

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ НАРУШЕНИЙ ЭЛЕКТРОМЕХАНИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ КАРДИОМИОЦИТОВ ЖЕЛУДОЧКА

Кацнельсон Л. Б., Сульман Т. Б., Соловьева О. Э.,
Мархасин В. С.

(Россия, Екатеринбург)

Кальциевая перегрузка кардиомиоцитов может вызывать их спонтанную электрическую активность, нередко приводящую к внеочередным сокращениям – экстрасистолам. Одной из распространенных причин кальциевой перегрузки является ослабление активности натрий-калиевого насоса. Мы исследовали это явление с помощью математической модели, уделив особенное внимание вкладу механических факторов в возникновение и развитие аритмии.

Введение. Нарушения ритма – распространенное и потенциально смертельное осложнение, возникающее при болезнях сердца. Перегрузка кардиомиоцитов кальцием – один из главных факторов, вызывающих нарушения ритма на клеточном уровне. Например, накопление Ca^{2+} в кардиомиоцитах в условиях сердечной недостаточности чревато задержанными постдеполяризациями и триггерной активностью. Как было показано на изолированных сердцах и кардиомиоцитах крыс и кроликов, перегрузка кальцием может приводить к спонтанным осцилляциям Ca^{2+} [1–3]. В некоторых случаях эти осцилляции вызывают задержанные постдеполяризации, экстрасистолы, и приводят к фибрилляции желудочков.

Существует важная категория кальциевых перегрузок, возникающих из-за ослабления активности натрий-калиевого насоса. Известно, что ослабление этого насоса в клинических условиях нередко приводит к аритмиям.

Для изучения внутриклеточных механизмов таких сложных явлений, как сердечные аритмии, а также для того, чтобы наметить возможные методы для их подавления, принципиально важно создавать математические модели. Действительно, это направление теоретических исследований в сердечной физиологии быстро развивается. В частности, был опубликован ряд работ по математическому моделированию нарушений ритма, вызванных перегрузками кальция [4–7], включая случай с ослабленным натрий-калиевым насосом [4]. Однако в этих работах не проводился анализ возможного вклада механического фактора в изучаемые явления.

В настоящей работе мы постарались компенсировать отсутствие такого анализа с помощью математической модели электромеханической активности кардиомиоцита, разработанной нами ранее, с учетом усовершенствованного позднего блока механической активности.

Модель. Две основные конфигурации математических моделей использованы в работе. Одна из них относится к электромеханической активности одиночного кардиомиоцита и может также использоваться для изучения электромеханической функции однородного миокарда. Вторая направлена на выяснение основных электромеханических свойств неоднородного миокарда и реализована в простейшей форме, которую мы назвали мышечный дуплет [8, 9]. Здесь мы используем только одну конфигурацию такой модели неоднородного миокарда: последовательный виртуальный дуплет, в котором каждый элемент представлен вышеописанной моделью однородного миокарда. Ниже мы описываем наиболее важные свойства обеих конфигураций моделей. Полная система обыкновенных дифференциальных уравнений опубликована нами ранее [8], механический блок был позднее модифицирован [10].

(а) Модель одиночного кардиомиоцита

Модель состоит из двух блоков: оригинальной модели, описывающей механическую функцию кардиомиоцита и его каль-

циевую активацию; и модели Noble'98, разработанной оксфордской группой, для моделирования внутриклеточных ионных токов, лежащих в основе формирования потенциала действия (ПД) (рис. 1, панели I, II). Таким образом, электрическая часть объединенной модели включает уравнение для мембранного потенциала и уравнения для динамических характеристик, которые описывают вероятности нахождения ионных каналов в открытом состоянии. Механический блок модели включает уравнения для изменения длин саркомера и всего кардиомиоцита и уравнение, представляющее временной ход концентрации силогенерирующих поперечных мостиков.

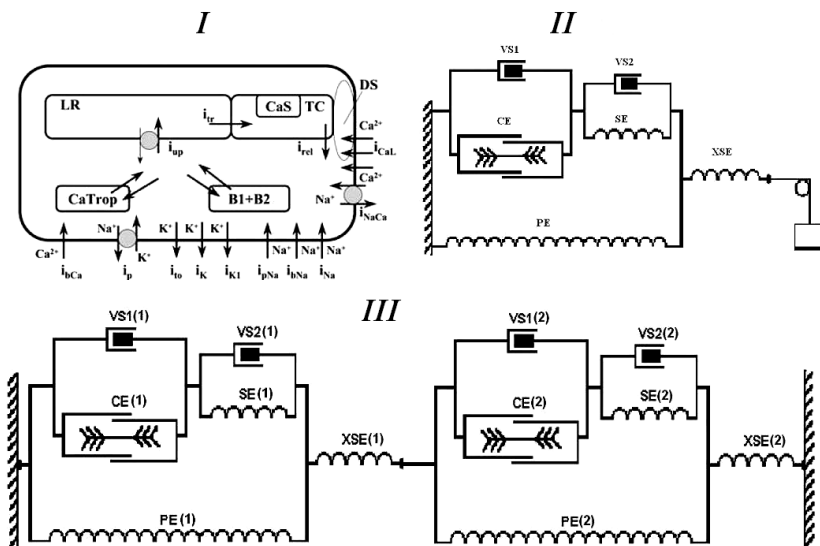


Рис. 1. I. Схема ионных токов. Моделируемые токи (i_x), участвующие в формировании потенциала действия и кальциевой регуляции сокращения; II. Реологическая схема одиночного кардиомиоцита; III: Реологическая схема последовательного виртуального дуплета

Особое внимание в модели уделено моделированию процессов связывания и распада CaTnC комплексов на актиновой

нити, так как эти процессы контролируют активацию сократительных белков в кардиомиоците. В модели учитываются следующие три типа кооперативности:

1 тип кооперативности. Скорость распада CaTnC комплекса уменьшается при увеличении концентрации поперечных мостиков, прикрепленных к актиновой нити около данного комплекса [11,12].

2 тип кооперативности. Скорость распада CaTnC комплекса уменьшается при увеличении концентрации других CaTnC комплексов вблизи данного комплекса [11,12].

3 тип кооперативности. Связывание кальцием двух соседних молекул TnC приводит к взаимодействию «конец в конец» двух соседних молекул тропомиозина и к открытию большего числа активных мест связывания миозина на актине, чем двумя изолированными CaTnC комплексами в сумме [10,12,13].

Механочувствительность кинетики CaTnC реализуется в модели через зависимость распада CaTnC от кинетики поперечных мостиков, которая, в свою очередь, зависит от скорости укорочения/удлинения саркомера и от текущей длины саркомера. С другой стороны, текущее число силогенерирующих поперечных мостиков зависит от концентрации CaTnC. Следовательно, модели присуща механозависимая модуляция динамики CaTnC, которая обнаруживается и в механо-механическом сопряжении, т.е. длино- и грузозависимости сокращения и расслабления [14, 15], и в механо-химическом сопряжении, т.е. зависимости Ca^{2+} — перехода от временного хода мышечной длины и нагрузки [12,15].

Кроме того, в рамках модели мы учли прямые и обратные связи между электрическими и механическими явлениями в сердечных клетках. Действительно, сопряжение возбуждения и сокращения реализуется благодаря воздействию мембранного потенциала на Ca^{2+} токи и, следовательно, на $[Ca^{2+}]_i$. С другой стороны, влияние концентрации поперечных мостиков на кинетику CaTnC и, следовательно, на $[Ca^{2+}]_i$ и Na^+ - Ca^{2+} обменный ток лежит в основе обратной связи между механическим поведе-

нием и электрической активностью кардиомиоцита (механо-электрическая обратная связь) [8].

Будет показано, что кооперативность первого типа также имеет особенное значение в нашем новом исследовании. Эта кооперативность определяется в модели функцией экспоненциального типа $\pi(N_A)$, входящей в дифференциальное уравнение, описывающее кинетику CaTnC:

$$\frac{dA}{dt} = a_{on} \cdot (A_{tot} - A) \cdot Ca_C - \bar{a}_{off} \cdot \exp(-k_A \cdot A) \cdot \pi(N_A) \cdot A,$$

где A – концентрация CaTnC, N_A – среднее число присоединенных поперечных мостиков, приходящееся на один комплекс CaTnC. Как будет показано ниже, небольшие специфические модуляции N_A могут способствовать возникновению нарушений ритма в модели.

(б) Последние модификации модели

Модификации относятся к модулю механической активности и ее регуляции. Мы ранее представляли описание изменений и анализировали их роль в рамках механической модели [10]. Тем не менее было показано, что они очень существенны также для электромеханических явлений, изучаемых в настоящей работе. Поэтому уместно также обрисовать их здесь.

Прежде всего, мы модифицировали математическое описание величины N , обозначающей в модели концентрацию силогенерирующих поперечных мостиков. Ранее она зависела непосредственно от концентрации CaTnC (A), длины зоны перекрытия $L_{oz}(l_1)$, которая является функцией длины саркомера l_1 , и от $n_1(l_1)$ – вероятности того, что головка миозина «найдет» свободное место на актиновой нити; зависимость n_1 от l_1 представляет собой вклад зависимости межфиламентарного расстояния от длины в кинетику поперечных мостиков.

Величина N – концентрация силогенерирующих поперечных мостиков – является фазовой переменной и описывается дифференциальным уравнением, представляющим кинетику при-

крепления/открепления поперечных мостиков. Коэффициенты этого уравнения зависят, в частности, от текущей длины саркомера и скорости его укорочения/удлинения. Вышеупомянутая величина N_A может быть выражена иначе через фазовую переменную N : $N_A = N / (L_{oz} * A)$. Следовательно, зависимость $\pi(N_A)$, определяющая кооперативность первого типа, выражается как $\pi(N / (L_{oz} * A))$, соответственно. Немного забегаая вперед, нужно заметить, что выражение $\pi(N / (L_{oz} * A))$ в уравнении модели, описывающем кинетику комплексов CaTnC, сыграет главную роль в обнаружении изучаемых явлений.

(в) Виртуальный мышечный дуплет как простейшая математическая модель неоднородного миокарда

Мы разработали простую модель сердечной неоднородности – мышечный дуплет, – который позволяет нам изучать экспериментально и теоретически влияние взаимодействия между неоднородными миокардиальными элементами на электромеханическую активность каждого элемента и целой системы [8,9,15]. Дуплет состоит из пары динамически взаимодействующих многоклеточных препаратов сердечной мышцы, соединенных механически, последовательно или параллельно.

Здесь мы использовали метод виртуального последовательного дуплета (рис. 1 панель 3). Такой дуплет – это математическая модель, представляющая пару взаимодействующих элементов, каждый из которых описан выше электромеханической моделью (с разными значениями параметров элементов), с добавлением уравнений связи. Первое уравнение связи отражает равенство напряжений, развиваемых партнерами дуплета, а второе уравнение устанавливает постоянство суммы длин партнеров в изометрическом режиме сокращения дуплета. Соединенные элементы дуплета взаимодействуют во время изометрических сокращений дуплета (которые моделируют изоволюмические фазы сердечной механической активности).

Несмотря на использование модели одиночного кардиомиоцита для представления элементов дуплета, мы интерпретируем каждый элемент дуплета как однородный мышечный сег-

мент. Другими словами, мы рассматриваем каждый элемент дуплета как группу соседних кардиомиоцитов, которые обладают одинаковыми электромеханическими свойствами и стимулируются почти одновременно.

Введение разных временных задержек электрической активации элементов дуплета позволяет нам имитировать различие в стимуляции миокардиальных сегментов *in vivo*.

В наших предыдущих работах мы использовали реальные и виртуальные дуплеты для доказательства того, что механическая неоднородность миокарда вносит значительный вклад в его электромеханическую активность [8,9,16]. В настоящей работе мы использовали виртуальные дуплеты для предсказания некоторых возможных последствий механического взаимодействия эктопических участков с нормальными и субнормальными участками миокарда желудочка.

Численные эксперименты: моделирование нарушений электромеханической функции миокарда желудочка, вызванных снижением активности натрий-калиевого насоса.

(а) Моделирование одиночного кардиомиоцита миокарда желудочка с нормальным регулярным ритмом и механической активностью в стационарном состоянии

Прежде всего мы нашли значения параметров, при которых достигается стационарный режим сокращений одиночного кардиомиоцита в широком диапазоне частот стимуляции (40 – 120 ударов в минуту), для моделирования миокарда в нормальном состоянии. В частности, основные механические характеристики стационарного состояния цикла сокращение–расслабление при 60 ударах в минуту были следующими: F_m (пик активной силы) = 6.662 (сила здесь и далее выражена в безразмерных единицах, полученных при нормировке на ее значение в пассивном состоянии при $0.95L_{max}$, где L_{max} соответствует длине препарата миокарда, при которой он развивает максимальное активное изометрическое напряжение); и t_{30} (время расслабления до 30% F_m) = 188 мс.

Нужно отметить, что все численные эксперименты в этой работе, кроме особо оговоренных случаев, проводились на длинах

виртуальных препаратов, равных $\sim 0.95L_{\max}$. Натурные эксперименты с полосками миокарда обычно проводятся на длинах, равных $0.95L_{\max}$ или меньше, чтобы избежать вклада слишком большого пассивного компонента в общее напряжение. Этот компонент возрастает экспоненциально с удлинением полоски из-за нелинейной жесткости миокарда.

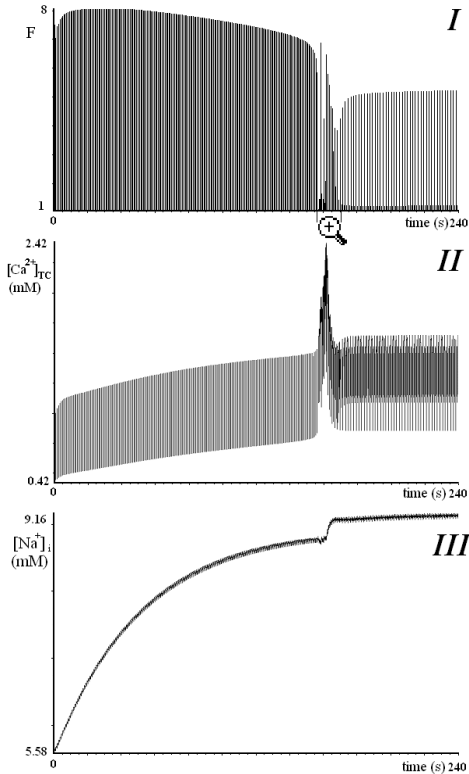


Рис 2. Сокращения одиночного виртуального кардиомиоцита с ослабленной активностью $\text{Na}^+\text{-K}^+$ насоса. $L=0.95L_{\max}$; частота стимуляции 75 уд./мин. I: пики изометрического напряжения, II: концентрации свободного Ca^{2+} в терминальных цистернах, III: концентрация внутриклеточно- Na^+ в модели для 300 последовательных электрических стимуляций

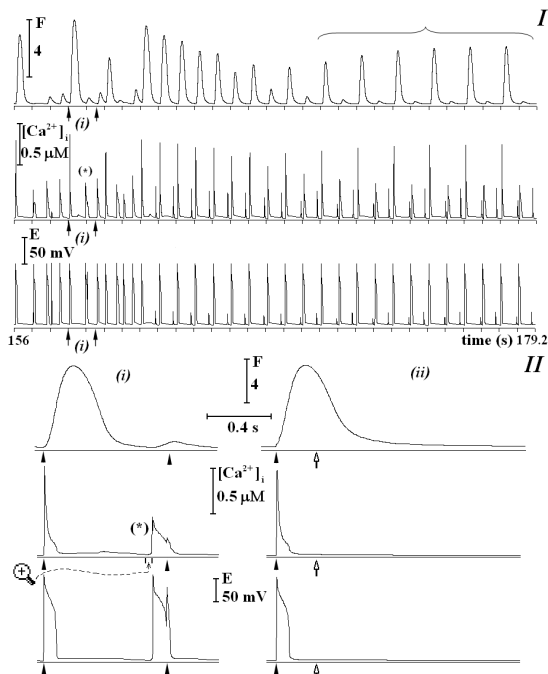


Рис. 3. Фрагмент сокращений, представленных на рис.2.

I. Сверху вниз: ход развития напряжения (F), динамика свободного цитозольного кальция (Ca^{2+}) и мембранный потенциал (E) в промежутке $156 \div 179$ сек. Вертикальные метки на оси времени обозначают регулярные стимулы (каждые 0.8 сек.). Вертикальными стрелками выделены 2 интервала: (i) и (ii). II. Развитие напряжения, кальция и мембранного потенциала в соответствующих интервалах времени (i) и (ii). Метки под осями на этих панелях указывают моменты стимуляции клетки

(б) Моделирование нарушений ритма и электромеханического разобщения в одиночном кардиомиоците желудочка с ослабленной функцией натрий-калиевого насоса

Мы ослабили активность $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ насоса по сравнению с базовыми значениями параметров, а именно: мы уменьшили сродство насоса к Na^+ , увеличив на 65% константу Михаэлиса $K_{m,Na}$ (40 mM вме-

сто 24.2 mM), чтобы понизить активность насоса, тогда как все остальные параметры модели не изменялись. В реальном миокарде эта активность может быть снижена в различных случаях (например, в результате применения сердечных гликозидов). Затем мы проводили эксперименты с этим виртуальным кардиомиоцитом при различных частотах стимуляции. Нарушений ритма не наблюдалось при частотах, меньших чем 75 ударов в минуту, и устанавливался стационарный режим. Для частного случая (60 ударов в минуту) основные механические характеристики стационарных сокращений изменились по сравнению с нормой: $F_m = 0.7126$ (т.е. 107% от нормы); и $t_{30} = 227$ мс (т.е. 120% от нормы).

Однако, при частоте 75 ударов в минуту мы наблюдали следующее (см. рис.2, на котором изображены соответствующие данные для кардиомиоцита с длиной $0.95L_{max}$). После ~200 стимулов происходит срыв нормальных сокращений, проявляющийся в спонтанно возникающих экстрасистолах и беспорядочных скачках амплитуды силы (рис. 3). Постепенно экстрасистолы исчезают, сменяясь стационарным режимом сокращений в виде альтернанса амплитуд силы и кальциевых переходов, соответствующих потенциалам действия постоянной амплитуды и продолжительности.

Нарушения ритма возникали также при частотах, выше чем 75 ударов в минуту, и для разных длин кардиомиоцита, меньших чем $0.95L_{max}$.

Анализ этой серии численных экспериментов подтвердил, что известные механизмы, широко используемые для объяснения нарушений ритма при ослабленной Na^+K^+ АТФазе проявились и в модели. Ослабленный Na^+K^+ насос постепенно приводит к увеличению $[Na^+]_i$. Это увеличение при частоте стимуляции, большей или равной 75 ударов в минуту, вызывает (посредством Na^+Ca^{2+} обменного тока – reverse mode) постепенное накопление Ca^{2+} в клетке. Это постепенно приводит к перегрузке кальцием терминальных цистерн саркоплазматического ретикулума (ТЦСР) и спонтанному высвобождению Ca^{2+} из цистерн между стимулами.

Если уровень спонтанно высвободившегося Ca^{2+} оказывается достаточно высоким, это высвобождение запускает дополнительный ПД (посредством Na^+ - Ca^{2+} обменного тока – forward mode) и, следовательно, дополнительное сокращение. Это основная схема событий, приводящих к экстрасистолам, но далее мы обнаружим некоторые дополнительные механизмы, которые нужно учесть для понимания, как этот эффект возникает в модели.

Noble и Varghese (1998) [4] моделировали некоторые частные случаи возникновения спонтанных потенциалов действия (авторитмическая активность) вследствие ингибирования Na^+ - K^+ насоса. Они использовали модель клеточных ионных токов Earm-Hilgeman-Noble [17, 18], которая является предыдущей версией модели Noble'98. В их численных экспериментах рост уровня диастолического кальция в цитозоле сыграл роль упомянутого дополнительного механизма, который вызвал спонтанное высвобождение Ca^{2+} . Однако есть очень важные различия в условиях, в которых эти результаты были получены, в нашем случае по сравнению с их работой. Прежде всего, ослабление Na^+ - K^+ насоса в этом исследовании было намного сильнее, чем в нашем случае, так что внутриклеточный натрий в численных экспериментах Noble-Varghese в конечном итоге увеличивался до 20 mM против ~9 mM, наблюдаемых в наших экспериментах. Соответственно диастолический уровень цитозольного Ca^{2+} в их экспериментах вырастал до очень высоких значений, сравнимых с амплитудами кальциевых переходов при нормальных сокращениях. Такой уровень диастолического Ca^{2+} в цитозоле был способен сам по себе вызывать значительные спонтанные высвобождения Ca^{2+} из ТЦСР, и таким образом возбуждать экстрасистолы. Между тем рост диастолического Ca^{2+} в цитозоле в нашем случае был очень умеренным (в 1,5 раза больше, чем диастолический уровень в нормальных условиях) и, следовательно, запустил бы экстрасистолы, только если в процесс вовлечены дополнительные механизмы. Так как основное различие модели Earm-Hilgeman-Noble и нашей модели – описание механической активности в последней, справедливо искать эти механизмы в механическом модуле.

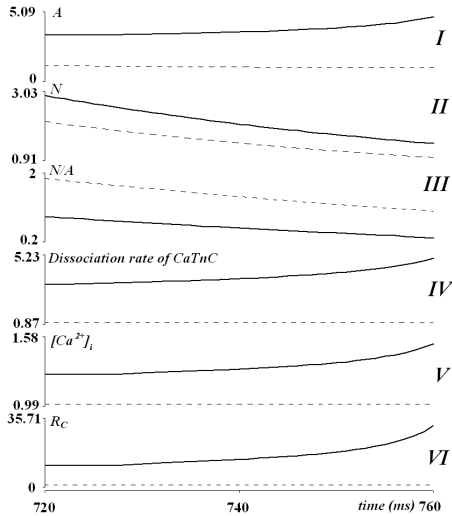


Рис. 4. Переменные модели на коротком интервале, обозначенном «увеличительным стеклом» на рис. 3. Жирные линии иллюстрируют экстрасистолическое сокращение, показанное на фрагменте (i) рис. 3 (II). Пунктирными линиями обозначен временной ход этих переменных на том же интервале стационарных сокращений нормального виртуального кардиомиоцита. Время в миллисекундах отсчитывается от начала регулярного сокращения, показанного на фрагменте (i) рис. 3 (II)

Следующий пошаговый анализ экстрасистолы, помеченной (*) на рис. 3, и предшествующего регулярного сокращения на тех же панелях рис. 3 поможет нам выявить специфическую комбинацию роста цитозольного кальция и некоторых событий, возникающих в механическом блоке виртуального кардиомиоцита, которая отвечает за экстрасистолы, показанные на рис. 2,3. рис. 4 облегчит этот анализ. Временной интервал, представленный на рис. 4, обозначен на рис. 3 (см. средний график на панели II, колонка (i)) значком «увеличительного стекла» и относится к формированию дополнительного спонтанного Ca^{2+} перехода, отмеченного (*), который произошел через ~ 745 мс после начала пре-

дыдущего (регулярного) стимула. Левая часть интервала включает окончание предыдущего цикла сокращения – расслабление (его можно увидеть на рис. 3, если посмотреть на соответствующую кривую силы на панели II (i)).

(1) В модели Noble'98 (а следовательно, и в нашей модели) есть переменная R_c , отвечающая за регуляцию связывания Ca^{2+} со специальными местами высвобождающих каналов ТЦСР. Находясь в связанном состоянии, эти места позволяют каналам открываться. Поэтому R_c влияет на долю открытых кальциевых каналов ТЦСР: чем больше R_c , тем больше доля открытых каналов (см. соответствующие формулы в разделе «Высвобождение Ca^{2+} из СР» Приложения). Особенно важно в нашем случае, что R_c чувствителен к концентрации свободного цитозольного Ca^{2+} .

(2) Рост $[Ca^{2+}]$ в СР сопровождается его ростом также и в цитозоле. Поэтому диастолический уровень цитозольного Ca^{2+} после регулярных сокращений, предшествующих наблюдаемым экстрасистолам, был существенно выше, чем в норме (см. рис. 4, панель V).

(3) Подробное исследование спонтанного высвобождения Ca^{2+} из цистерн между стимулами (иллюстрация этих деталей здесь опущена) показало, что это высвобождение происходит вслед за умеренным, но различимым дополнительным ростом свободного цитозольного кальция после завершения регулярного цикла сокращения – расслабления, прямо предшествующего экстрасистоле (на шаге (5) мы разьясим механизм этого внезапного роста).

(4) Это увеличение $[Ca^{2+}]_i$ вызывает рост R_c (см. рис. 4, панель IV) и, в свою очередь, приводит к открытию некоторого количества кальциевых каналов ТЦСР, которые уже восстановились после предыдущего регулярного высвобождения Ca^{2+} . С другой стороны, перегрузка кальцием ТЦСР вызывает существенное высвобождение Ca^{2+} , даже если относительно небольшое число каналов открылось, из-за вышеописанного увеличения $[Ca^{2+}]_i$.

(5) Остается понять, почему это увеличение $[Ca^{2+}]_i$ возникает в конце фазы расслабления после регулярного сокращения,

предшествующего экстрасистоле. Это становится ясным при рассмотрении деталей, представленных на рис. 4, который помогает обнаружить принципиальную роль, которую играет кооперативность I типа в анализируемом явлении. Как упоминалось выше, этот тип кооперативности представлен в модели с помощью выражения $\pi(N/(L_{oz} * A))$ в константе скорости распада CaTnC (см. уравнение, определяющее dA/dt и описывающее кинетику CaTnC). Поэтому на рис. 4 мы показываем временной ход переменных, входящих в $\pi(N/(L_{oz} * A))$. Видно, что концентрация CaTnC A (панель I) перестала уменьшаться в левой части панели (до 745 мс), тогда как концентрация поперечных мостиков N (панель II) продолжила уменьшаться. Следовательно, среднее число силогенерирующих поперечных мостиков рядом с каждым комплексом CaTnC, т.е. N/A (панель III) уменьшается в результате этой разницы между временным ходом числителя и знаменателя. Это уменьшение было достаточно сильным во временном интервале, показанном на рис. 4 (крайние правые значения N/A примерно в два раза меньше, чем крайние левые). Поэтому $\pi(N/(L_{oz} * A))$ значительно увеличивается (L_{oz} практически не меняется во время последней фазы изометрического расслабления). Так как $\pi(N/(L_{oz} * A))$ отвечает в модели за распад CaTnC, его увеличение усиливает этот распад (панель IV). Таким образом, возник рост числа ионов Ca^{2+} , распавшихся с TnC благодаря кооперативности I типа ($\pi(N/(L_{oz} * A))$). Этот рост увеличил дисбаланс между «поступлением» и «отдачей» свободного цитозольного кальция в пользу первого. Когда эта ситуация возникла на фоне нормального диастолического уровня кальция, она не обеспечила рост свободного Ca^{2+} в цитозоле, потому что небольшое дополнительное количество ионов Ca^{2+} , освободившихся с TnC, удалилось из цитозоля с $Na^+ - Ca^{2+}$ обменным током. Однако сейчас мы рассматриваем случай повышенной концентрации свободного диастолического Ca^{2+} в цитозоле. Поэтому $Na^+ - Ca^{2+}$ обмен в этом случае оказывается неспособным быстро удалить все ионы Ca^{2+} , распавшиеся с TnC. Таким образом, свободный цитозольный Ca^{2+} начал расти, как видно на панели V. Затем этот рост Ca^{2+} запустил

вышеописанные события ((1) – (4)), что в результате привело к наблюдаемым экстрасистолам.

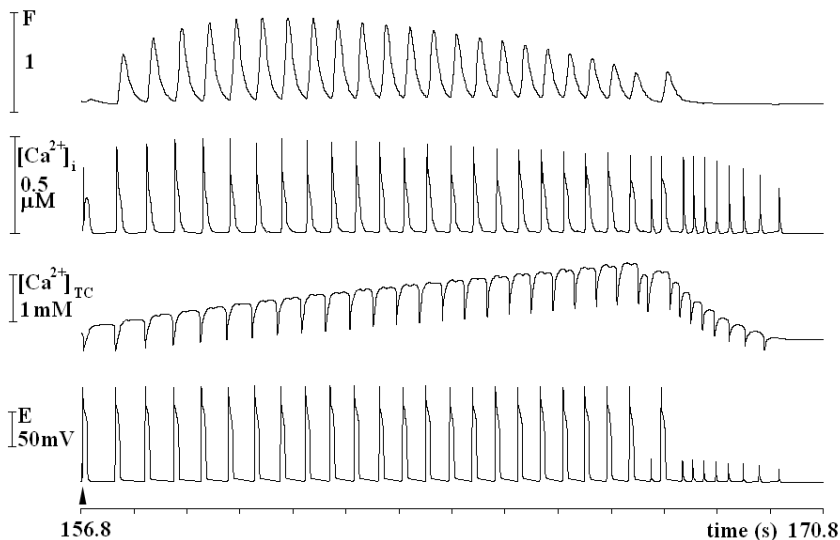


Рис. 5. Авторитмическая активность в виртуальном кардиомиоците. Значком ▲ обозначен последний регулярный стимул

Чтобы окончательно убедиться в том, что отношение N/A через кооперативность 1 типа ($\pi(N/(L_{oz}*A))$) действительно играет ключевую роль в возникновении проанализированной выше экстрасистолы, мы провели численный эксперимент, выведенный на колонку (ii) панели II на рис. 3. Этот эксперимент точно повторяет регулярный цикл сокращения – расслабления, показанный в левой колонке (i), но только до момента, когда величина $\pi(N/(L_{oz}*A))$ достигает своего минимума π_{min} во время цикла. Этот момент (~330 мс от начала сокращения) отмечен стрелкой на панелях колонки (ii). Начиная с этого момента, мы заменили величину $\pi(N/(L_{oz}*A))$ на π_{min} в уравнении, описывающем кинетику CaTnC и, следовательно, исключили дальнейшее влияние

влияние отношения N/A на процесс распада $CaTnC$. В результате после этого измененного сокращения внеочередной ПД не появляется, несмотря на то что все остальные условия оставались теми же, как в случае, показанном в колонке (i), включая кальциевую перегрузку ТЦСР.

Следовательно, установленный выше механизм демонстрирует возможное влияние механических процессов (прикрепление – открепление силогенерирующих поперечных мостиков) на электрические события (экстрасистолы).

Интересно, что проанализированные в (1) – (5) механизмы, вызвавшие нарушения ритма, показанные на рис. 2 – 4, также лежат в основе авторитмической активности, возникающей в модели, как показано на рис. 5. Этот результат был получен, когда в описанном выше численном эксперименте стимуляция останавливалась после 156.8 с (т.е. после второго регулярного ПД, показанного на рис. 3, панель I). В результате имели место 23 последующих спонтанных сокращения с частотой около 136 ударов в минуту.

(в) Моделирование нарушений ритма и электромеханического разобщения в модели неоднородного миокарда (виртуальный дуплет) с ослабленной функцией натрий-калиевого насоса.

В описанных здесь численных экспериментах мы использовали виртуальный последовательный дуплет как модель неоднородного миокарда. А именно, мы сформировали дуплет, соединив последовательно два следующих виртуальных элемента. Первый представлял собой однородный сегмент, состоящий из клеток, идентичных вышеописанному кардиомиоциту с пониженной активностью натрий-калиевого насоса. Далее мы обозначим этот элемент с патологическим поведением как П-образец или П-элемент. Насос во втором элементе (также однородном сегменте, представленном виртуальным кардиомиоцитом другого типа) находился на подпороговом уровне, т.е. следующие две особенности характеризовали этот элемент. Во-первых, константа Ми-

хаэлиса $K_{m,Na}$ его насоса была увеличена на 57% по сравнению с нормой, но элемент сам по себе не генерировал нарушения ритма при тех условиях в изоляции, при которых они возникали в П-элементе на длине $0.95L_{max}$. Во-вторых, если бы мы сделали совсем небольшое дальнейшее ослабление активности Na^+-K^+ насоса во втором элементе (~5%), это бы привело к развитию аритмии в этом элементе до 360 с. Важно упомянуть, что все остальные значения параметров в обоих виртуальных кардиомиоцитах были равны между собой. Второй элемент мы далее будем называть ПП-элемент (подпороговый элемент) или ПП-образец. Для моделирования в дуплете проведения волны возбуждения в миокардиальной ткани мы использовали задержки стимуляции элементов. Различные последовательности стимуляции элементов и значения задержки имитируют направление распространения возбуждения и его скорость.

Данные численных экспериментов с виртуальным дуплетом показаны на рис. 6. Эксперименты проводились для частоты 75 ударов в минуту и на длине дуплета 90% от его L_{max} , чтобы избежать перерастяжения задержанного элемента (больше его L_{max}) в последовательном дуплете во время сокращения. Каждый элемент дуплета в наших экспериментах начинал сокращаться также с начальной длины 90% от своего L_{max} . Все кривые демонстрируют временной ход силы элемента/дуплета с 0 по 360 с. Силы показаны как огибающие амплитуд напряжения всех сокращений на протяжении этого временного интервала. На панели I показаны огибающие напряжения П-элемента (кривая (1)) и ПП-элемента (кривая (2)), когда они сокращались в изоляции при длине $0.9L_{max}$ с той же частотой стимуляции (75 ударов в минуту). В середине кривой (1) видны осцилляции, соответствующие альтернирующим амплитудам напряжения в первом элементе. Панели II, III, IV представляют огибающие напряжения для дуплета в целом и, следовательно, для обоих элементов дуплета (они равны в случае последовательного дуплета). На панели II показан результат взаимодействия элементов дуплета при их одновременной стимуляции, на панели III – когда каждый регуляр-

ный стимул ПП-элемента задерживался на 30 мс относительно П-элемента, и на панели IV, наоборот, – когда стимуляция П-элемента регулярно задерживалась на 30 мс относительно ПП-элемента. Пронумерованные горизонтальные прямоугольные скобки под осями времени на каждой панели рисунка отмечают интервалы времени, где экстрасистолические потенциалы действия появляются в каждом элементе дуплета (в П-элементе скобка 1, в ПП-элементе скобка 2). Участки кривых, находящиеся над скобками демонстрируют возмущения силы дуплета, соответствующие экстрасистолическим ПД в том или другом элементе.

Как показано на панели I, экстрасистолические сокращения в изоляции возникают только в П-элементе (140 – 147 с). Временной ход силы значительно изменился, когда элементы взаимодействовали в дуплете, в зависимости от трех вышеназванных последовательностей стимуляции. Даже в случае одновременной стимуляции обоих элементов (панель II) возникают 2 временных интервала экстрасистол. Первый интервал по-прежнему инициировался внеочередными ПД в П-элементе (более того, длительность этого интервала в П-элементе заметно возростала по сравнению с панелью I, продолжаясь со 140 по 155 с). Главная новизна в этом случае – это развитие спонтанных ПД в ПП-элементе, в котором они не возникали в изоляции. Теперь они появляются после ~160 с и длятся до ~180 с, вызывая второй экстрасистолический интервал в дуплете.

При обеих задержках стимуляции (панели III и IV на рис. 6) экстрасистолические ПД также возникают в ПП-элементе. В частности, задержка стимуляции ПП-элемента (т.е. с более активным Na^+ - K^+ насосом) привела к следующей картине (панель III): время фазы экстрасистол в этом элементе (~160 – ~180 с) остается почти тем же, как и в случае одновременной стимуляции клетки (панель II); тогда как соответствующая фаза в П-элементе (т.е. с менее активным Na^+ - K^+ насосом) началась раньше (~112 с) и длилась меньше (10 с против 15 с), чем на панели II этого рисунка.

Наконец, когда элемент с более активным Na^+ - K^+ насосом (ПП-элемент) стимулировался в дуплете раньше, чем другой (па-

нель IV), фазы экстрасистол в обоих элементах сблизились, в отличие от предыдущего случая. Более того, здесь они начались почти одновременно, так что соответствующая фаза в П-элементе длилась с ~ 171 по ~ 181 с, тогда как в ПП-элементе с ~ 172 по ~ 188 с. Примечательно, что в обоих случаях задержки стимуляции не было фазы альтернации после экстрасистол (панели III и IV).

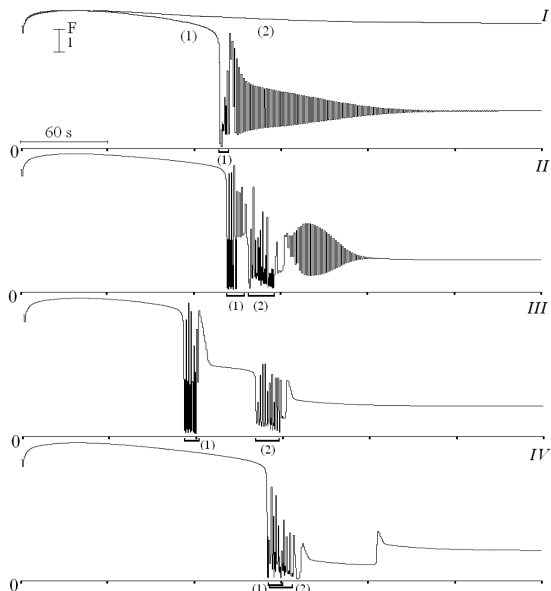


Рис. 6. Напряжения, развиваемые двумя виртуальными миокардиальными элементами. I: в изоляции; II: в последовательном дуплете при одновременной стимуляции элементов; III, IV: с двумя противоположными временными задержками (± 30 мс)

В целом вышеприведенные данные численных экспериментов наводят на мысль, что механическое взаимодействие само по себе, независимо от направления электрического возбуждения, может быть причиной расширения эктопического очага в сердце. Более того, данные, представленные на панели IV рис. 6, показы-

вают, что эта эктопическая область может расширяться даже в направлении, противоположном направлению распространению волны возбуждения.

Детальный анализ модели показал, что изменения длины ПП-элемента во время сокращений в дуплетах в конце концов приводят к экстрасистолам в нем. Это заставило нас провести дополнительные эксперименты с этим элементом в изоляции при разных механических условиях сокращения.

(г) Ответ ПП-кардиомиоцита на изменения механических условий сокращения в изоляции

ПП-образец является однородным. Следовательно, интерпретируя его сокращения в изоляции, мы можем относить результаты и к элементу в целом, и к любому его кардиомиоциту. Все численные эксперименты с ПП-элементом в изоляции проводились на той же частоте стимуляции, 75 ударов в минуту, и на том же интервале (от 0 до 360 с), что и вышеописанные эксперименты на дуплетах. Длина $0.9L_{\max}$ использовалась как исходное положение в численных экспериментах с ПП-элементом, так как она была начальной для дуплета.

На Рис. 7 показаны серии изометрических сокращений ПП-элемента для различных начальных длин, а именно: $0.9L_{\max}$, $0.88L_{\max}$, $0.85L_{\max}$, $0.82L_{\max}$ сверху вниз (отметим, что, хотя длина элемента не менялась во время изометрического сокращения и была все время равна его начальной длине, саркомеры элемента значительно укорачивались во время каждого сокращения (благодаря последовательному упругому элементу SE, см. рис. 1), и поэтому их длины дополнительно уменьшались по сравнению с начальными). Все панели рисунка представляют собой огибающие амплитуд силы всех сокращений. Горизонтальные скобки по осями времени отмечают интервалы, в которых возникают экстрасистолические ПД. Кривая, изображенная на панели I рисунка совпадает с кривой (2) на рис. 6, так как она представляет поведение ПП-элемента для длины $0.9L_{\max}$, при которой в элементе нарушения ритма не наблюдались. Экстрасистолы появляются

в элементе, когда его начальная длина была уменьшена до $0.88L_{\max}$. В этом случае временной интервал, в котором они проявлялись, длился с 268 по 280 с. Чем меньшая начальная длина выбиралась, тем раньше этот интервал имел место: со 190 по 205 с для $0.85L_{\max}$ и со 151 по 169 с для $0.82L_{\max}$.

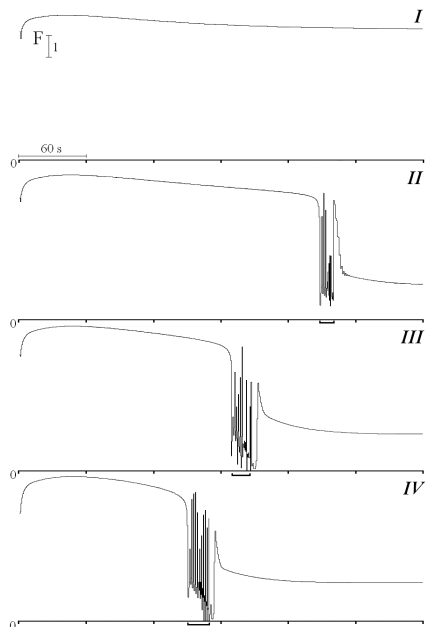


Рис. 7. Напряжения, развиваемые ПП-элементом, сокращающимся изотонически в изоляции при разных начальных длинах:

I: $0.91L_{\max}$;

II: $0.88L_{\max}$;

III: $0.85L_{\max}$;

IV: $0.82L_{\max}$

Затем мы воспроизвели 5 серий сокращений ПП-элемента в изотоническом режиме, где каждая серия была при постоянной постнагрузке из диапазона от $0.5F_m$ до $0.9F_m$. Начальные длины во всех сериях были равны $0.9L_{\max}$, и частота была той же – 75

ударов в минуту. F_m здесь обозначает амплитуду первого изометрического напряжения ПП-элемента, представленного на том же интервале с теми же начальными условиями (другими словами, F_m совпадает с ординатой крайней левой точки кривой, изображенной на панели I Рис. 7). Заметим, что для любой мышцы чем меньше постнагрузка, тем короче длина мышцы/саркомера во время сокращений. В нашей серии изотонических сокращений мы не получили нарушений ритма при $0.9F_m$, $0.8F_m$ и $0.7F_m$. Однако экстрасистолы возникли при $0.6F_m$ и $0.5F_m$, и чем меньше была постнагрузка, тем раньше был интервал экстрасистол: со 198 по 213 с для $0.6F_m$, со 170 по 187 с для $0.5F_m$.

Заключение. В рамках математической модели электромеханической функции сердечной мышцы, описывающей широкий класс электрических и механических явлений, мы наблюдали аритмогенные эффекты кальциевой перегрузки, вызванной ослаблением активности Na^+K^+ АТФазы.

Заметим, что при хронической сердечной недостаточности старейшим средством ее лечения было использование сердечных гликозидов, механизм действия этих веществ хорошо известен. В терапевтических дозах эти вещества снижают активность Na^+K^+ АТФазы, что приводит к накоплению ионов Na^+ в цитозоле, уменьшению натриевого градиента и, как следствие, накоплению ионов кальция в СР. Это накопление, в свою очередь, увеличивает количество кальция, высвобождаемого при возбуждении кардиомиоцитов, а значит, до некоторой степени и силу сокращений сердечной мышцы. При передозировке, однако, гликозиды вызывают нарушения ритма сердца, вызывая задержанную постдеполяризацию и экстрасистолы. При хронической сердечной недостаточности обнаружено, что в сарколемме кардиомиоцитов экспрессируется фетальная изоформа Na^+K^+ АТФазы, работающая более медленно и обладающая намного большей чувствительностью к гликозидам [19]. Кроме того, обнаружено, что снижение активности этого фермента наблюдается при гипокалиемии [19]. Сказанное позволяет считать, что исследование электромеханиче-

ской функции сердечной мышцы в условиях сниженной активности $\text{Na}^+\text{-K}^+$ насоса представляет значительный интерес.

Теоретическое исследование аритмогенеза при перегрузках кардиомиоцитов кальцием проводилось рядом авторов при помощи математических моделей [4–7,20] и, в частности, для случая ослабленной функции $\text{Na}^+\text{-K}^+$ АТФазы [4]. Однако в данном исследовании принципиально новым является выделение механических условий, как важного фактора, способного индуцировать нарушения ритма при перегрузках кардиомиоцитов кальцием. Мы показали, что к таким условиям относятся (1) процессы прикрепления/открепления поперечных мостиков во время финальной фазы расслабления и их влияние на распад CaTnC через механизм кооперативности 1 типа; (2) длина кардиомиоцита во время цикла сокращения – расслабления; (3) величина постнагрузки; (4) механическое взаимодействие кардиомиоцитов, различающихся степенью ингибирования $\text{Na}^+\text{-K}^+$ насоса и/или последовательностью их активации.

В частности, модель предсказывает, что механическое взаимодействие кардиомиоцитов при их перегрузке кальцием может способствовать разрастанию эктопического очага в стенке желудочка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kihara Y. and Morgan J.P. Intracellular calcium and ventricular fibrillation. Studies in the aequorin-loaded isovolumic ferret heart // *Circ Res*. 1991. — Vol. 68. — № 5. — P. 1378–1389.
2. Lakatta E.G. and Guarnieri T. Spontaneous myocardial calcium oscillations: are they linked to ventricular fibrillation? // *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1993. — Vol. 4. — № 4. — P. 473–489.
3. Thandroyen F.T., Morris A.C., Hagler H.K., Ziman B., Pai L., Willerson J.T. and Buja L.M. Intracellular calcium transients and arrhythmia in isolated heart cells // *Circ Res*, 1991. — Vol. 69. — № 3. — P. 810–819.
4. Noble D. and Varghese A. Modelling of sodium-overload arrhythmias and their suppression // *Can J Cardiol*, 1998. — Vol. 14. — № 1. — P. 97–100.

5. Luo C.H. and Rudy Y. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. II. Afterdepolarizations, triggered activity, and potentiation // *Circ Res*, 1994. — Vol. 74. — № 6. — P. 1097–1113.
6. Noble D. Modeling the heart - from genes to cells to the whole organ // *Science*, 2002. — Vol. 295. — № 5560. — P. 1678–1682.
7. Noble D. Modelling the heart: insights, failures and progress // *Bioessays*, 2002. — Vol. 24. — № 12. — P. 1155–1163.
8. Solovyova O., Vikulova N., Katsnelson L.B., Markhasin V.S., Noble P.J., Garny A.F., Kohl P. and Noble D. Mechanical interaction of heterogeneous cardiac muscle segments in silico: effects on Ca²⁺ handling and action potential // *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 2003. — Vol. 13. — № 12. — P. 3757–3782.
9. Markhasin V.S., Solovyova O., Katsnelson L.B., Protsenko Y., Kohl P. and Noble D. Mechano-electric interactions in heterogeneous myocardium: development of fundamental experimental and theoretical models // *Prog Biophys Mol Biol*, 2003. — Vol. 82. — № 1–3. — P. 207–220.
10. Katsnelson L.B., Nikitina L.V., Chemla D., Solovyova O., Coirault C., Lecarpentier Y. and Markhasin V.S. Influence of viscosity on myocardium mechanical activity: a mathematical model // *J Theor Biol*, 2004. — Vol. 230. — № 3. — P. 385–405.
11. Gordon A.M., Regnier M. and Homsher E. Skeletal and cardiac muscle contractile activation: tropomyosin "rocks and rolls" // *News Physiol Sci*, 2001. — Vol. 16. — P. 49–55.
12. Katsnelson L.B. and Markhasin V.S. Mathematical modeling of relations between the kinetics of free intracellular calcium and mechanical function of myocardium // *J Mol Cell Cardiol*, 1996. — Vol. 28. — № 3. — P. 475–486.
13. Murray J.M. and Weber A. Cooperativity of the calcium switch of regulated rabbit actomyosin system // *Mol Cell Biochem*, 1981. — Vol. 35. — № 1. — P. 11–15.
14. Izakov V., Katsnelson L.B., Blyakhman F.A., Markhasin V.S. and Shklyar T.F. Cooperative effects due to calcium binding by troponin and their consequences for contraction and relaxation of cardiac muscle under various conditions of mechanical loading // *Circ Res*, 1991. — Vol. 69. — № 5. — P. 1171–1184.
15. Solovyova O., Katsnelson L., Guriev S., Nikitina L., Protsenko Y., Routkevitch S. and Markhasin V. Mechanical inhomogeneity of myocardium studied in parallel and serial cardiac muscle duplexes: experiments and

- models // Chaos Solitons Fractals. 2002. Vol. 13, № 8. P. 1685-1711.
16. Solovyova O., Katsnelson L.B., Konovalov P., Lookin O., Moskvina A.S., Protsenko Y.L., Vikulova N., Kohl P. and Markhasin V.S. Activation sequence as a key factor in spatio-temporal optimization of myocardial function // Phil Trans R Soc Lond A, 2006. (submitted).
 17. Hilgemann, D.W. and Noble D. Excitation-contraction coupling and extracellular calcium transients in rabbit atrium: reconstruction of basic cellular mechanisms // Proc R Soc Lond B Biol Sci, 1987. — Vol. 230. — № 1259. — P. 163–205.
 18. Earm, Y.E. and Noble D. A model of the single atrial cell: relation between calcium current and calcium release // Proc R Soc Lond B Biol Sci, 1990. — Vol. 240. — № 1297. — P. 83–96.
 19. Charlemagne D., Orłowski J., Oliviero P., Rannou F., Sainte Beuve C., Swynghedauw B. and Lane L.K. Alteration of Na,K-ATPase subunit mRNA and protein levels in hypertrophied rat heart // J Biol Chem, 1994. — Vol. 269. — № 2. — P. 1541–1547.
 20. DiFrancesco, D. and Noble D. A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 1985. — Vol. 307. — № 1133. — P. 353–98.

MATHEMATICAL MODELING OF SOME ELECTROMECHANICAL FUNCTION DISTURBANCES OF VENTRICLE CARDIOMYOCYTES

Katsnelson L. B., Sulman T. B., Solovyova O. E., Markhasin V. S.

(Russia, Ekaterinburg)

Calcium overload of cardiomyocytes may result in their spontaneous electrical activity, not rarely leading to extra-contractions — extrasystoles. One of the prevalent causes of calcium overload is attenuation of the sodium-potassium pump activity. We studied this phenomenon by means of mathematical modeling, particularly being focused on the contribution of the mechanical factors to the arrhythmia arising and development.