № 6 – C.1097–1113.

129. Noble D. Modeling the heart - From genes to cells to the whole organ / Noble D. // *Science* – 2002. – T. 295 – № 5560 – C.1678–1682.

130. Shaw R.M. Ionic mechanisms of propagation in cardiac tissue: Roles of the sodium and L-type calcium currents during reduced excitability and decreased gap junction coupling / Shaw R.M., Rudy Y. // *Circulation Research* – 1997. – T. 81 – № 5 – C.727–741.

131. 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. – T. 70 – № 3 – C.910–949.

132. Katsnelson L.B. Mathematical Modeling of Electromechanical Function Disturbances and Recovery in Calcium-Overloaded Cardiomyocytes / под ред. F.B.

Sachse, G. Seemann. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2007. – 383–392c.

133. Granzier H.L. Passive tension in cardiac muscle: contribution of collagen, titin, microtubules, and intermediate filaments / Granzier H.L., Irving T.C. // *Biophysical Journal* – 1995. – T. 68 – № 3 – C.1027–1044.

134. Hori M. Loading sequence is a major determinant of afterload-dependent relaxation in intact canine heart / Hori M., Inoue M., Kitakaze M., Tsujioka K., Ishida Y., Fukunami M., Nakajima S., Kitabatake A., Abe H. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol* – 1985. – T. 249 – № 4 – C.H747-754.

135. Keener J.P. *Mathematical Physiology* / J. P. Keener, J. Sneyd – Springer, 2009.

136. Jahnke T. Error Bounds for Exponential Operator Splittings / Jahnke T., Lubich C. // *BIT Numerical Mathematics* – 2000. – T. 40 – № 4 – C.735–744.

137. LeVeque R. *Numerical Methods for Conservation Laws* / LeVeque R. // *Numerical Methods for Conservation Laws* – 1992.

138. Gottlieb S. Strong Stability-Preserving High-Order Time Discretization Methods / Gottlieb S., Shu C.-W., Tadmor E. // *SIAM Review* – 2001. – T. 43 – № 1 – C.89–112.

139. Ascher U.M. Implicit-explicit Runge-Kutta methods for time-dependent partial differential equations / Ascher U.M., Ruuth S.J., Spiteri R.J. // *Applied Numerical Mathematics* – 1997. – T. 25 – № 2–3 – C.151–167.

140. Pfeil M. Home next day: Early discharge of children following appendectomy / Pfeil M., Mathur A., Singh S., Morris C., Green G., Kulkarni M. // *Journal of Child Health Care* – 2007. – T. 11 – № 3 – C.208–220.

141. Markhasin V.S. Slow force response and auto-regulation of contractility in heterogeneous myocardium / Markhasin V.S., Balakin A.A., Katsnelson L.B., Konovalov P., Lookin O.N., Protsenko Y., Solovyova O. // *Progress in Biophysics and Molecular Biology* – 2012. – T. 110 – № 2–3 – C.305–318.

142. Kuijpers N.H.L. Mechanoelectric feedback leads to conduction slowing

and block in acutely dilated atria: a modeling study of cardiac electromechanics / Kuijpers N.H.L., Eikelder H.M.M. ten, Bovendeerd P.H.M., Verheule S., Arts T., Hilbers P.A.J. // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* – 2007. – T. 292 – № 6 – C.H2832–H2853.

143. McNary T.G. Experimental and computational studies of strain-conduction velocity relationships in cardiac tissue / McNary T.G., Sohn K., Taccardi B., Sachse F.B. // *Progress in Biophysics and Molecular Biology* – 2008. – T. 97 – № 2–3 – C.383–400.

144. Koivumaki J.T. Modelling sarcoplasmic reticulum calcium ATPase and its regulation in cardiac myocytes / Koivumaki J.T., Takalo J., Korhonen T., Tavi P., Weckstrom M. // *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* – 2009. – T. 367 – № 1896 – C.2181–2202.

145. Ashikaga H. Transmural Dispersion of Myofiber Mechanics. Implications for Electrical Heterogeneity In Vivo / Ashikaga H., Coppola B.A., Hopfenfeld B., Leifer E.S., McVeigh E.R., Omens J.H. // *Journal of the American College of Cardiology* – 2007. – T. 49 – № 8 – C.909–916.

146. Sengupta P.P. Apex-to-base dispersion in regional timing of left ventricular shortening and lengthening / Sengupta P.P., Khandheria B.K., Korinek J., Wang J., Jahangir A., Seward J.B., Belohlavek M. // *Journal of the American College of Cardiology* – 2006. – T. 47 – № 1 – C.163–172.

147. Taberner A.J. An innovative work-loop calorimeter for in vitro measurement of the mechanics and energetics of working cardiac trabeculae / Taberner A.J., Han J.-C., Loiselle D.S., Nielsen P.M.F. // *Journal of Applied Physiology* – 2011. – T. 111 – № 6 – C.1798–1803.

148. Han J.C. Streptozotocin-induced diabetes prolongs twitch duration without affecting the energetics of isolated ventricular trabeculae / Han J.C., Tran K., Nielsen P.M.F., Taberner A.J., Loiselle D.S. // *Cardiovascular Diabetology* – 2014. – T. 13 – № 1 – C.79.

149. Hisano R. Correlation of force-length area with oxygen consumption in ferret papillary muscle / Hisano R., Cooper IV G. // *Circulation Research* – 1987. – T. 61 – № 3 – C.318–328.

150. Hansen D.E. Mechanoelectrical feedback effects of altering preload, afterload, and ventricular shortening. / Hansen D.E. // *The American journal of physiology* – 1993. – T. 264 – № 2 Pt 2 – C.H423-32.

151. 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. – T. 2 – № 2 – C.202–211.

152. Kihara Y. Intracellular calcium and ventricular fibrillation: Studies in the Aequorin-loaded isovolumic ferret heart / Kihara Y., Morgan J.P. // *Circulation Research* – 1991. – T. 68 – № 5 – C.1378–1389.

153. Katsnelson L.B. Role of myocardial viscoelasticity in disturbances of electrical and mechanical activity in calcium overloaded cardiomyocytes: Mathematical modeling / Katsnelson L.B., Sulman T., Solovyova O., Markhasin V.S. // *Journal of Theoretical Biology* – 2011. – T. 272 – № 1 – C.83–95.

Приложение

А. Электромеханическая модель кардиомиоцита «Екатеринбург-Оксфорд»

В данном разделе приведены все уравнения математической модели кардиомиоцита «Екатеринбург-Оксфорд».

А.1 Механический блок модели

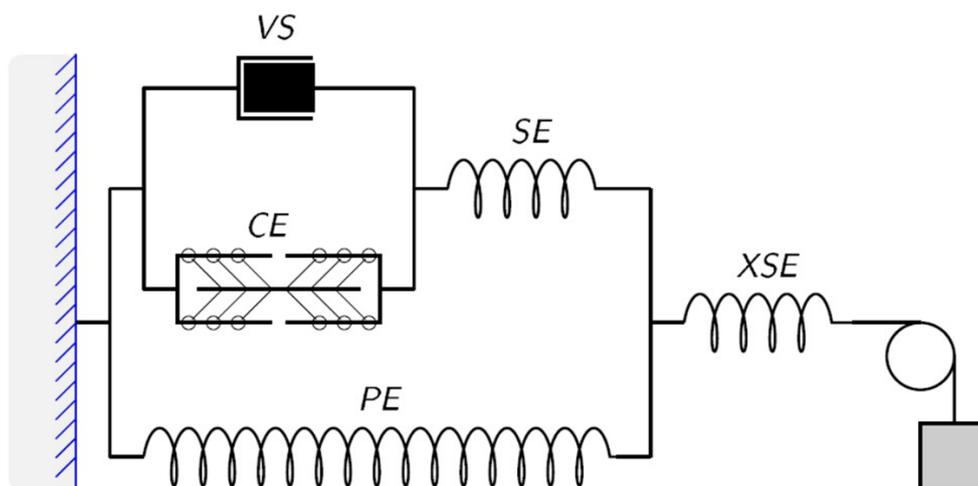


Рисунок А1. Реологическая схема кардиомиоцита.

Механический блок модели базируется на реологической схеме (рис. А1), состоящей из активного сократительного элемента (CE) и двух пассивных нелинейно упругих элементов: PE – параллельного упругого элемента, SE – последовательно упругого элемента. Параллельный элемент PE определяет свойства невозбуждённой сердечной клетки. VS – вязкий элемент.

Элемент XSE – дополнительная последовательная упругость, которая введена для того, чтобы избежать разрыва кривой развития силы во времени в момент возврата груза на исходную длину – т.е. при переходе из изотонической фазы расслабления в завершающую его изометрическую фазу.

Основными параметрами механического блока модели являются:

N – доля силогенерирующих мостиков;

l_l – деформация сократительного элемента (нормированная на его длину провиса $1.67 \mu\text{m}$);

l – деформация клетки (нормированная на длину провиса 1.67 μm);

$v = \dot{l}_1$ – скорость сокращения и расслабления сократительного элемента

CE .

A.1.1 Кинетика силогенерирующих поперечных мостиков

Изменение концентрации силогенерирующих поперечных мостиков $N(t)$ происходит в результате прикрепления/открепления головок миозина с актином. $N(t)$ не только непосредственно управляет механическим поведением сократительного элемента, но и сам зависит от механики саркомера:

$$\frac{dN}{dt} = k_+([Ca_{TnC}], l_1, v) \cdot (1 - N) - k_-(v) \cdot N,$$

где $k_+([Ca_{TnC}], l_1, v) = k_{p_v} \cdot M([Ca_{TnC}]) \cdot n_1(l_1) \cdot L_{oz}$ и $k_-(v) = k_{m_v}$ константы образования и распада силогенерирующих поперечных мостиков. Эта кинетика нелинейно зависит от концентрации CaTnC комплексов ($[Ca_{TnC}](t)$), от длины саркомера CE_x и скорости его деформации (т.е. от переменных $l_1(t)$ и $\dot{l}_1(t)$). Коэффициенты $k_+([Ca_{TnC}], l_1, \dot{l}_1)$ и $k_-(\dot{l}_1)$ детально описаны в наших предшествующих работах [41, 153]. Здесь важно подчеркнуть, что k_+ уменьшается, как при уменьшении длины l_1 саркомера CE_x , так и при увеличении скорости его укорочения.

$$M([Ca_{TnC}]) = \frac{\bar{A}^\mu \cdot (1 + k_{Ca_{TnC}}^\mu)}{\bar{A}^\mu + k_{Ca_{TnC}}^\mu}$$

означает кооперативное взаимодействие между

соседними сегментами тропомиозина в случае, когда на обоих из них влияет образование соответствующих CaTnC комплексов. Здесь μ – коэффициент

кооперативности, $\bar{A} = \frac{[Ca_{TnC}]}{[TnC]_{tot}}$ и $[TnC]_{tot}$ – концентрация TnC.

$$n_1(l_1) = \begin{cases} 0 & \text{if } g_1 \cdot l_1 + g_2 < 0, \\ g_1 \cdot l_1 + g_2 & \text{if } g_1 \cdot l_1 + g_2 < 1, \\ 1 & \text{otherwise} \end{cases}$$

вероятность того, что миозиновая головка «найдет» свободный центр связывания на актиновой нити.

$$L_{oz} = \begin{cases} \frac{l_1 + S_0}{0.46 + S_0} & \text{if } l_1 > 0.55, \\ (S_0 + 0.55) \cdot 1 & \text{др} \end{cases}$$

нормализованная линейная зависимость зоны перекрытия саркомера от его длины; k_{p_v} и k_{m_v} - скорости образования и распада поперечных силогенерирующих мостиков:

$$k_{p_v} = \chi \cdot \chi_0 \cdot q_v \cdot m_0 \cdot G^*$$

$$k_{m_v} = \chi_0 \cdot q_v \cdot (1 - \chi \cdot m_0 \cdot G^*)$$

где m_0 является параметром модели, обозначающие долю поперечных мостиков, сильно связанных в стационарном изометрическом состоянии; χ , χ_0 являются параметрами, позволяющие варьировать соотношение между конкретными скоростями образования и распада поперечных мостиков в модели.

$$q_v = \begin{cases} q_1 - \frac{q_2 \cdot v}{v_{max}} & \text{if } v \leq 0, \\ \frac{(q_4 - q_3) \cdot v}{v_{st}} + q_3 & \text{if } (0 < v \leq v_{st}), \\ \frac{q_4}{\left(1 + \frac{\beta_q \cdot (v - v_{st})}{v_{max}}\right)^{\alpha_q}} & \text{др} \end{cases}$$

A.1.2 Уравнения описывающие механические переменные

Следующая формула задает силу, развиваемую активированным сократительным элементом в модели:

$$F_{CE} = \lambda \cdot N \cdot p(v),$$

где λ - масштабирующий коэффициент, задающий переход от одного саркомера к целой клетке. Функция $p(v)$ задает среднюю силу одного поперечного мостика и определяется следующим образом:

$$p(v) = \frac{P^*(v)}{G^*(v)},$$

где $P^*(v)$ зависимость силы саркомера от скорости его укорачивания/расслабления, а $G^*(v)$ является зависимость жесткости саркомера от скорости его укорачивания/расслабления. Обе функции нормированы, поэтому $P^*(0) = 1$, $G^*(0) = 1$. Они определяются следующим образом:

$$P^* = \begin{cases} \frac{a \cdot \left(1 + \frac{v}{v_{max}}\right)}{a - \frac{v}{v_{max}}} & \text{if } v \leq 0, \\ 1 + d_h - \frac{d_h^2 \cdot a}{\frac{a \cdot d_h}{\gamma} \cdot \left(\frac{v}{v_{max}}\right)^2 + \frac{(a+1) \cdot v}{v_{max}} + a \cdot d_h} & \partial p \end{cases}$$

$$G^* = \begin{cases} 1 + \frac{0.6 \cdot v}{v_{max}} & \text{if } (-v_{max} \leq v) \text{ and } (v \leq 0), \\ \frac{P^*}{\frac{(0.4 \cdot a + 1) \cdot v}{a \cdot v_{max}} + 1} & \text{if } (0 < v \leq v_1), \\ \frac{P^* \cdot e^{-\alpha_G \cdot \left(\frac{v - v_1}{v_{max}}\right)^{\alpha_P}}}{\frac{(0.4 \cdot a + 1) \cdot v}{a \cdot v_{max}} + 1} & \partial p \end{cases}$$

где

$$\gamma = \frac{a \cdot d_h \cdot \left(\frac{v_1}{v_{max}}\right)^2}{3 \cdot a \cdot d_h - \frac{(a+1) \cdot v_1}{v_{max}}}$$

и v_1 , v_{max} , a , d_h , α_G , α_P - параметры модели.

Сила, генерируемая вязким элементом VS_x во время сокращения клетки, зависит от скорости сокращения саркомера:

$$F_{VS} = k_{vis} \cdot \dot{l}_1(t),$$

$$k_{vis} = \beta_v \cdot e^{\alpha_v \cdot l_1(t)},$$

где k_{vis} - динозависимый коэффициент вязкости VS_x

Следующие уравнения определяют силу SE и PE элементов реологической схемы модели кардиомиоцита, лежащей в основе механического блока модели:

$$F_{SE} = \beta_1 \cdot (e^{\alpha_1(l(t)-l_1(t))} - 1),$$

$$F_{PE} = \beta_2 \cdot (e^{\alpha_2 \cdot l(t)} - 1),$$

с параметрами α_1 , β_1 , α_2 и β_2 подобранными по экспериментальным данным.

Следующие уравнения определяют силу F , которая развивается кардиомиоцитом соответственно реологической схеме:

$$F = F_{CE} + F_{PE} + F_{SE},$$

$$F_{CE} + F_{VS} = F_{SE}.$$

Сила внешнего последовательного элемента XSE определяется как

$$F_{XSE} = F_{PE} = \beta_3 \cdot (e^{\alpha_3 \cdot l_{ex}(t)} - 1).$$

А.2 Блок кинетики Ca^{2+}

А.2.1 Кинетика $CaTnC$ комплексов

Блок динамики кальция является ключевым блоком всех версий нашей модели кардиомиоцита, поскольку динамика Ca^{2+} определяет концентрацию $[Ca_{TnC}]$ комплексов, контролируя образование поперечных мостиков и, следовательно, механического поведения кардиомиоцита.

$$\frac{d[Ca_{TnC}]}{dt} = k_{on} \cdot ([TnC]_{tot} - [Ca_{TnC}]) \cdot [Ca^{2+}]_i - k_{off} \cdot e^{-k_A [Ca_{TnC}]} \cdot \pi_{N_A} \cdot [Ca_{TnC}].$$

Ключевым звеном этого уравнения является кооперативность средства Ca^{2+} с TnC . Первый тип кооперативности – средство возрастает с ростом среднего числа силогенерирующих поперечных мостиков рядом с каждым комплексом $CaTnC$. Скорость распада $CaTnC$ уменьшается с ростом этого

числа. Кооперативность первого типа задается в модели функцией π_{N_A} , которая записывается следующим образом:

$$\pi_{N_A} = \begin{cases} \pi_{min} & \text{if } N_A \leq 0, \\ \pi_{min}^{S_c \cdot N_A} & \text{if } N_A \leq 1, \\ 1 & \partial p, \end{cases}$$

где N_A средняя доля присоединенных поперечных мостиков, приходящихся на один кальций-тропониновый комплекс, т.е. $N_A = \frac{N}{L_{oz} \cdot [Ca_{TnC}]}$.

Второй тип кооперативности – средств кальция к тропонину возрастает с ростом концентрации кальций-тропониновых комплексов. А именно, скорость распада CaTnC уменьшается с ростом концентрации кальций-тропониновых комплексов. Эта кооперативность определяется $e^{-k_A [Ca_{TnC}]}$, где k_A - параметр модели.

A.2.2 Высвобождение Ca^{2+} из сети саркоплазматического ретикулума

Формализация приведенных ниже формул основана на модели Noble 98, поэтому мы ограничимся описанием лишь формул модели без подробного их объяснения.

$$i_{rel} = (Fr_{OpenRelCh} \cdot K_{m,rel} + LeakRate) \cdot [Ca^{2+}]_{rel},$$

$$Fr_{OpenRelCh} = \left(\frac{K_{m,Fract}}{K_{m,Fract} + 0.25} \right)^2,$$

$$K_{act} = K_{RegBind} \cdot RegBindSite,$$

$$K_{inact} = 60 + K_{RegBind} \cdot RegBindSite,$$

$$RegBindSite = \left(\frac{[Ca^{2+}]_i}{[Ca^{2+}]_i + K_{m,Cacyt}} + \left(1 - \frac{[Ca^{2+}]_i}{[Ca^{2+}]_i + K_{m,Cacyt}} \right) \cdot \frac{[Ca^{2+}]_{ds}}{[Ca^{2+}]_{ds} + K_{m,Cads}} \right)^2$$

$$SpeedRel = \begin{cases} 5 & \text{if } V < -50 \\ 1 & \partial p \end{cases}$$

$$Fr_{Prec} = 1 - Fr_{Act} - Fr_{Prod},$$

$$\frac{dFr_{Act}}{dt} = SpeedRel \cdot (Fr_{Prec} \cdot K_{Act} - Fr_{Act} \cdot K_{inact}),$$

$$\frac{dFr_{Prod}}{dt} = SpeedRel \cdot (Fr_{Act} \cdot K_{Inact} - Fr_{Prod} \cdot K_{close}).$$

A.2.3 Ca^{2+} насос на мембране продольного ретикулума

$$K_1 = \frac{K_{cysca} \cdot K_{xcs}}{K_{srca}},$$

$$K_2 = [Ca^{2+}]_i + [Ca^{2+}]_{up} \cdot K_1 + K_{cysca} \cdot K_{xcs} + K_{cysca},$$

$$i_{up} = \alpha_{up} \cdot \frac{[Ca^{2+}]_i}{K_2 \cdot (1 + \frac{[Ca^{2+}]_{up}}{K_{inh}})} - \beta_{up} \cdot \frac{[Ca^{2+}]_{up} \cdot K_1}{K_2}.$$

A.2.4 Ca^{2+} буферы

$$\frac{d[B_1]}{dt} = b_{1on} \cdot ([B_1]_{tot} - [B_1]) \cdot [Ca^{2+}]_i - b_{1off} \cdot [B_1],$$

$$\frac{d[B_2]}{dt} = b_{2on} \cdot ([B_2]_{tot} - [B_2]) \cdot [Ca^{2+}]_i - b_{2off} \cdot [B_2].$$

A.2.5 Ca^{2+} кинетика в саркоплазматическом ретикулуме

Ca^{2+} кинетика в саркоплазматическом ретикулуме и буферизация кальцийквестрином ($[CaS]$):

$$i_{trans} = a_{tr} \cdot ([Ca^{2+}]_{up} - [Ca^{2+}]_{rel}),$$

$$\frac{d[CaS]}{dt} = c_{on} \cdot ([CaS]_{tot} - [CaS]) \cdot [Ca^{2+}]_i - c_{off} \cdot [CaS].$$

A.2.6 Ca^{2+} кинетика через отделы саркоплазматического ретикулума

$$\frac{d[Ca^{2+}]_{up}}{dt} = \frac{V_i}{V_{up}} \cdot i_{up} - i_{trans},$$

$$\frac{d[Ca^{2+}]_{rel}}{dt} = \frac{V_{up}}{V_{rel}} \cdot i_{trans} - i_{rel} - \frac{[CaS]}{dt}.$$

A.2.7 Концентрация Ca^{2+} в цитозоле и диадическом пространстве

$$\frac{d[Ca^{2+}]_i}{dt} = \frac{-1}{2 \cdot V_i \cdot F} \cdot \left(i_{CaLCa_{cyt}} + i_{bCa} - 2 \cdot i_{NaCa_{cyt}} \right) + [Ca^{2+}]_{ds} \cdot V_{ds} \cdot k_{decay} + \frac{V_{rel}}{V_i} \cdot i_{rel} - \frac{d[Ca_{TnC}]}{dt} - \frac{d[B_1]}{dt} - \frac{d[B_2]}{dt} - i_{up},$$

$$\frac{d[Ca^{2+}]_{ds}}{dt} = -\frac{1}{2 \cdot V_{ds} \cdot V_i \cdot F} (i_{CaLCa_{ds}} - i_{NaCa_{ds}}) - [Ca^{2+}]_{ds} \cdot k_{decay}.$$

A.3 Электрический блок модели

A.3.1 Быстро активирующийся – быстро деактивирующийся K^+ ток i_{Kr1}

$$i_{Kr1} = x_{r1} \cdot g_{Kr1} \cdot \frac{V - E_K}{1 + e^{\frac{V+9}{22.4}}},$$

$$\alpha_{xr1} = \frac{50}{1 + e^{-\frac{V-5}{9}}},$$

$$\beta_{xr1} = 0.05 \cdot e^{-\frac{V-20}{15}},$$

$$\frac{dx_{r1}}{dt} = \alpha_{xr1} \cdot (1 - x_{r1}) - \beta_{xr1} \cdot x_{r1}.$$

A.3.2 Быстро активирующийся – медленно деактивирующийся K^+ ток

i_{Kr2}

$$i_{Kr2} = x_{r2} \cdot g_{Kr2} \cdot \frac{V - E_K}{1 + e^{\frac{V+9}{22.4}}},$$

$$\alpha_{xr2} = \frac{50}{1 + e^{-\frac{V-5}{9}}},$$

$$\beta_{xr2} = 0.4 \cdot e^{-\left(\frac{V+30}{30}\right)^3},$$

$$\frac{dx_{r2}}{dt} = \alpha_{xr2} \cdot (1 - x_{r2}) - \beta_{xr2} \cdot x_{r2}.$$

A.3.3 Медленно активирующийся – медленно деактивирующийся K^+ ток

i_{Ks}

$$i_{Ks} = g_{Ks} \cdot x_s^2 \cdot (V - E_{Ks}),$$

$$\alpha_{xs} = \frac{14}{1 + e^{-\frac{(V-40)}{9}}},$$

$$\beta_{xs} = 1 \cdot e^{-\frac{V}{45}},$$

$$\frac{dx_s}{dt} = \alpha_{xs} \cdot (1 - x_s) - \beta_{xs} \cdot x_s.$$

A.3.4 K⁺ ток аномального выпрямления i_{K1}

$$i_{K1} = g_{K1} \cdot \frac{[K^+]_o}{[K^+]_o + K_{m,K1}} \cdot \frac{(V - E_K)}{1 + e^{-\frac{(V - E_K - 10) \cdot 1.25 \cdot F}{RT}}}.$$

A.3.5 Кратковременный наружу направленный K⁺ ток i_{to}

$$i_{to} = g_{to} \cdot s \cdot r \cdot (V - E_K),$$

$$\frac{dr}{dt} = 333 \cdot \left(\frac{1}{1 + e^{-\frac{(V+4)}{5}}} - r \right),$$

$$\alpha_s = 0.033 \cdot e^{-\frac{V}{17}},$$

$$\beta_s = \frac{33}{1 + e^{-0.125 \cdot (V+10)}},$$

$$\frac{ds}{dt} = \alpha_s \cdot (1 - s) - \beta_s \cdot s.$$

A.3.6 Обратный Na⁺ ток i_{bNa}

$$i_{bNa} = g_{bNa} \cdot (V - E_{Na}).$$

A.3.7 Na⁺-K⁺ насос i_{NaK}

$$i_{NaK} = i_{NaK_{max}} \cdot \frac{[K^+]_o}{K_{m,K} + [K^+]_o} \cdot \frac{[Na^+]_i}{K_{m,Na} + [Na^+]_i}.$$

A.3.8 Na^+ - Ca^{2+} обменный ток i_{NaCa}

$$i_{NaCa_{cмpt}} = Frac_{cмpt} \cdot k_{NaCa} \cdot \frac{1}{1 + \frac{[Ca^{2+}]_{cмpt}}{0.0069}} \cdot \frac{e^{\frac{\gamma_{NaCa} \cdot V \cdot F}{R \cdot T}} \cdot [Na^+]_i^3 \cdot [Ca^{2+}]_o - e^{\frac{(\gamma_{NaCa} - 1) \cdot V \cdot F}{R \cdot T}} \cdot [Na^+]_o^3 \cdot [Ca^{2+}]_{cмpt}}{1 + d_{NaCa} \cdot ([Ca^{2+}]_{cмpt} \cdot [Na^+]_o^3 + [Ca^{2+}]_o \cdot [Na^+]_i^3)}$$

$$Frac_{cмt} = 1 - FR_{iNaCa}, \quad Frac_{ds} = FR_{iNaCa},$$

$$i_{NaCa} = i_{NaCa_{cмt}} + i_{NaCa_{ds}}$$

A.3.9 Обратный Ca^{2+} ток i_{bCa}

$$i_{bCa} = g_{bCa} \cdot (V - E_{Ca}).$$

A.3.10 Быстрый Na^+ ток i_{Na}

$$i_{Na} = g_{Na} \cdot m^3 \cdot h \cdot (V - E_{mh}),$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m \cdot (1 - m) - \beta_m \cdot m,$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h \cdot (1 - h) - \beta_h \cdot h,$$

$$\alpha_m = \begin{cases} 2000 & \text{if } |V + 41| < \delta_m, \\ \frac{200 \cdot (V + 41)}{1 - e^{-0.1 \cdot (V + 41)}} & \text{otherwise} \end{cases}$$

$$\beta_m = 8000 \cdot e^{-0.056 \cdot (V + 66)},$$

$$\alpha_h = 20 \cdot e^{-0.125 \cdot (V + 75)},$$

$$\beta_h = \frac{2000}{1 + 320 \cdot e^{-0.1 \cdot (V + 75)}}.$$

A.3.11 Поток через Ca^{2+} каналы L-типа i_{CaL}

$$i_{CaL_{cмpt}} = Frac_{cмpt} \cdot d \cdot f \cdot f_{2,cмpt} (i_{CaLCa} + i_{CaLK} + i_{CaLK}),$$

$$Frac_{cмt} = 1 - Fr_{iCa}, \quad Frac_{ds} = Fr_{iCa},$$

$$i_{CaLCa} = P_{Ca} \cdot \frac{4 \cdot F}{R \cdot T} \cdot \frac{1}{1 - e^{\frac{-(V-50) \cdot F \cdot 2}{R \cdot T}}} \cdot \left([Ca^{2+}]_i \cdot e^{\frac{100 \cdot F}{R \cdot T}} - [Ca^{2+}]_o \cdot e^{\frac{-(V-50) \cdot F \cdot 2}{R \cdot T}} \right) \cdot (V - 50),$$

$$i_{CaLX} = P_X \cdot P_{Ca} \cdot \frac{F}{R \cdot T} \frac{1}{1 - e^{-\frac{(V-50) \cdot F}{R \cdot T}}} \cdot \left([X]_i \cdot e^{\frac{50 \cdot F}{R \cdot T}} - [X]_o \cdot e^{-\frac{(V-50) \cdot F}{R \cdot T}} \right) \cdot (V - 50),$$

$$\frac{dd}{dt} = \alpha_d \cdot (1 - d) - \beta_d \cdot d,$$

$$\frac{df}{dt} = \alpha_f \cdot (1 - f) - \beta_f \cdot f,$$

$$E0_d = V + 24 - V_{shift}, \quad E0_f = V + 34,$$

$$\alpha_d = \begin{cases} 360 & \text{if } |E0_d| < 0.0001, \\ \frac{90 \cdot E0_d}{1 - e^{-\frac{E0_d}{4}}} & \text{otherwise} \end{cases},$$

$$\beta_d = \begin{cases} 120 & \text{if } |E0_d| < 0.0001, \\ -\frac{12 \cdot E0_d}{1 - e^{-\frac{E0_d}{10}}} & \text{otherwise} \end{cases},$$

$$\alpha_f = \begin{cases} 7.5 & \text{if } |E0_f| < 0.0001, \\ -\frac{1.875 \cdot E0_f}{1 - e^{-\frac{E0_f}{4}}} & \text{otherwise} \end{cases},$$

$$\beta_f = \frac{3.6}{1 + e^{-\frac{E0_f}{4}}},$$

$$\frac{df_{2,cyt}}{dt} = 1 - \left(\frac{[Ca^{2+}]_i}{K_{m,f_2} + Ca_i} + f_2 \right),$$

$$\frac{df_{2,ds}}{dt} = R_{decay} \cdot \left(1 - \left(\frac{[Ca^{2+}]_{ds}}{K_{m,f_{2ds}} + [Ca^{2+}]_{ds}} + f_{2ds} \right) \right),$$

A.3.12 Персистирующий Na^+ ток i_{pNa}

$$i_{pNa} = \frac{g_{pNa} \cdot 1}{1 + e^{-\frac{(V+52)}{8}}} \cdot (V - E_{Na}).$$

A.3.13 Реверсные потенциалы

$$E_{Na} = \frac{R \cdot T}{F} \cdot \ln \frac{[Na^+]_o}{[Na^+]_i},$$

$$E_K = \frac{R \cdot T}{F} \cdot \ln \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i},$$

$$E_{Ks} = \frac{R \cdot T}{F} \cdot \ln \frac{[K^+]_o + P_{KNa} \cdot [Na^+]_o}{[K^+]_i + P_{KNa} \cdot [Na^+]_i},$$

$$E_{Ca} = \frac{R \cdot T}{2 \cdot F} \cdot \ln \frac{[Ca^{2+}]_o}{[Ca^{2+}]_i},$$

$$E_{mh} = \frac{R \cdot T}{F} \cdot \ln \frac{[Na^+]_o + 0.12 \cdot [K^+]_o}{[Na^+]_i + 0.12 \cdot [K^+]_i}.$$

A.3.14 Концентрация внутриклеточного натрия $[Na^+]_i$

$$\frac{d[Na^+]_i}{dt} = \frac{-1}{V_i \cdot F} \cdot \left(i_{Na} + i_{pNa} + i_{bNa} + i_{CaLNa_{cyt}} + i_{CaLNa_{ds}} + \frac{n_{NaK}}{n_{NaK} - 1} \cdot i_{NaK} + \frac{3}{3-2} \cdot i_{NaCa} \right)$$

A.3.15 Концентрация внеклеточного кальция $[K^+]_o$

$$\frac{d[K^+]_o}{dt} = \frac{1}{V_e \cdot F} \cdot \left(i_{Kr} + i_{Ks} + i_{K1} + i_{to} - \frac{1}{n_{NaK} - 1} \cdot i_{NaK} + i_{CaLK_{cyt}} + i_{CaLK_{ds}} \right) - 0.7 \cdot ([K^+]_o - [K^+]_b).$$

A.3.16 Концентрация внутриклеточного кальция $[K^+]_i$

$$\frac{d[K^+]_i}{dt} = -\frac{1}{V_i \cdot F} \cdot \left(i_{K1} + i_{Kr} + i_{Ks} + i_{CaLK_{cyt}} + i_{CaLK_{ds}} + i_{to} - \frac{1}{n_{NaK} - 1} \cdot i_{NaK} \right)$$

A.3.17 Мембранный потенциал

$$\frac{dV}{dt} = \frac{-1}{C_m} \cdot \left(i_{Stim} + i_{K1} + i_{to} + i_{Kr} + i_{Ks} + i_{NaK} + i_{Na} + i_{bNa} + i_{pNa} + i_{CaLCa_{cyt}} + \right. \\ \left. + i_{CaLK_{cyt}} + i_{CaLNa_{cyt}} + i_{CaLCa_{ds}} + i_{CaLK_{ds}} + i_{CaLNa_{ds}} + i_{bCa} \right)$$

$i_{Stim} = -4.0$ нА (стимулирующий ток с 0.06 по 0.0625 с.).

В. Основные параметры и начальные значения фазовых переменных модели

Таблица В.1 Параметры клетки

Параметр	Значение	Параметр	Значение	Параметр	Значение
T [K]	310	V_{cell}	$\pi \cdot preplen \cdot radius^2$	V_{ds}	0.1
F [C/M]	96485.34 1	V_e (fraction of V_{cell})	0.4	$[Ca^{2+}]_o$ [mM]	2
R [mJ/(M·K)]	8314.472	V_i (fraction of V_{cell})	0.49	$[Na^+]_o$ [mM]	140
$preplen$ [mm]	0.074	V_{rel} (fraction of V_{cell})	0.003	$[K^+]_b$ [mM]	4
$radius$ [mm]	0.012	V_{up} (fraction of V_{cell})	0.03	C_m [μФ]	9.5E-5

Таблица В.2 Параметры механического блока модели

Параметр	Значение	Параметр	Значение	Параметр	Значение
α_1 [1/μм]	25	b_q	5	χ	0.783
β_1	0.09333	a_G	1	g_1 [1/μм]	0.6
α_2 [1/μм]	14.6	a_P	4	g_2	0.52
β_2	0.0018	S_c [mM]	1	v_{max} [μм/с]	5.5
α_3 [1/μм]	15	S_0 [μм]	1.14	k_{CaTnC}	0.6
β_3	0.015	π_{min}	0.03	μ	3
α_v [1/μм]	16	d_h	0.5	q_1 [1/с]	17.3
β_v [с/μм]	0.0016	x_{st} ($v_{st} = x_{st} \cdot v_{max}$)	0.964285	q_2 [1/с]	259
λ	40	x_1 ($v_1 = x_1 \cdot v_{max}$)	0.1	q_3 [1/с]	17.3
a	0.25	x_0 ($v_0 = x_0 \cdot v_{max}$)	1	q_4 [1/с]	15
a_q	10	χ_0	2.7	m_0	0.9

Таблица В.3 Параметры Ca^{2+} динамики

Параметр	Значение	Параметр	Значение	Параметр	Значение
$K_{m,Rel}$ [1/с]	5500	K_{cycs} [mM]	0.00015	b_{loff} [1/с]	182
$LeakRate$ [1/с]	0.05	K_{xcs}	0.4	$[B_2]_{tot}$ [mM]	0.1

$K_{m,CaCyt}$ [mM]	0.0005	K_{srca} [mM]	0.5	b_{2on} [1/(mM·c)]	1000
$K_{m,Cads}$ [mM]	0.01	a_{tr} [1/c]	15	b_{2off} [1/s]	3
$K_{RegBind}$	500	$[CaS]_{tot}$ [mM]	40	$[TnC]_{tot}$ [mM]	0.07
$K_{m,Fract}$	0.25	c_{on} [1/(mM·c)]	50000	k_{on} [1/(mM·c)]	55000
Fr_{prod}	0.6	c_{off} [1/c]	0.65	k_{off} [1/c]	200
a_{up} [mM/c]	0.5	$[B_I]_{tot}$ [mM]	0.08	k_A [mM]	40
K_{inh} [mM]	4	b_{1on} [1/(mM·c)]	100000	k_{decay} [1/c]	10
β_{up} [mM/c]	0.03				

Таблица В.4 Начальные значения для Ca^{2+} динамики

Фазовая переменная	Начальное значение	Фазовая переменная	Начальное значение	Фазовая переменная	Начальное значение
Fr_{Act}	0.0015	$[Ca^{2+}]_{up}$ [mM]	1.01	$[Ca_{Trop}]$ [mM]	1.5E-4
Fr_{Prod}	0.2662	$[Ca^{2+}]_{rel}$ [mM]	1.01	$[Ca^{2+}]_{ds}$ [mM]	2.8E-6

Таблица В.5 Параметры электрического блока модели

Параметр	Значение	Параметр	Значение	Параметр	Значение
g_{Kr1} [μ S]	0.0021	$K_{m,Na}$ [mM]	24.2	P_{Na} [нА·mM]	0.001
g_{Kr2} [μ S]	0.0013	Fr_{iNaCa}	0.001	P_K [нА·mM]	0.002
g_{Ks} [μ S]	0.0026	k_{NaCa} [нА]	0.0005	V_{shift} [мВ]	5
g_{KI} [μ S]	0.5	γ_{NaCa}	0.5	$K_{m,f2}$ [mM]	100000
$K_{m,KI}$ [mM]	10	d_{NaCa} [1/mM ⁴]	0	R_{decay} [1/c]	20
g_{to} [μ S]	0.006	g_{Na} [μ S]	2.5	$K_{m,f2ds}$ [mM]	0.001
g_{bNa} [μ S]	0.0006	g_{bCa} [μ S]	2.5E-4	g_{pNa} [μ S]	0.04
$i_{NaK,max}$ [нА]	0.7	Fr_{iCa}	1	P_{KNa}	0.03
$K_{m,K}$ [mM]	1	P_{Ca} [нА·mM]	0.1	n_{NaK}	1.5

Таблица В.6 Начальные значения для фазовых переменных электрического блока модели

Фазовая переменная	Начальное значение	Фазовая переменная	Начальное значение	Фазовая переменная	Начальное значение
x_{r1}	9.55E-6	m	0.0015	$f_{2,ds}$	0.9997187
x_{r2}	1.92E-7	h	0.994887	$[Na^+]_i$ [mM]	5.3323
x_s	0.0017	d	2.2E-8	$[K^+]_o$ [mM]	3.989
r	1.77E-8	f	0.9999	$[K^+]_i$ [mM]	137.4835
s	0.995	$f_{2,cyt}$	0.0999	V [мВ]	-93.26645