

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ЛИДОКАИНА НА СПОНТАННУЮ ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ СЕРДЦА

Шмарко Д.В.^{1,2*}, Хохлова А.Д.^{1,2}

¹⁾ Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, г. Екатеринбург, Россия

²⁾ Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия

*E-mail: d.shmarko@yandex.ru

MATHEMATICAL MODELING OF INFLUENCE OF LIDOCAINE ON SPONTANEOUS ELECTRICAL ACTIVITY OF THE HEART

Shmarko D.V.^{1,2*}, Khokhlova A.D.^{1,2}

¹⁾ Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia

²⁾ Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russia

The Maltsev-Lakatta model reproduces the experimental data of cessation of action potential (AP) generation at high lidocaine concentration. The model predicts that the delayed activation of the L-type calcium current mostly contributes to the disturbances of the AP generation when selective sodium channel blocker, lidocaine was applied. Simulations show that an increase in L-type calcium channel conductivity of 0.8% led to the AP recovering when sodium channel conductivity was decreased by 40%.

На сегодняшний день эффективным методом борьбы с фибрилляцией желудочков – причиной внезапной смерти, является применение лекарственного препарата лидокаина [1]. Однако механизм его действия на клетки синоатриального узла (САУ) сердца до конца не ясен.

Цель работы – исследование механизма влияния лидокаина на электрическую активность клеток САУ сердца методами математического моделирования.

Для моделирования влияния лидокаина на генерацию потенциала действия (ПД) клеток САУ были выбраны следующие математические модели: модель «мембранных часов» (Zhang [2]), не учитывающая внутриклеточную динамику ионов Ca^{2+} , модель Алиева [3], учитывающая динамику ионов Ca^{2+} и модель «кальциевых часов» (Мальцева и Лакатта [4]), в которой система высвобождения ионов Ca^{2+} работает в автоколебательном режиме.

Математические модели представляют собой систему обыкновенных дифференциальных уравнений с заданными начальными условиями. Выбранные модели описывают генерацию ПД клетками САУ кролика при физиологической температуре 34–37°C.

Лидокаин является специфическим блокатором натриевых каналов, поэтому в каждой модели максимальная проводимость каналов к ионам натрия (g_{Na}) была уменьшена на 25, 50, 75 и 100%. Результаты моделирования сравнивались с экспериментальными данными [5].

Для определения механизмов, которые вносят вклад в нарушение ритма при ингибировании натриевого тока был применен специальный математический метод интегралов разности токов [6].

Модель Мальцева и Лакатта оказалась единственной моделью, которая воспроизводила экспериментальный факт прекращения генерации ПД при концентрации лидокаина 1000 мкМ. В данной модели был оценён вклад изменения ионных токов в изменение мембранного потенциала при действии лидокаина. Было получено, что уменьшение натриевого тока замедляет генерацию ПД в клетках САУ. Такое изменение нормальной генерации ПД приводит к замедленной активации кальциевого тока L-типа, что вносит вклад в дальнейшее нарушение сердечного ритма.

Также в модели Мальцева и Лакатта были проведены дополнительные эксперименты по восстановлению генерации ПД. Результаты показывают, что при уменьшении g_{bNa} на 40% увеличение амплитуды деполяризующих токов (I_{bNa} , I_{NaCa} , I_{CaT} , I_{CaL} , I_{bCa} , I_{st} , I_f) и уменьшение амплитуды реполяризующих ионных токов (I_{NaK} , I_{Kr} , I_{sus} , I_{to}) приводят к восстановлению электрической активности клеток САУ. Важным оказался тот факт, что модель Мальцева и Лакатта оказалась наиболее чувствительной к изменению кальциевого тока L-типа I_{CaL} . Увеличение проводимости g_{CaL} на 0.8% привело к восстановлению генерации ПД.

Работа поддержана Постановлением Правительства РФ № 211 от 16.03.2013 и Программой Президиума РАН №27.

1. Люсов В.А., Молчанов С.Н., Российский кардиологический журнал, 6, (2008).
2. Zhang H. et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 279, (2000).
3. Алиев Р. Р., Чайлахян Л. М. Доклад РАН, 402, (2005).
4. Maltsev V. A., Lakatta E. G. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 296, (2009).
5. Лебедева Е.А. Известия Коми научного центра, 3(15), (2013).
6. Solovyova O.E. et al. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, (2003).