

## **ЧИСЛЕННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СИНХРОНИЗАЦИИ СИСТЕМЫ ГЛОБАЛЬНО СВЯЗАННЫХ ОСЦИЛЛЯТОРОВ СИНОАТРИАЛЬНОГО УЗЛА.**

**Мазуров М. Е., Калюжный И. М.**

**(Россия, Москва)**

*Синхронизация в системе глобально связанных осцилляторов является одним из значимых инструментов самоорганизации. Разработан вычислительный комплекс, позволяющий реализовать широкий круг разнообразных вычислений. Расчеты могут производиться в областях любой размерности. Область может быть задана произвольно по ее контуру. Возможно решение задачи Коши, краевой задачи. Результаты численного эксперимента позволили в наглядной форме подтвердить основные положения о ритмогенезе в синоатриальном узле сердца.*

Синхронизация в системе глобально связанных осцилляторов является одним из наиболее значимых инструментов самоорганизации.

Аналитическое исследование этой задачи вызывает значительные трудности даже для двух связанных релаксационных осцилляторов. Система многих связанных осцилляторов это математическая модель активной среды или возбудимой ткани. Для приложений наиболее важен случай, когда осцилляторы представляют релаксационные автоколебательные или потенциально-автоколебательные системы (триггеры). Область приложений таких систем велика; в биологии, например, это совокупность пейсмееров синоатриального узла или волокон предсердий атриовентрикулярного узла желудочка; в физике, например, в ферромагнетиках и сегнетоэлектриках это системы доменов.

Математически систему связанных осцилляторов в предположении линейности связи можно описать уравнениями

$$L_i(x_1, \dots, x_n) + \sum_{j=1; j \neq i}^n \alpha_{ij}(x_j - x_i) = 0; \quad (i = 1, \dots, n), \quad (1)$$

где  $x_i$  ( $i = 1, \dots, n$ ) – переменные системы  $L_i$  ( $i = 1, \dots, n$ );  $\alpha_{ij}$  ( $i = 1, \dots, n$ ) – коэффициенты связи;  $n$  - общее число элементов.

Для математической модели, заданной системой нелинейных дифференциальных уравнений согласно (1) имеем

$$\frac{dx_i}{dt} = f_i(x_1, \dots, x_n) + \sum_{j=1; j \neq i}^n \alpha_{ij}(x_j - x_i); \quad (i = 1, \dots, n). \quad (2)$$

Система (1), (2) может быть одномерной, двумерной и трехмерной. Для возбудимых тканей и в ряде приложений в биологии, физике существенна связь с ближайшими соседями. Выделим ближайших соседей в уравнении (1), введем обозначение для суммарной связи в виде  $\sum_i$ , тогда

$$\sum_{j=1; j \neq i}^n \alpha_{ij}(x_j - x_i) = \alpha_{i,i-1}(x_{i-1} - x_i) + \alpha_{i,i+1}(x_{i+1} - x_i) = \sum_i.$$

В качестве математических моделей точечных элементов использовались модифицированная аксиоматическая модель Винера-Розенблюта, описанная в работах [1,2], уравнения Бонхоффера Ван дер Поля - Фитцхьюга, уравнения Нобла и уравнения Ходжкина-Хаксли в осцилляторном режиме.

В одномерном случае для осцилляторов, расположенных на прямой, согласно (1), (2) использовался алгоритм

$$u_{i,e+1} = R(\mathbf{F}_1, \dots, \mathbf{F}_r, \dots, \mathbf{F}_n),$$

где  $R$  - оператор Рунге-Кутты четвертого порядка;  $N = qn$  - общее число дифференциальных уравнений;  $q$  - число дифференциальных уравнений для точечного элемента возбудимой ткани;  $l$  - момент времени ( $l = 1, \dots, S$ );  $\mathbf{F}_r$  -  $r$ -ый блок из  $m$  правых час-

тей дифференциальных уравнений, описывающий точечный элемент возбудимой ткани. Предполагаем, что точечные осцилляторы связаны только по одной из переменных, что, как правило, наблюдается на практике. Тогда блок правых частей  $\mathbf{F}_r$  имеет вид

$$\mathbf{F}_r = (f_{r1} + \sum_r f_{r2}, \dots, f_{rm}).$$

Значение  $\sum_r$  в одномерном случае равно

$$\sum_r = \alpha_{r,r-1}(u_{r-1,e} - u_{r,e}) + \alpha_{r,r+1}(u_{r+1,e} - u_{r,e}).$$

В двумерном случае для осцилляторов, расположенных на плоскости, в случае четырехточечной схемы использовался алгоритм

$$u_{i,j,e+1} = R(\mathbf{F}_{11}, \dots, \mathbf{F}_{ij}, \dots, \mathbf{F}_{nm}), \quad (3)$$

где  $n$  и  $m$  - число элементов по горизонтали и вертикали.

В формуле (3)  $\mathbf{F}_{ij}$  по-прежнему блоки правых частей дифференциальных уравнений точечных элементов возбудимой ткани. Считаем так же, что точечные осцилляторы связаны только по одной из переменных. Тогда

$$F_{ij} = (f_{ij}^{(1)} + \sum_{ij} f_{ij}^{(2)} + \dots + f_{ij}^{(m)}).$$

Значение  $\sum_{ij}$  для четырехточечной схемы

$$\begin{aligned} \sum_{ij} = & \alpha_{(i,j)(i,j-1)}(u_{i,j-1,e} - u_{i,j,e}) + \alpha_{(i,j)(i,j+1)}(u_{i,j+1,e} - u_{i,j,e}) + \\ & + \alpha_{(i,j)(i-1,j)}(u_{i-1,j,e} - u_{i,j,e}) + \alpha_{(i,j)(i+1,j)}(u_{i+1,j,e} - u_{i,j,e}). \end{aligned}$$

С помощью функций  $F_r$  ( $r = 1, \dots, n$ );  $F_{ij}$  ( $i = 1, \dots, n$ ,  $j = 1, \dots, m$ ) формируется вектор, используемый в вычислительной среде MATLAB7 для численного решения систем дифференциальных уравнений. Еще одной частью этого вектора является

набор начальных условий для каждого дифференциального уравнения.

Исследование взаимодействия многих осцилляторов возбудимой ткани было выполнено также с помощью модифицированной аксиоматической модели активной среды, базовый вариант которой был предложен Винером и Розенблютом.

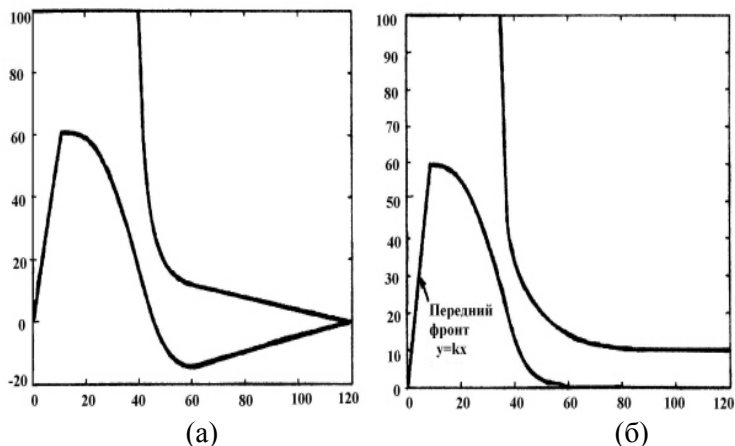


Рис. 1. Форма потенциала и динамического порога синоатриального узла

Предлагаемый алгоритм позволяет получить более детализированные сведения о поведении автоволновых систем с учетом формы используемых переменных и взаимодействия отдельных элементов возбудимой ткани. По свойствам эта модель близка к свойствам модели, описываемой системами дифференциальных уравнений.

При расчетах с помощью аксиоматической (автоматной) модели используют две матрицы данных: 1) матрица состояний элементов возбудимой ткани по времени; 2) матрица состояний переменных, описывающих точечные элементы. Используются также массивы данных или векторы состояний переменных после возбуждения элемента, а также чувствительности к внешнему воздействию после возбуждения. В одномерном случае матрица

состояний  $T_{il} = T(i \cdot \Delta x, l \cdot \Delta t)$ , в двумерном  $T_{ijl} = T(i \cdot \Delta x, y \cdot \Delta y, l \cdot \Delta t)$ , где  $\Delta x, \Delta y$  - шаг решетки;  $\Delta t$  - шаг по времени. Изменения переменных и порога после возбуждения задаются в виде векторов  $u(i \cdot \Delta t)$  и  $h(i \cdot \Delta t)$ . Для синоатриального узла вид этих функций показан на рис. 1 а, б. На рис. 1 б показано изменение функций  $u(t)$  и  $h(t)$  в потенциально-автоколебательном (триггерном) режиме, на рис.1 а - в осцилляторном режиме.

Алгоритм расчетов для одномерного случая следующий:

$$V_{i,l+1} = u(T_{il}), \quad H_{i,l+1} = h(T_{il})$$

$$T_{il} = 1, \quad \text{если } V_{il} + \sum_{il} \geq h(T_{il})$$

$$T_{i,l+1} = T_{il} + 1, \quad \text{если } V_{il} + \sum_{il} < h(T_{il}) \vee T_{il} \leq N \vee T_{il} \neq 0$$

$$T_{i,l+1} = 0, \quad \text{если } V_{il} + \sum_{il} < h(T_{il}) \vee T_{il} > N.$$

В двумерном случае алгоритм имеет аналогичную форму.

$$V_{i,j,l+1} = u(T_{ijl})$$

$$H_{i,j,l+1} = h(T_{ijl})$$

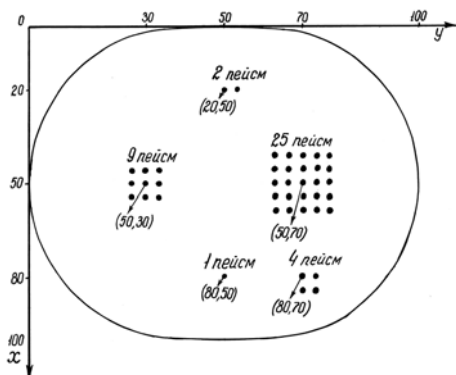
$$T_{ijl} = 1, \quad \text{если } V_{ijl} + \sum_{ijl} \geq h(T_{ijl})$$

$$T_{i,j,l+1} = T_{ijl} + 1 \quad \text{если } V_{ijl} + \sum_{ijl} < h(T_{ijl}) \vee T_{ijl} \leq N \vee T_{ijl} \neq 0$$

$$T_{i,j,l+1} = 0 \quad \text{если } V_{ijl} + \sum_{ijl} < h(T_{ijl}) \vee T_{ijl} > N.$$

С помощью разработанного программного комплекса исследован ритмогенез в синоатриальном узле в различных режимах. Далее был исследован ритмогенез в синоатриальном узле с учетом взаимного влияния всех глобально связанных осциллято-

ров узла. Согласно теории Винера-Розенблюта, акад. И.М. Гельфанда общий ритм определяется пейскемером с наивысшим ритмом. Физиологи, биофизики считают, что единый ритм определяется при участии всех пейскемеров узла на промежуточном уровне. Для проверки имеющихся гипотез был выполнен вычислительный эксперимент, идея которого схематически иллюстрируется рис. 2.

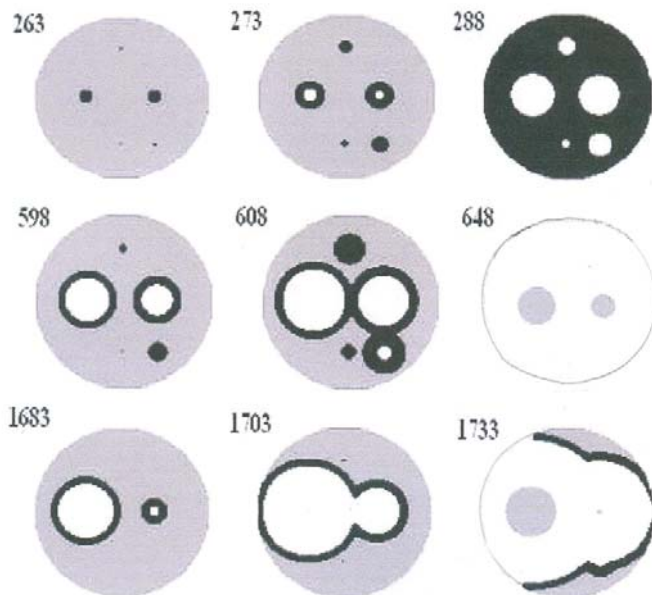


**Рис. 2.** Местоположение и частоты пейскемеров, участвующих в эксперименте

Рассматривается взаимодействие 10 тысяч пейскемеров, такое количество пейскемеров характерно для синоатриального узла кролика. Система описывается 20 тыс. нелинейных дифференциальных уравнений Бонхоффера Ван дер Поля - Фитцхьюга (3). Пейскемеры узла имеют ритм около 1 уд/мин. Имеется также 5 групп более высокочастотных пейскемеров: 1) пул из 9 пейскемеров с частотой 1,4 уд/мин; 2) пул из 25 пейскемеров с частотой 1,35 уд/мин.; 3) пул из 4 пейскемеров с частотой 1,4 уд/мин; 4) два пейскемера с частотой 1,4 уд/мин; 5) один пейскемер с частотой 1,5 уд/мин, превышающей частоты всех пейскемеров. Проведенные эксперименты иллюстрируются рис. 3.

Разработанная программа позволяет реализовать широкий круг разнообразных вычислений. Расчеты могут производиться в областях любой размерности. В двумерном случае формы облас-

тей могут быть стандартными: прямоугольник, круг, эллипс; область может быть задана произвольно по ее контуру. Возможно решение задачи Коши, краевой задачи при различных граничных условиях. Возможно задание области из неоднородных частей. Математическое обеспечение реализовано в среде MATLAB-7.



**Рис. 3.** Динамика развития возбуждения в синоатриальном узле

Для решения большого числа дифференциальных уравнений порядка 10000 и более в режиме анимации полу-on line разработан специальный алгоритм счета, позволяющий разгрузить оперативную память. Реализован режим численного оптического картирования возбуждения элементов синоатриального узла. Результаты численного эксперимента позволили в наглядной форме подтвердить основные положения о ритмогенезе в синоатриальном узле сердца: 1) ритмогенез осуществляется пулом с наивысшим ритмом; 2) одна самая быстрая клетка не может возбудить весь узел; 3) единый ритм устанавливается на промежуточном

уровне, близком к уровню наиболее высокочастотных клеток; 4) небольшое число высокочастотных клеток могут создать лишь небольшой очаг возбуждения (активный пузырек), размеры которого возрастают по мере роста числа клеток в пуле; 5) показана эффективность возбуждения синоатриального узла от его периферии.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мазуров М.Е. Решение диофантовых неравенств в задачах о синхронизации релаксационных колебаний //ЖВМ и МФ АН СССР. 1991. Т.31, № 11. С. 1619-1636.
2. Мазуров М.Е. Ритмогенез в синоатриальном узле сердца // Биофизика. 2006. Том 51, Вып. 6. С. 1092-1099.

### NUMERICAL MODELLING OF SYNCHRONIZATION OF SYSTEM GLOBALLY CONNECTED PACEMAKERS SINOATRIAL UNIT.

**Mazurov M. E., Kaljuzhnyj I. M.**

**(Russia, Moscow)**

*Synchronization in system globally connected pacemakers is one of significant tools of self-organizing. The computer complex is developed, allowing to realize the broad audience of various calculations. Calculations can be made in areas of any dimension. The area can be set any way on its contour. The decision of problem Koshi, a regional problem is possible. Results of numerical experiment have allowed to confirm in the evident form substantive provisions about ritmogenez in sinoatrial unit of heart.*