

УДК: 577.35

## **Исследование перегрузки кардиомиоцитов кальцием на одномерной модели мышечного волокна. Влияние пространственного распределения патологии**

**Нестерова Т.М.\*<sup>1</sup>, Ушенин К.С.<sup>†1,2</sup>, Балакина-Викулова Н.А.<sup>1,2</sup>, Соловьева О.Э.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>*Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия*

<sup>2</sup>*Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург, Россия*

**Аннотация.** Желудочковая экстрасистолия является достаточно распространенной патологией, которая характеризуется появлением внеочередных сокращений из эктопических источников возбуждения в миокарде желудочков сердца. Основной причиной этой патологии на уровне клеток является перегрузка кардиомиоцитов кальцием и вызываемые перегрузкой задержанные постдеполяризации, переходящие в некоторых случаях к внеочередным возбуждениям миокарда. В нашей работе мы исследуем появление внеочередных возбуждений, вызванных перегрузкой кардиомиоцитов кальцием, используя одномерную монодоменную электрофизиологическую модель миокарда. Перегрузка кардиомиоцитов кальцием имитируется в ионной модели Noble98 за счет ингибирования  $Na^+/K^+$  мембранного насоса и  $Ca^{2+}$  насоса саркоплазматического ретикулума. Внеочередные сокращения регистрируются автоматически предложенным нами алгоритмом. Главной особенностью нашего исследования является оценка влияния характера распределения степени патологии в пораженном регионе на частоту появления внеочередных возбуждений миокарда. Установлено, что экстрасистолы чаще появляются в зоне максимальной патологии. Однако если функция, задающая степень патологии, имеет разрыв в пространстве, то эктопические возбуждения в основном происходят в окрестности разрыва. Помимо этого, в работе изучены изменения, происходящие в потенциалах действия в патологическом регионе, и показана нелинейная и нелокальная связь между распределением патологии в пространстве и степенью перегрузки саркоплазматического ретикулума.

**Ключевые слова:** математическая физиология, электрофизиология, модель кардиомиоцитов, кальциевая перегрузка, неоднородность миокарда, желудочковая экстрасистолия.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Желудочковая экстрасистолия является распространенным нарушением ритма сердца. В ходе ее прогрессирования, постепенное увеличение частоты экстрасистол приводит к патологическому ремоделированию миокарда и уменьшению фракции выброса. Помимо

---

\*tatiannesterova@gmail.com

†kostaNew@gmail.ru

этого, заболевание негативно влияет на другие органы и может приводить к внезапной сердечной смерти [1]. Достоверно известно, что количество экстрасистол увеличивается с возрастом пациента [2, 3], таким образом, можно считать его одним из проявлений старения миокарда. Одним из наиболее убедительных объяснений причин желудочковой экстрасистолии является перегрузка саркоплазматического ретикулула кардиомиоцитов кальцием вследствие, например, гиперкальциемии, которая приводит к спонтанному высвобождению кальция в цитозоль и появлению задержанных постдеполяризаций (ЗПД) [4, 5]. ЗПД – это преждевременная подпороговая деполяризация мембраны кардиомиоцитов. Превышение мембранным потенциалом пороговых значений может приводить к появлению потенциала действия на мембране кардиомиоцитов и внеочередной активации миокарда желудочков из эктопического точечного источника. Механизмы данного явления исследовались с помощью математического моделирования в работах, перечисленных в статье [6], а также в работах нашей лаборатории, где значительное внимание уделялось связи перегрузки кардиомиоцитов кальцием с механической функцией кардиомиоцитов и роли механо-электрических обратных связей в этих процессах [7, 8]. В этой работе мы исследуем влияние распределения степени патологии в патологическом регионе на количество и локализацию эктопических источников в миокарде.

В здоровом сердце существует значительная неоднородность по свойствам кардиомиоцитов базального и апикального регионов левого желудочка, а также субэпикардального и субэндокардального слоёв его стенки [9]. Помимо этого существует неоднородность в оксигенации миокарда и, как следствие, разница в метаболизме кардиомиоцитов, расположенных на разных расстояниях от крупных сосудов коронарного русла. При этом в случае появления патологических зон, таких как ишемические регионы, зоны инфарктов или фиброзных рубцов градиенты свойств кардиомиоцитов становятся значительными. Существенные изменения наблюдаются в периинфарктной зоне, в которой происходит переход из здоровой ткани в патологическую [10].

В нашем исследовании мы использовали простейшую, одномерную электрофизиологическую модель миокарда, которая описывает тот факт, что кардиомиоциты в стенке левого желудочка, создавая друг с другом преимущественно последовательные связи, образуют мышечные волокна [11], вдоль которых происходит основное распространение электрических и механических сигналов. Распространение волны возбуждения вдоль волокна описывалось монодоменной моделью. Для описания трансмембранных токов в клетках волокна использовалась модель Noble98 [12]. Перегрузка  $Ca^{2+}$  в модели имитировалась с помощью изменения параметров  $Na^+/K^+$  насоса на мембране клетки и  $Ca^{2+}$  насоса саркоплазматического ретикулула (SERCA). Степень патологии в патологическом регионе варьировалась вдоль волокна в соответствии с функциями вида «гауссианы», «треугольника», «трапеции» и «прямоугольника». В ходе исследования обнаружена существенная разница в частоте появления и локализации экстрасистол в зависимости от характера распределения патологии в пораженном регионе.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 1. Монодоменное уравнение

Исследование проводилось на одномерной модели миокарда - цепочке кардиомиоцитов, объединенных торец в торец. Поведение такого объекта описывалось как поведение непрерывной возбудимой среды, точками которого являются кардиомиоциты. Электрическое возбуждение волокна описывается с помощью

кабельного монодоменного уравнения [13]:

$$D \cdot \frac{\partial^2 V_m(x, t)}{\partial x^2} = \beta_m (C_m \frac{\partial V_m(x, t)}{\partial t} + I_{ion}(x, t)), \quad (1)$$

где  $V_m(x, t)$  – трансмембранный потенциал в точке  $x$  волокна в момент времени  $t$ ;  $D = 9$  мСм/см – электродиффузионный коэффициент;  $\beta_m = 1400$  1/см – отношение площади поверхности к объему кардиомиоцита;  $C_m = 1$  мкФ/см<sup>2</sup> – емкость мембраны;  $I_{ion}(x, t)$  – суммарный ионный ток через мембрану клетки в точке  $x$  волокна в момент времени  $t$ , рассчитываемый в клеточной модели Noble98 [12].

Протяженность моделируемого волокна составляла 10 см. Шаг расчетной сетки по пространству составлял  $h = 0.05$  см, по времени  $t = 0.1$  мс.

Предполагалось, что ток через границу в модели волокна отсутствует. А трансмембранный потенциал во всех кардиомиоцитах в начале моделирования соответствует потенциалу покоя (–92.8 мВ). При заданных условиях скорость волны возбуждения вдоль волокна составляла приблизительно 0.6 м/с.

Очередные возбуждения миокарда инициировались воздействием стимулирующего тока на кардиомиоциты, находящиеся в пределах первого сантиметра волокна. Стимул имел амплитуду –50 мА, длительность 2 мс и подавался с заданной частотой (0.85 Гц или 1 Гц, в зависимости от эксперимента) на протяжении всего времени моделирования.

Расчеты проводились в системе с открытым исходным кодом Oxford Chaste [14], в которой применяется метод конечных элементов.

## 2. Клеточная модель

Для описания электрофизиологического поведения клетки волокна была использована модель кардиомиоцита желудочка сердца морской свинки Noble98 [12], которая, будучи верифицированной на большом количестве экспериментальных данных, широко применяется при изучении электрофизиологических свойств миокарда [15, 16]. Данная модель описывает формирование потенциала действия за счет изменения натриевых, кальциевых и калиевых трансмембранных ионных токов, в том числе тока через натрий-калиевый насос ( $I_{Na,K}$ ).

Также модель содержит описание внутриклеточного источника кальция – саркоплазматического ретикулума, состоящего из двух отделов: продольного ретикулума и терминальных цистерн. Кальций поглощается продольным ретикулумом, что описывается уравнением потока через SERCA ( $I_{up}$ ), а затем перетекает в терминальные цистерны, а из них уже высвобождается в цитоплазму. Изменение  $Ca^{2+}$  во внутриклеточном пространстве определяет ход  $Ca^{2+}$ -зависимых токов (например, тока через  $Na^+/Ca^{2+}$  обменник), что в свою очередь влияет на временной ход потенциала действия.

## 3. Протокол перегрузки кардиомиоцита кальцием

Для имитации перегрузки кардиомиоцитов кальцием мы меняли интенсивность токов у  $Na^+/K^+$  насоса (2) и SERCA (3) за счет параметров:  $K_{m,Na}$  и  $\alpha_{up}$  соответственно.

Ток через  $Na^+/K^+$  насос ( $I_{NaK}$ ) входит в слагаемое  $I_{ion}(x, t)$  в уравнении (1) и записывается в модели Noble98 следующим образом:

$$I_{NaK} = I_{NaKmax} \cdot \frac{[K^+]_o}{[K^+]_o + K_{m,K}} \cdot \frac{[Na^+]_i}{[Na^+]_i + K_{m,Na}}, \quad (2)$$

где  $[K^+]_o$  — внеклеточная концентрация калия,  $[Na^+]_i$  — внутриклеточная концентрация натрия,  $I_{NaKmax}$  — константа максимальной проводимости канала,  $K_{m,K}$  и  $K_{m,Na}$  — константы Михаэлиса для калия и натрия соответственно.

Поток  $Ca^{2+}$  через SERCA ( $I_{up}$ ) опосредованно влияет на кальций-зависимые токи, которые входят в слагаемое  $I_{ion}(x, t)$  в уравнении (1), и определяется в модели Noble98:

$$I_{up} = \frac{\alpha_{up} \cdot [Ca^{2+}]_i - \beta_{up} \cdot [Ca^{2+}]_{up} \cdot \frac{K_{cyca} \cdot K_{xcs}}{K_{srca}}}{[Ca^{2+}]_i + [Ca^{2+}]_{up} \cdot \frac{K_{cyca} \cdot K_{xcs}}{K_{srca}} + K_{cyca} \cdot K_{xcs} + K_{cyca}}, \quad (3)$$

где  $[Ca^{2+}]_i$  — концентрация кальция в цитозоле,  $[Ca^{2+}]_{up}$  — концентрация кальция в продольном ретикулуме,  $\alpha_{up}$  — коэффициент скорости поглощения  $Ca^{2+}$  саркоплазматическим ретикулумом,  $\beta_{up}$  — коэффициент скорости утечки  $Ca^{2+}$ , константы  $K_{cyca}$ ,  $K_{xcs}$ ,  $K_{srca}$  определяют изменение концентраций мест связывания, находящихся с той или другой стороны мембраны ретикулума.

Согласно обзору [6], перегрузка кардиомиоцитов кальцием в модели может быть получена путём увеличения скорости поглощения свободного  $Ca^{2+}$  саркоплазматическим ретикулумом из цитозоля через SERCA до 3 ммоль/с и повышением начального значения концентрации внутриклеточного  $Na^+$  до 12.5 ммоль, которое вызывает ингибирование  $Na^+/Ca^{2+}$  обменника и способствует накоплению кальция в клетке.

В нашем исследовании для моделирования перегрузки кардиомиоцита кальцием мы, в соответствии с [6], изменяли коэффициент скорости поглощения  $\alpha_{up}$  с 0.4 ммоль/с до 3 ммоль/с в формуле для потока  $Ca^{2+}$  через SERCA (3). Необходимое для перегрузки увеличение концентрации внутриклеточного  $Na^+$  достигалось путем увеличения константы Михаэлиса для  $Na^+$  в формуле (2) для  $Na^+/K^+$  насоса ( $K_{m,Na}$ ) в диапазоне от 40 до 80 ммоль, что, согласно нашим предыдущим исследованиям, приводит к ингибированию  $Na^+/K^+$  насоса и, как следствие, к росту концентрации внутриклеточного  $Na^+$  [8].

#### 4. Модель патологической области в одномерном волокне

Для имитации разной степени перегрузки кардиомиоцитов кальцием использовалась одномерная модель волокна сердечной мышцы длиной 10 см, на протяжении всей длины которого нелинейным образом менялись параметры  $K_{m,Na}$  и  $\alpha_{up}$ . Для этого был введен параметр степени патологии  $P$  клетки волокна, принимающий значения от нуля до единицы, где 0 – здоровая клетка, 1 – максимально патологичная.

При этом область, в которой значения  $P$  были отличны от нуля – область патологии, располагалась по центру моделируемого волокна, а её радиус  $R$  от эксперимента к эксперименту варьировался в диапазоне от 1 до 3 см.

Параметр  $P$  в области патологии изменялся в соответствии с одним из типов распределения:

1. «Гауссиана» (рис. 1а) – нормальное распределение, для которого  $\sigma = R/3$ ;
2. «Трапеция» (рис. 1б) – по центру области патологии радиуса  $R$  определялась дополнительная область радиуса  $r = R/2$  с максимальной степенью патологии, при этом от здоровых регионов к ней параметр  $P$  линейно возрастал, а внутри самой области был равен единице.
3. «Треугольник» (рис. 1с) – крайний случай «трапеции», когда  $r = 0$  и  $P$  достигал единицы в единственной точке волокна;

4. «Прямоугольник» (рис. 1d) – крайний случай «трапеции», когда область патологии и область с максимальной степенью патологии совпадали, то есть  $R = r$ , а на границах области патологии в функции распределения возникали разрывы.

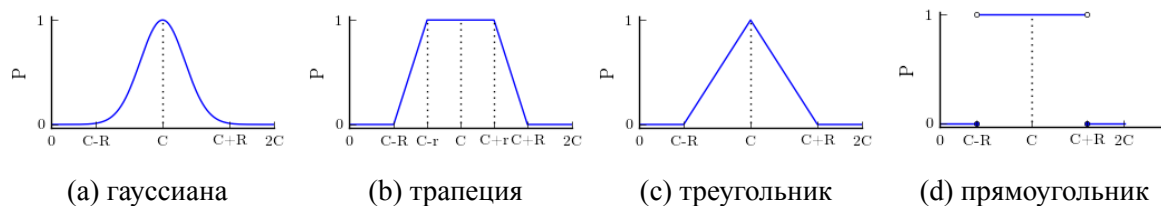


Рис. 1. Виды распределения степени патологии  $P$  по виртуальному волокну.

Для задания распределения «гауссианы» использовалась формула (4), для «трапеции» и «треугольника» формула (5), а для «прямоугольника» формула (6).

$$P(x) = e^{-\frac{9(x-C)^2}{2R^2}}. \tag{4}$$

$$P(x) = \begin{cases} 0, & \text{если } x \leq (C - R) \text{ или } x \geq (C + R); \\ \frac{x-(C-R)}{R-r}, & \text{если } (C - R) < x < (C - r); \\ 1, & \text{если } (C - r) \leq x \leq (C + r); \\ -\frac{x-(C+R)}{R-r}, & \text{если } (C + r) < x < (C + R). \end{cases} \tag{5}$$

$$P(x) = \begin{cases} 0, & \text{если } x \leq (C - R) \text{ или } x \geq (C + R); \\ 1, & \text{если } (C - R) < x < (C + R). \end{cases} \tag{6}$$

где  $C = 0.5 \cdot [\text{длина волокна}]$  — расстояние от нуля до центра области патологии.

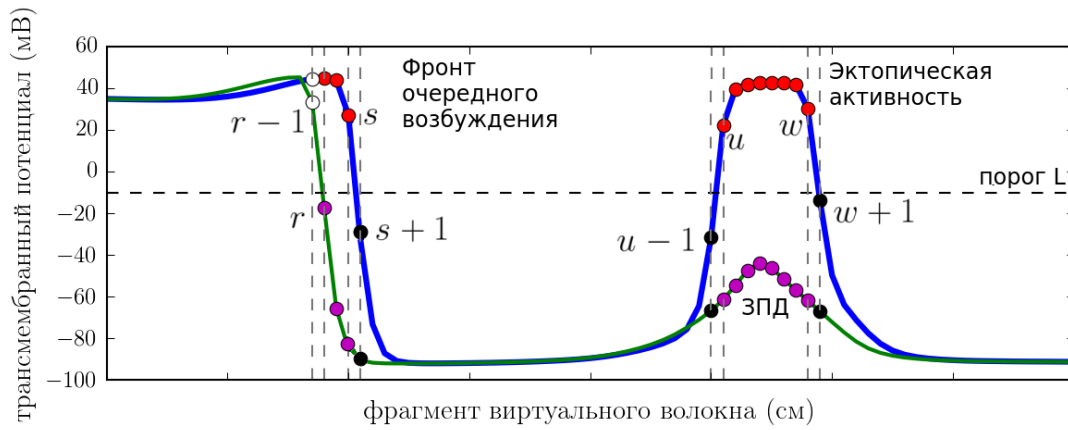
Значения  $K_{m,Na}$  и  $\alpha_{up}$  для кардиомиоцита линейно зависели от параметра  $P$  и определялись по формуле:  $K_{m,Na}[\alpha_{up}](P) = m \cdot (1 - P) + M \cdot P$ , где коэффициенты  $m$  и  $M$  — значения  $K_{m,Na}$  (или  $\alpha_{up}$ ) в области без патологии и в области с максимальной патологией соответственно.

## 5. Автоматический поиск источников эктопической активности

Эктопическая активность, возникающая в модели, хорошо заметна на графиках трансмембранного потенциала, построенных по полученным в ходе исследований данным. Однако в силу большого числа экспериментов и относительно длительного периода моделирования, обнаружение всех источников эктопической активности путем непосредственного просмотра графиков требует значительных временных затрат и повышенной концентрации внимания, что может привести к ошибкам. Избежать подобных проблем позволяет разработанный нами эвристический алгоритм автоматического поиска источников эктопической активности для одномерного случая.

Обозначим значение трансмембранного потенциала  $V_m$  в точке расчетной сетки  $x \in [0, X]$  в момент времени  $t \in [0, T]$  как  $v_x^t$ . Также введем пороговое значение потенциала  $L = -10$  мВ, достижение которого будем считать переходом внеочередного возбуждения миокарда (например, ЗПД) в эктопическое внеочередное возбуждение в одномерной модели миокарда.

Для поиска эктопического возбуждения в каждый момент времени  $t$ , будем искать группы последовательно расположенных кардиомиоцитов (отрезков  $[a, b]_k^t$ , где  $k = 0..K_t$  и  $K_t$  — количество найденных групп), значение в которых в текущий момент времени



**Рис. 2.** Иллюстрация к алгоритму автоматического поиска эктопических источников.  $[r, s]^t$  – распространяющийся фронт.  $[u, w]^t$  – источник эктопической активности. Трансмембранный потенциал в момент  $(t - 1)$  (зеленая линия), и в момент  $t$  (синяя линия); Пурпурные точки и красные точки показывают подъем трансмембранного потенциала с уровня ниже  $L$  до уровня выше  $L$ . Черные точки показывают подъем трансмембранного потенциала не превышающий уровня  $L$ . Белые точки показывают подъем трансмембранного потенциала над уровнем  $L$ . В соответствии с позициями точек  $r - 1$ ,  $s + 1$  и  $u - 1$ ,  $w + 1$  в моменты времени  $t$  и  $t - 1$  возможно отличить очередной фронт возбуждения от эктопической активности.

больше установленного порога потенциала, а в предыдущий момент времени меньше ( $\forall v_x^t \in [a, b]_k^t, v_x^t \geq L \ \& \ v_x^{t-1} \leq L$ ; рис. 2).

Каждая такая группа точек  $[a, b]_k^t$  может являться следствием: либо пересечения задержанной постдеполяризацией установленного порога (рис. 2  $[u, w]^t$ ), либо распространения потенциала действия вдоль волокна (рис. 2,  $[r, s]^t$ ). Для того чтобы отсеять второй случай, мы рассматриваем расположенные ближе всего к отрезку, но не принадлежащие ему точки:  $(a - 1)$  и  $(b + 1)$ . Принимаемые в них на текущий ( $t$ ) и предыдущий ( $t - 1$ ) моменты расчета значения мембранного потенциала в случае ЗПД должны быть меньше установленного порога  $L$  ( $v_{a-1}^{t-1} < L$ ,  $v_{b+1}^{t-1} < L$ ,  $v_{a-1}^t < L$ ,  $v_{b+1}^t < L$ ).

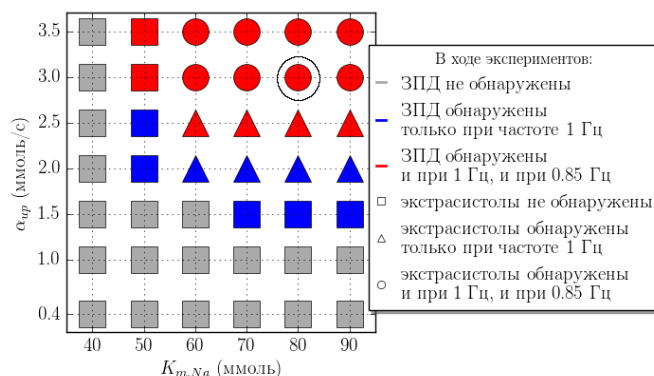
После выполнения данных действий группы точек  $[a, b]_l^t$ , где  $l = 0..L, L < K$ , будут характеризовать местоположение и распространение эктопического возбуждения в момент времени  $t$ . Так как найденные в определенные моменты времени отрезки вложены друг в друга  $[a, b]_{l_1}^{t-1} \subset [c, d]_{l_2}^t$ , появляется возможность найти самый ранний момент появления эктопического возбуждения с помощью отслеживания положения отрезков во времени.

Для того чтобы не учитывать навязанную периодическую стимуляцию, мы исключали из рассмотрения алгоритма первые 1.05 см одномерной модели миокарда, на которые с заданной частотой подавался стимулирующий ток.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В начале нашего исследования мы изучали математическую модель волокна сердечной мышцы длиной 10 см с распределением степени патологии  $P$  «прямоугольником». На нём мы подбирали значения параметров  $K_{m,Na}$  и  $\alpha_{up}$  в области патологии радиусом 3 см такие, чтобы появление задержанных постдеполяризаций (ЗПД) и внеочередных потенциалов действия (экстрасистол) наблюдалось в первые 2 минуты времени модели. Для этого нами были проведены две серии экспериментов с частой стимуляцией 0.85 Гц и 1 Гц. Коэффициент  $\alpha_{up}$  принимал значения 0.4 ммоль/с,

соответствующее здоровой клетке, и далее менялся от 1 до 3.5 ммоль/с с шагом 0.5. Для каждого значения  $\alpha_{up}$  константа Михаэлиса  $K_{m,Na}$  изменялась от 40 ммоль (соответствует здоровой клетке) до 90 ммоль с шагом 10. Результаты экспериментов представлены на рисунке 3.



**Рис. 3.** Появление задержанных постдеполяризаций (ЗПД) и эктопической активности в течение первых 2 минут эксперимента в зависимости от значений параметров  $K_{m,Na}$  и  $\alpha_{up}$  при типе распределения  $P$  – прямоугольник. Обведенный случай соответствует значениям  $K_{m,Na} = 80$  ммоль и  $\alpha_{up} = 3.0$  ммоль/с, которые в дальнейшем используются для моделирования кардиомиоцитов с максимальной степенью патологии из патологической области.

При частоте стимуляции 1 Гц ЗПД начинают возникать: либо если  $\alpha_{up}$  больше или равна 2.0 ммоль/с и  $K_{m,Na}$  не меньше 50 ммоль, либо если  $\alpha_{up}$  равна 1.5 ммоль/с, но  $K_{m,Na}$  не меньше 70 ммоль. В то время как экстрасистолы в экспериментах с той же частотой появляются только при значениях  $\alpha_{up}$  от 2 ммоль/с и значением  $K_{m,Na}$  от 60 ммоль.

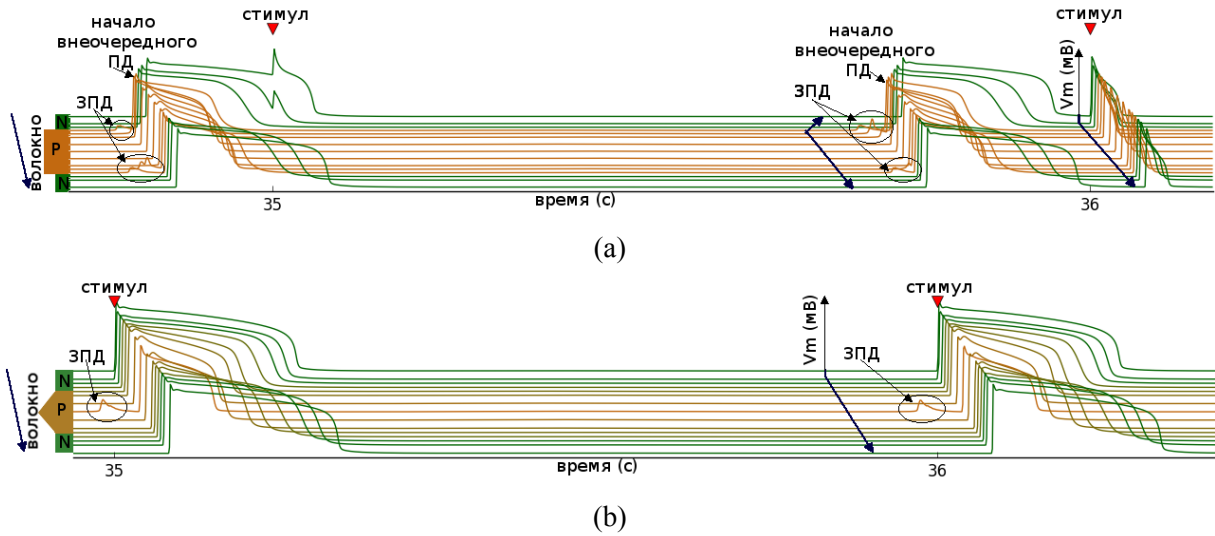
С уменьшением частоты стимуляции до 0.85 Гц нижняя граница появления ЗПД для  $\alpha_{up}$  увеличивается: либо до 2.5 ммоль/с при увеличении нижней границы для  $K_{m,Na}$  до 60 ммоль; либо до 3 ммоль/с при её сохранении для  $K_{m,Na}$  на уровне 50 ммоль. Для возникновения экстрасистол также после сокращения частоты стимуляции требуются более высокие значения параметра  $\alpha_{up}$  – от 3 ммоль.

При этом уменьшение частоты стимуляции с 1 Гц до 0.85 Гц приводит к более позднему по времени возникновению ЗПД (и, как следствие, экстрасистол) в эксперименте. А увеличение  $K_{m,Na}$  напротив к более раннему.

Исходя из этих результатов, для дальнейших экспериментов нами были выбраны следующие значения параметров: частота стимуляции – 1 Гц, длина волокна – 10 см,  $K_{m,Na}$  и  $\alpha_{up}$  для кардиомиоцитов со степенью патологии равной единице – 80 ммоль и 3 ммоль/с соответственно, в моделируемый период времени – 2 минуты.

На следующем этапе нашего исследования мы рассмотрели волокно с патологической областью радиусом 3 см и типом изменения  $P$  «прямоугольник». В численном эксперименте при частоте 1 Гц обнаружено, что в патологической зоне в диапазоне с 26 по 89 секунду моделирования возникают ЗПД, некоторые из которых с 32 по 72 секунду приводят к возникновению эктопических очагов возбуждения, из которых волна возбуждения распространяется вдоль волокна, в том числе и на здоровые кардиомиоциты (рис. 4а). При этом если источник эктопической активности находится перед фронтом волны потенциала действия, вызванного очередной стимуляцией или другим источником эктопической активности, в месте столкновения волн возникает блок проведения.

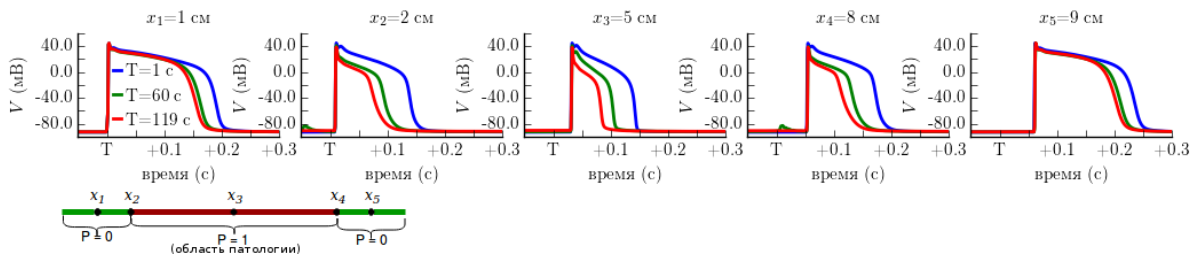
Регулярные стимулы, попадающие на период рефрактерности клеток с внеочередным потенциалом действия, подавляются, за исключением случаев, когда они попадают в конец этого периода.



**Рис. 4.** Возникновение и развитие задержанных постдеполяризации на графике временного хода трансмембранного потенциала в клетках волокон с типами распределения степени патологии: (а) «прямоугольник», (б) «треугольник».

Далее рассмотрены волокна с тем же радиусом области патологии – 3 см, но типами распределения параметра  $P$  – «треугольник», «гауссиана» и «трапеция». Как и в предыдущем эксперименте с «прямоугольником», мы наблюдали ЗПД, которые начинали возникать несколько позже – с 31 секунды моделирования, и окончательно исчезали приблизительно к 100 секунде. Однако, если для «трапеции» период возникновения экстрасистол был также аналогичен «прямоугольнику» (с 32 по 73 секунду), то для «гауссианы» он значительно сокращался (с 31 по 35 секунду), а в случае с «треугольником» и вовсе ни одна из ЗПД не приводила к внеочередному потенциалу действия.

Во всех описанных выше численных экспериментах с течением времени наблюдалось укорочение длительности регулярных потенциалов действия. К примеру, на рисунке 5 изображен потенциал действия в патологической и нормальной зонах в различные моменты времени для распределения параметра  $P$  «прямоугольником». При этом минимальное значение длительности потенциала действия достигалось в области максимальной патологии при любой форме патологического региона.



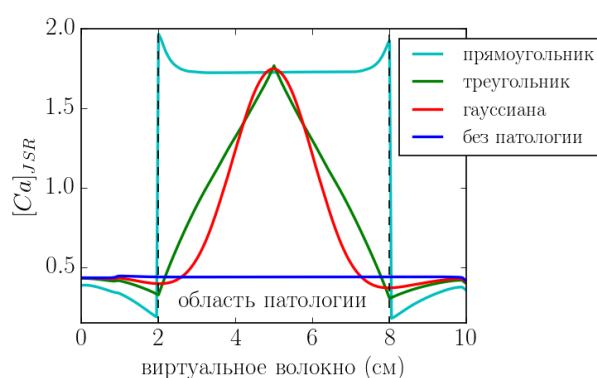
**Рис. 5.** Укорочение длительности потенциала действия с течением времени в разных участках волокна с распределением  $P$  «прямоугольник».

Также было обнаружено, что ЗПД возникали в кардиомиоцитах с максимальной степенью патологии (см. рис. 4б), если же такие кардиомиоциты образовывали группу, и график функции распределения параметра  $P$  имел резкий переход на границах этой группы, то ЗПД начинали возникать именно на границах (см. рис. 4а).

Для того чтобы объяснить описанную выше локализацию источников ЗПД мы



исследовали накопление кальция в терминальных цистернах саркоплазматического ретикулула в кардиомиоцитах волокна ( $[Ca]_{JSR}$ ). На рис. 6 показано, что между параметром  $P$  и концентрацией кальция в саркоплазматическом ретикулуле существует зависимость, которая, тем не менее, не является линейной. Так, при типе распределения «прямоугольник» значения  $[Ca]_{JSR}$  в патологических клетках вблизи с границей с нормальным участком превышает значения  $[Ca]_{JSR}$  во внутренних клетках патологической области, а для «треугольника» распределение  $[Ca]_{JSR}$  вдоль волокна отклоняется от прямых линий, уравнениями которых описывается изменение параметра  $P$  в модели, становясь выпуклым. Максимальные значения  $[Ca]_{JSR}$  в патологической зоне более, чем в три раза превышают значения  $[Ca]_{JSR}$  здоровых клеток. Более того, по сравнению с моделью здорового миокарда (синяя линия на рис. 6) на моделях с кальциевой перегрузкой наблюдается снижение  $[Ca]_{JSR}$  в кардиомиоцитах вблизи границ областей патологии и здоровых клеток (для типа патологии «прямоугольник» - только в области здоровых клеток).

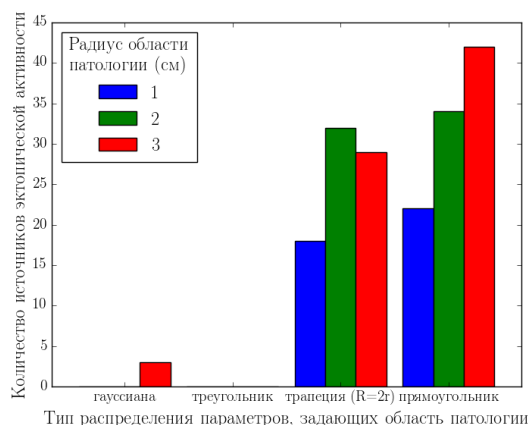


**Рис. 6.** Распределение концентрации кальция в терминальных цистернах ( $[Ca]_{JSR}$ ) в клетках волокна миокардиальной ткани без патологии и с областью патологии радиуса 3 см, заданной различными типами распределения параметра  $P$ . Представленные концентрации соответствуют времени перед очередной стимуляцией на 119 секунде моделирования. Частота стимуляции 1 Гц,  $K_{m,Na_{max}} = 80$  ммоль,  $\alpha_{up_{max}} = 3$  ммоль/с, длина волокна = 10 см.

В продолжение нашего исследования мы рассмотрели влияние размера области патологии и пространственного распределения параметра  $P$  на интенсивность возникновения эктопической активности. Для этого проведена серия экспериментов с типами распределения параметра  $P$ : «гауссиана», «треугольник», «трапеция» и «прямоугольник» и радиусами области патологии: 1, 2 и 3 см. В каждом эксперименте, используя описанный выше алгоритм автоматического поиска источников эктопической активности, был проведен подсчет количества экстрасистол, возникающих за весь период моделирования (2 минуты), результаты работы алгоритма представлены на графике (рис. 7). Обнаружено, что при типе распределения «треугольник» эктопическая активность не возникала, а в случае «гауссианы» источники эктопической активности были зафиксированы только при радиусе 3 см, и их количество было значительно меньше, чем количество эктопических источников, возникающих при задании распределения степени патологии «трапецией» или «треугольником». Из чего можно сделать вывод о том, что эктопическая активность зависит от размера и формы поврежденного участка.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Перегрузка кардиомиоцитов кальцием является одной из причин появления точечных источников возбуждения в миокарде. С помощью одномерной математической модели



**Рис. 7.** График зависимости количества источников эктопической активности, возникающих в течение 2 минут, от типа распределения параметра  $P$  и размеров области патологии.

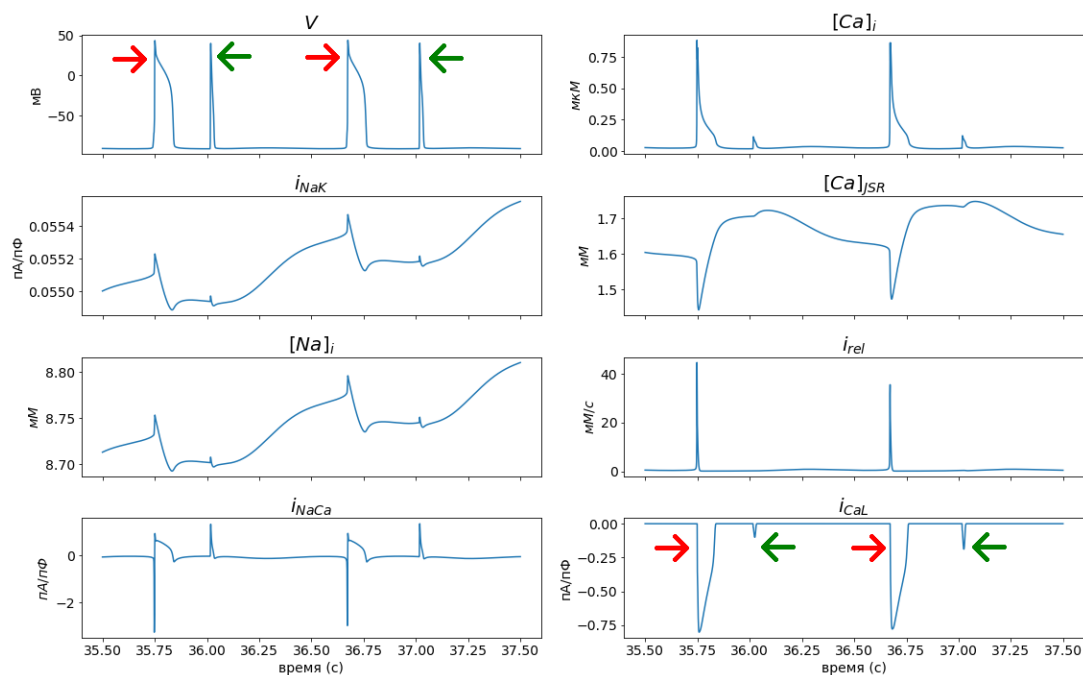
электрофизиологического поведения волокна сердечной мышцы мы исследовали, как влияет размер участка, на котором имитировалась перегрузка кальцием, а также характер распределения этой патологии на нем, на проведение возбуждения вдоль волокна и появление эктопических очагов возбуждения.

На первом этапе был рассмотрен простейший случай, когда волокно имеет однородный патологический участок (тип распределения – «прямоугольник»). Для такого случая, согласно протоколу перегрузки кардиомиоцита кальцием, варьировались параметр максимальной скорости поглощения SERCA  $\alpha_{up}$  и константа Михаэлиса для  $Na^+/K^+$  насоса  $K_{m,Na}$ . Были получены значения параметров, которые гарантировано вызывали ЗПД и внеочередные потенциалы действия в клетках волокна при частотах стимуляции 1 и 0,85 Гц в течение 2 минут вычислительного эксперимента (рис. 3).

С выбранными параметрами также были проведены эксперименты для более сложного распределения степени патологии «трапецией», «треугольником» и «гауссианой» с целью выявления зависимости между распределением степени патологии на волокне и экстрасистолической активностью. Показано, что возникновение экстрасистол в ответ на ЗПД существенным образом зависело от характера распределения патологии, несмотря на то, что размер патологической области оставался неизменным (рис. 4).

Кроме того, во всех случаях наблюдалось укорочение длительности регулярных потенциалов действия (рис. 4а, 5). Это может объясняться следующим образом. Задержанные постдеполяризации и экстрасистолы инициируются спонтанным высвобождением кальция из саркоплазматического ретикулума вследствие его перегрузки (рис. 8). Возникающий внеочередной потенциал действия приводит к генерации abortивного потенциала действия в ответ на очередной внешний стимул волокна (рис. 8, V), так как на момент прихода очередного стимулирующего воздействия, ток через кальциевые каналы L-типа (рис. 8,  $i_{CaL}$ ) оказывается еще инактивированным, и количества кальция, поступающего с током  $i_{CaL}$ , оказывается недостаточно для запуска кальций-вызванного высвобождения  $Ca^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума (рис. 8,  $[Ca]_{JSR}$ ). Это, в свою очередь, объясняет низкую амплитуду изменения концентрации внутриклеточного кальция в ответ на очередной стимул (рис. 8,  $[Ca]_i$ ). Изменения внутриклеточной концентрации кальция влияют также на временной ход  $Na^+-Ca^{2+}$  обменного тока (рис. 8,  $i_{NaCa}$ ), что также вносит вклад в укорочение потенциала действия, генерируемого после возникновения спонтанной активации.

Также стоит отметить, что укорочение длительности потенциала действия напрямую



**Рис. 8.** Потенциал действия ( $V$ ), ионные токи через  $Na^+/K^+$ -АТФазу ( $i_{NaK}$ ) и  $Na^+/Ca^{2+}$  обменный механизм ( $i_{NaCa}$ ), ток кальция через каналы L-типа ( $i_{CaL}$ ), внутриклеточные концентрации ионов натрия ( $[Na]_i$ ) и кальция ( $[Ca]_i$ ), концентрация кальция в саркоплазматическом ретикулуме ( $[Ca]_{JSR}$ ), поток высвобождения кальция из саркоплазматического ретикулума ( $i_{CaL}$ ) во время спонтанной активации, вызывающей внеочередной потенциал действия (красная стрелка) и последующего, более короткого, очередного потенциала действия (зеленая стрелка), наблюдаемых в центральном кардиомиоците патологического региона с распределением степени патологии «прямоугольник».

связано со степенью патологии  $P$ , так как минимальная длительность потенциала действия в кардиомиоцитах соответствует максимальной величине  $P$ . Сокращение длительности потенциала действия наблюдалось и в непатологических участках как результат распространения возбуждения вдоль волокна от эктопических очагов.

Локализация источников ЗПД и экстрасистол также зависит от типа распределения патологии. Так, при наличии разрывов в функции задания патологического региона («прямоугольник») ЗПД в основном происходят в пограничной области нормального и патологического миокарда вследствие наибольшего накопления кальция в пограничных клетках патологического участка (рис. 6). А в случае задания клеточной неоднородности в патологическом регионе гладкой функцией («гауссиана») или функцией с устранимыми разрывами первого рода («треугольник», «трапеция») ЗПД в основном возникают в области максимальной патологии.

Согласно проведенным исследованиям, концентрация кальция в саркоплазматическом ретикулуме распределена вдоль волокна непрерывно почти везде и в каждый фиксированный момент времени связана с параметром патологии по нелинейному закону (рис. 6). Разрывы в функции зависимости концентрации кальция в саркоплазматическом ретикулуме вдоль волокна наблюдаются при наличии разрывов в функции, задающей патологию вдоль волокна (рис. 6, случай «прямоугольника»). При этом стоит обратить внимание на нелокальный характер связи: концентрация кальция в миокарде за пределами патологического региона снижается, при том что в этих зонах нет изменений в константе Михаэлиса или параметра  $\alpha_{up}$ . Это перераспределение происходит за счет

электротонического взаимодействия нормальных клеток с клетками поврежденных участков.

Проведенное моделирование показывает, что на количество экстрасистолических событий оказывает влияние не только размер патологического региона в целом, но и участка с наибольшей степенью патологии внутри него (см. рис. 7). А исходя из того, что при распределении «треугольником», в отличие от «трапеции» и «прямоугольника», экстрасистолы не были обнаружены, можно предположить, что вероятность возникновения эктопической активности на группе последовательно расположенных кардиомиоцитов с одинаковым значением степени патологии возрастает по сравнению с одиночным кардиомиоцитом.

Несмотря на то, что мы использовали упрощенную модель патологической сердечной ткани, результаты моделирования говорят о существенной значимости распределения степени патологии в миокарде, особенно при наличии резких переходов в свойствах кардиомиоцитов. В здоровом миокарде, который является структурно и функционально неоднородным по своей природе, изменение градиентов свойств происходит плавно. Однако в патологической ситуации, например, в момент острой ишемии или при формировании перинфарктной зоны вокруг инфарктного рубца, возникает значительная разница в свойствах соседних клеток. Это может стать причиной возникновения эктопических очагов возбуждения в этих патологических регионах [19], что согласуется с результатами проведенного моделирования.

В упрощенной монодоменной модели кардиомиоциты взаимодействуют друг с другом только посредством распространения потенциала действия. Однако в реальном миокарде, щелевые контакты между кардиомиоцитами имеют разную проводимость для ионов разного типа, в том числе ионов  $Ca^{2+}$  и  $K^+$ , которая в свою очередь зависит от частоты стимуляции, метаболизма и других факторов [17], [18], [20].

Кроме того, ранее на математической модели электромеханического волокна сердечной мышцы показано, что на градиент концентрации кальция в саркоплазматическом ретикулуме помимо электротонического взаимодействия между клетками могут влиять и механические факторы, в частности, перераспределение длин кардиомиоцитов в процессе сокращения-расслабления волокна [21]. Более того, механические условия сокращения перегруженных кальцием кардиомиоцитов могут изменять чувствительность клетки к возникновению экстрасистол, как показано нами в модели электромеханического поведения одиночного кардиомиоцита [8, 22].

Поэтому последующий учет в модели особенностей щелевых контактов и механического взаимодействия между кардиомиоцитами позволит нам получить более полную картину о событиях, возникающих при перегрузке кальцием при разном задании области патологии. В частности, мы предполагаем, что это повлияет на распределение концентрации кальция в саркоплазматическом ретикулуме вдоль волокна, а, следовательно, на характеристики и местоположение задержанных постдеполяризаций и внеочередных потенциалов действия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Область и форма распределения кардиомиоцитов с патологической перегрузкой кальцием в миокардиальной ткани может оказывать значительное влияние на локализацию и частоту возникновения экстрасистол. В рамках математической электрофизиологической модели одномерного волокна сердечной мышцы показано, что в случае наличия резкого перехода в свойствах кардиомиоцитов эктопические события локализуются рядом с ним. В ином случае эктопические события локализованы в области максимальной патологии.

Появление экстрасистолической аритмии у пожилых людей [2, 3] может быть связано с аккумуляцией кальция в поврежденных кардиомиоцитах (например, после ишемии). Её частота и интенсивность определяются характером расположения патологических кардиомиоцитов в поврежденном регионе.

Работа поддержана постановлением Правительства РФ № 211 от 16.03.2013 (соглашение 02.А03.21.0006), гос. заданием ИИФ УрО РАН (тема № АААА-А18-118020590031-8). Работа по моделированию одномерного волокна выполнена в рамках проекта РФФИ № 18-31-00401. Исследование перегрузки кардиомиоцитов кальцием выполнена в рамках проекта РФФИ № 18-015-00368.

Расчеты производились на вычислительном кластере Уральского Федерального Университета и суперкомпьютере «УРАН» Института математики и механики Уральского отделения Российской академии наук.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия О.Л., Ахобеков А.А. Желудочковая экстрасистолия. *Анналы аритмологии*. 2015. Т. 12. № 1.
2. Kostis J.B., McCrone K., Moreyra A.E., Hosler M., Cosgrove N., Kuo P.T. The effect of age, blood pressure and gender on the incidence of premature ventricular contractions. *Angiology*. 1982. V. 33. № 7. P. 464–473. doi: [10.1177/000331978203300706](https://doi.org/10.1177/000331978203300706).
3. Kelleher P.W., Imperial E.S., Burnett P., Mitchell R. Ventricular ectopy during prolonged ambulatory electrocardiographic monitoring in elderly hypertensive subjects. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1990. V. 38. № 3. P. 201–204. doi: [10.1111/j.1532-5415.1990.tb03491.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1990.tb03491.x).
4. Kihara Y., Morgan J.P. Intracellular calcium and ventricular fibrillation. Studies in the aequorin-loaded isovolumic ferret heart. *Circulation research*. 1991. V. 68. № 5. P. 1378–1389. doi: [10.1161/01.res.68.5.1378](https://doi.org/10.1161/01.res.68.5.1378).
5. Lakatta E.G., Guarnieri T. Spontaneous myocardial calcium oscillations. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 1993. V. 4. № 4. P. 473–489. doi: [10.1111/j.1540-8167.1993.tb01285.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1993.tb01285.x).
6. Fink M., Noble P.J., Noble D.  $Ca^{2+}$ -induced delayed afterdepolarizations are triggered by dyadic subspace  $Ca^{2+}$  affirming that increasing SERCA reduces aftercontractions. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2011. V. 301. № 3. P. H921–H935. doi: [10.1152/ajpheart.01055.2010](https://doi.org/10.1152/ajpheart.01055.2010).
7. 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. *Computing in Cardiology Conference (CinC)*. 2015. P. 549–552. doi: [10.1109/CIC.2015.7410969](https://doi.org/10.1109/CIC.2015.7410969).
8. Sulman T., Katsnelson L.B., Solovyova O., Markhasin V.S. Mathematical modeling of mechanically modulated rhythm disturbances in homogeneous and heterogeneous myocardium with attenuated activity of  $Na^+K^+$  pump. *Bulletin of Mathematical Biology*. 2008. V. 70. № 3. P. 910–949. doi: [10.1007/s11538-007-9285-y](https://doi.org/10.1007/s11538-007-9285-y).
9. Bogaert J., Rademakers F.E. Regional nonuniformity of normal adult human left ventricle. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2001. V. 280. № 2. P. H610–H620. doi: [ajpheart.2001.280.2.H610](https://doi.org/ajpheart.2001.280.2.H610).
10. Cascio W.E. Myocardial ischemia: what factors determine arrhythmogenesis? *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2001. V. 12. № 6. P. 726–729. doi: [10.1046/j.1540-8167.2001.00726.x](https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2001.00726.x).
11. Anderson R.H., Yanni J., Boyett M.R., Chandler N.J., Dobrzynski H. The anatomy of

- the cardiac conduction system. *Clinical Anatomy*. 2009. V. 22. № 1. P. 99–113. doi: [10.1002/ca.20700](https://doi.org/10.1002/ca.20700).
12. Noble D., Varghese A., Kohl P., Noble P. Improved guinea-pig ventricular cell model incorporating a diadic space, ikr and iks, and length-and tension-dependent processes. *The Canadian Journal of Cardiology*. 1998. V. 14. № 1. P. 123–134.
  13. Malmivuo P., Malmivuo J., Plonsey R. *Bioelectromagnetism: principles and applications of bioelectric and biomagnetic fields*. New York: Oxford University Press, 1995.
  14. Mirams G.R., Arthurs C.J., Bernabeu M.O., Bordas R., Cooper J., Corrias A., Davit Y., Dunn S.J., Fletcher A.G., Harvey D.G., et al. Chaste: an open source C++ library for computational physiology and biology. *PLoS Computational Biology*. 2013. V. 9. № 3. doi: [10.1371/journal.pcbi.1002970](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002970).
  15. Solovyova O., Vikulova N., Katsnelson L.B., Markhasin V.S., Noble P.J., Garny A., Noble P.J. Garny A. Kohl P. Noble D. Mechanical interaction of heterogeneous cardiac muscle segments in silico: effects on Ca<sup>2+</sup> handling and action potential. *International Journal of Bifurcation and Chaos*. 2003. V. 13. № 12. P. 3757–3782. doi: [10.1142/S0218127403008983](https://doi.org/10.1142/S0218127403008983).
  16. Noble D., Garny A., Noble P.J. How the Hodgkin–Huxley equations inspired the cardiac physiome project. *The Journal of Physiology*. 2012. V. 590. № 11. P. 2613–2628. doi: [10.1113/jphysiol.2011.224238](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.224238).
  17. Бокерия О.Л., Ахобеков А.А. Ионные каналы и их роль в развитии нарушений ритма сердца. *Анналы аритмологии*. 2014. Т. 11. № 3.
  18. Bernus O., Wilders R., Zemlin C.W., Verscelde H., Panfilov A.V. A computationally efficient electrophysiological model of human ventricular cells. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2002. V. 282. № 6. P. H2296–H2308. doi: [10.1152/ajpheart.00731.2001](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00731.2001).
  19. Mattiazzi A., Argenziano M., Aguilar-Sanchez Y., Mazzocchi G., Escobar A.L. Ca<sup>2+</sup> Sparks and Ca<sup>2+</sup> waves are the subcellular events underlying Ca<sup>2+</sup> overload during ischemia and reperfusion in perfused intact hearts. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2015. V. 79. P. 69–78. doi: [10.1016/j.yjmcc.2014.10.011](https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.10.011)
  20. Kléber A.G., Rudy Y. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. *Physiological Reviews*. 2004. V. 84. № 2. P. 431–488. doi: [10.1152/physrev.00025.2003](https://doi.org/10.1152/physrev.00025.2003).
  21. 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. № 2. P. 335–366. doi: [10.1007/s00285-015-0953-5](https://doi.org/10.1007/s00285-015-0953-5).
  22. Katsnelson L.B., Sulman T., Solovyova O., Markhasin V.S. Role of myocardial viscoelasticity in disturbances of electrical and mechanical activity in calcium overloaded cardiomyocytes: mathematical modeling. *Journal of Theoretical Biology*. 2011. V. 272. № 1. P. 83–95. doi: [10.1016/j.jtbi.2010.11.035](https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2010.11.035).

Рукопись поступила в редакцию 29.06.2018.

Дата опубликования 28.11.2018.