

КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ И ДЕТАЛЬНЫЕ МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СЕРДЦА

Алиев Р. Р.

(Россия, Пущино)

Приведены три примера моделей электрической активности сердца. Первый пример иллюстрирует использование простой модели для исследования распространение затухающих волн возбуждения на границе зоны уязвимости. Второй пример - использование детальной модели для исследования электрической активности водителей ритма синусового узла кролика. Третий пример – трёхмерное моделирование трансмурального распространения возбуждения в желудочках сердца.

Введение.

Для моделирования электрической активности сердца используют как относительно простые концептуальные модели, например, аксиоматическую модель Винера и Розенблюта [1], модель ФитцХью-Нагумо [2] и её модификации, так и более сложные модели, в основу которых положено детальное описание трансмембранных токов, предложенное Ходжкиным и Хаксли [3]. Концептуальные модели удобны для описания качественных аспектов динамики в нелинейных возбудимых и колебательных системах. В таблице 1 представлены основные характеристики распространяющихся волн возбуждения, обнаруженные экспериментально в сердце, в модели ФитцХью-Нагумо (ФХН), в химической реакции Белоусова-Жаботинского и для внутриклеточных кальциевых волн. Здесь T_{front} – длительность фронта волны. В сердце эта величина определяется временем активации/инактивации натриевых каналов; v_{pulse} – скорость распространения одиночной плоской

волны; T_{vortex} , λ_{vortex} , V_{vortex} – временной, пространственный периоды и скорость распространения импульса в спиральных волнах; d_{core} – размер ядра спиральной волны; D – эффективный коэффициент диффузии. Из-за сильной анизотропии в сердце для некоторых параметров указаны два значения: вдоль и поперек волокон. В таблице представлены параметры, которые, во-первых, измеримы экспериментально, во-вторых, остаются постоянными при фиксированных условиях (например, период фокального источника в сердце и в реакции Б-Ж сильно зависит от местоположения и типа источника и потому не использован). Стоит отметить, что схожие характеристики отличаются по величине на несколько порядков в различных средах. Однако, если вместо размерных параметров сравнивать безразмерные характеристики сред [4]: $p_1 = T_{\text{vortex}}/T_{\text{front}}$; $p_2 = \lambda_{\text{vortex}}/d_{\text{core}}$; $p_3 = v_{\text{pulse}}/v_{\text{vortex}}$; $p_4 = (v_{\text{vortex}} \lambda_{\text{vortex}})/D$, то легко заметить, что все различия в пределах одного порядка, что и позволяет отнести все эти среды к одному классу – классу автоволновых сред. Интересно, что в пространстве параметров p_1 - p_4 точка, соответствующая модели ФХН, столь же удалена от точки сердца, как и реакция Б-Ж, т.е. в качестве модели сердца реакция Б-Ж ничуть не хуже модели ФХН. Дальнейшее обсуждение физического смысла безразмерных параметров можно найти в работе [4].

Таблица 1. Основные характеристики автоволновых сред.

	Сердце	Модель ФХН	Реакция Белоусова-Жаботинского	Внутриклеточные Са волны
T_{front}	0.002 s	0.1 t.u.	20 s	0.2 s
T_{vortex}	0.13 s	13 t.u.	240 s	10 s
λ_{vortex}	7/3 cm	20 s.u.	0.5 cm	$2.1 \cdot 10^{-4}$ cm
d_{core}	2 cm	5 s.u.	0.12 cm	$5 \cdot 10^{-5}$ cm
V_{pulse}	63/22 cm/s	2 s.u./t.u.	$3 \cdot 10^{-3}$ cm/s	$2.5 \cdot 10^{-3}$ cm/s
V_{vortex}	53/23 cm/s	1.5 s.u./t.u.	$2 \cdot 10^{-3}$ cm/s	$2.1 \cdot 10^{-3}$ cm/s
D	$1 \text{ cm}^2/\text{s}$	$1 \text{ s.u.}^2/\text{t.u.}$	$2 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$	$2.3 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$

Таблица 2. Безразмерные характеристики автоволновых сред.

	Сердце	Модель ФХН	Реакция Белоусова-Жаботинского	Внутриклеточные Са волны
P ₁	65	130	12	50
P ₂	2.5	4	4	4.2
P ₃	1.2	1.3	1.5	1.2
P ₄	190	30	50	19

Распространение затухающих волн возбуждения.

В качестве иллюстрации универсальности автоволновых явлений в разных средах можно упомянуть исследование распространения затухающих импульсов. В кардиологии десятки лет известна проблема уязвимости: в ответ на точечную электрическую стимуляцию распространяющегося импульса возможно появление необычных ответов, которые приводят к хаотическим сокращениям сердца, фибрилляции. При стимуляции были обнаружены необычные режимы, когда в ответ на одиночную стимуляцию возникала последовательность нескольких откликов [5]. Оказалось, что причиной подобной динамики являются затухающие волны, которые при определённых условиях преобразуются в стационарно распространяющиеся импульсы. Теоретическое исследование этих эффектов в реакции Б-Ж [5] послужило стимулом постановки прямых экспериментов на сердце, где исследование явления уязвимости представляет не только чисто научную, но и практическую медицинскую ценность. Недавно эксперименты были поставлены с использованием потенциал-чувствительных красителей, вживляемых в мембрану кардиомиоцитов.

Эксперименты подтвердили существование затухающих волн в сердце (рис. 1) [6], а их динамика оказалась весьма схожей с динамикой волн в реакции Б-Ж (рис. 2), несмотря на существенно разные пространственно-временные масштабы явлений.

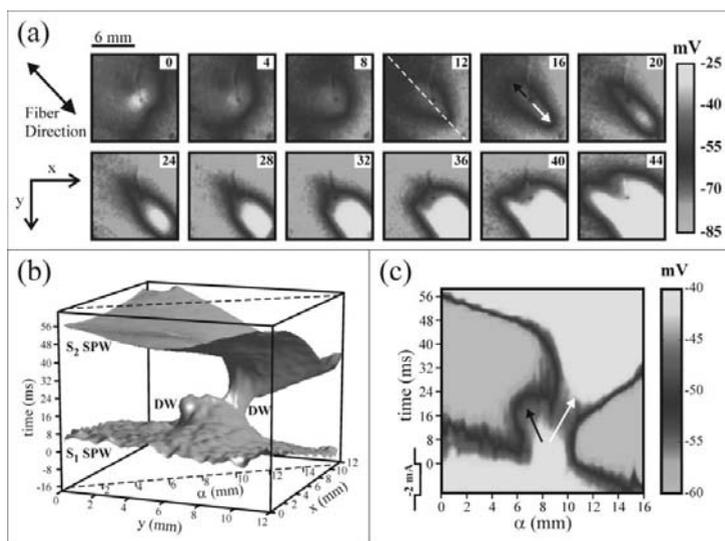


Рис. 1. Распространение затухающего импульса в миокарде левого желудочка кролика (a); цифры в правом верхнем углу каждого кадра – время в ms. (b) трёхмерное представление распределения трансмембранного тока. Участки, помеченные «DW» соответствуют затухающим волнам, одна из которых преобразуется в стационарно распространяющуюся волну «SPW». (c) пространственно-временная динамика вдоль среза α (см. секцию b). Стрелками указаны затухающие волны, одна из которых преобразуется в стационарно распространяющуюся волну (белая стрелка).

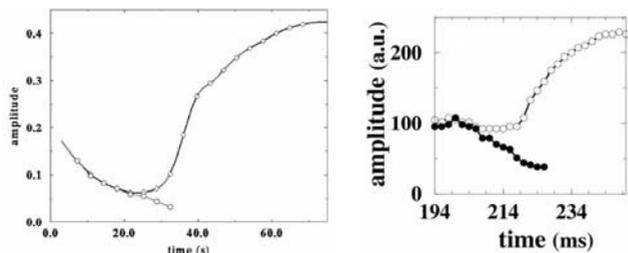


Рис. 2. Сравнительная динамика амплитуды затухающих волн в реакции Белоусова-Жаботинского (слева) и в миокарде (справа). На обоих рисунках показана динамика отмирающей волны и волны, которая преобразуется в стационарно распространяющуюся. Обратите внимание на схожесть графиков, несмотря на существенную разность масштабов времени по оси абсцисс.

Моделирование одиночных клеток.

Описанная выше сложная пространственно-временная динамика автоволн в сердце моделировалась с использованием упрощенного описания одиночных клеток. Однако, упрощенные модели не предназначены для точного описания многочисленных ионных токов через мембрану и вычисления концентрации важных регулирующих работу клетки факторов. Для моделирования отдельных клеток используют точные модели, которые наиболее полно учитывают имеющуюся на сегодняшний день информацию о работе ионных каналов в клетке. При этом модели клеток различны для различных видов животных, для различных отделов сердца, и могут отличаться по свойствам даже для клеток одного отдела. Примером служит моделирование клеток синоатриального узла (СУ): модели для центральных и периферических клеток СУ различны, хотя такие клетки в сердце разделяет расстояние всего несколько миллиметров. Столь высокая специфичность и детализация моделей делает их неэффективными с точки зрения скорости компьютерных вычислений, но необходима, например, для моделирования действия лекарственных препаратов и других веществ, модифицирующих работу отдельных каналов. Разработанная модель [7] включает подробную расшифровку основных ионных токов в клетках СУ, учитывает функциональные различия клеток истинных и латентных водителей ритма, изменения в СУ при воздействии АЦХ на кальциевые токи, мускариновый калиевый ток и активируемый при гиперполяризации ток, модель учитывает функцию саркоплазматического ретикулума (СР). Компьютерное моделирование клеток СУ оказалось удобным инструментом для исследования влияния нейромедиатора АЦХ, выделяемого постганглионарными парасимпатическими терминалями при вагусной стимуляции (рис.3).

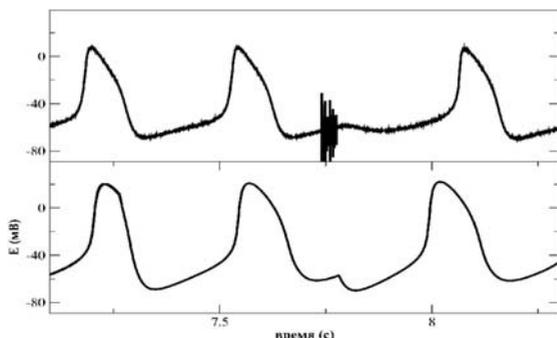


Рис.3. Эффект стимуляции блуждающего нерва на водители ритма СУ. Вверху: экспериментальная запись, полученная с помощью микроэлектродного отведения. Внизу: компьютерное моделирование при тех же условиях.

Следует отметить, что использованная модель является точной моделью клетки синусового узла кролика в том смысле, что те же параметры, измеренные в эксперименте, не отличались бы от вычисленных на компьютере с учётом экспериментальных ошибок, достижимых на современных приборах (см. рис.3).

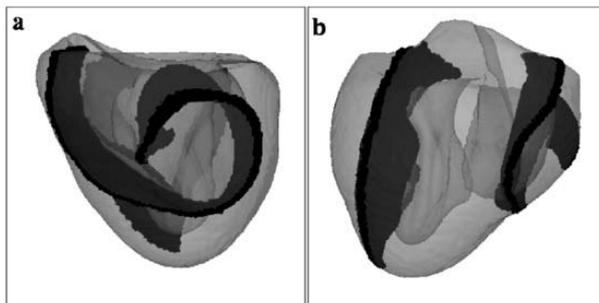


Рис.5. Трёхмерный вихрь (реентри) в сердце. Результат моделирования.

Трансмуральное распространение возбуждения.

Наибольшую пользу моделирование может принести там, где прямые измерения невозможны. Один из таких случаев – картирование трансмурального (т.е. внутривентрикулярного) распространения возбуждения, что важно для понимания причин и динамики

фибрилляции миокарда. На рис.5 показаны результаты моделирования реентри (вихря, возникающего при фибрилляции желудочков) с учётом детальной геометрии желудочков и анизотропии миокарда сердца [8].

Заключение.

Моделирование электрической активности сердца с использованием современных представлений об электрических процессах в отдельных клетках и тканях становится всё более востребованным инструментом научных исследований. Это связано и с возрастающей вычислительной мощностью компьютеров и с разработкой новых моделей, позволяющих производить вычисления со степенью детализации, достаточной для того, чтобы эти модели были признаны точными физиологами и практикующими врачами.

Работа поддержана грантом РФФИ № 07-04-01187.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wiener N, Rosenblueth A. Arch.Inst.Card.Mex.; 16 (3-4): 205-65 (1946).
2. FitzHugh, R. Biophysical J, 1, 445-466 (1961).
3. Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F. J. Physiol., v.117, 500-544, (1952).
4. R.R.Aliev. Chaos Solitons and Fractals 5, 567-574 (1995).
5. Aliev, R. R. and Panfilov, A. V. Phys. Rev. E 52(3), 2287-2293 (1995).
6. V. Y. Sidorov, R. R. Aliev, M. C. Woods, F. Baudenbacher, P. Baudenbacher, and J. P. Wikswo. Phys. Rev. Lett., 91(20), 208104-4 (2003).
7. Алиев Р.Р., Чайлахян Л.М. ДАН 402(5), 689-692 (2005).
8. Aliev, R. R. and Panfilov, A. V. Chaos, Solitons and Fractals, 7(3) 293-301 (1996).

CONCEPTUAL AND DETAILED MATHEMATICAL MODELS OF ELECTRICAL ACTIVITY OF THE HEART

Aliev R. R.

(Russia, Puschino)

I discuss three examples of computer simulations of electrical activity of the heart. Firstly, the phenomena of graded propagation and vulnerability are studied in simulations and in the experiment. Secondly, a detailed model of a single SAN cell and the effect of ACh and of vagal stimulations is discussed. Thirdly, an example of simulations of excitation propagation in a 3D model of canine ventricles is presented.