

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПЕЙСМЕКЕРНОЙ АКТИВНОСТИ ГРУППЫ КЛЕТОК СИНОАТРИАЛЬНОГО УЗЛА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ ТЕОРИИ ПОДОБИЯ НА ПРИМЕРЕ СЕРДЦА КРОЛИКА

© 2018 г. В.В. Галанин

Медицинский университет «Ревиз», 443001, Самара, ул. Чапаевская, 227

E-mail: galanin_v@hotmail.com

Поступила в редакцию 07.03.17 г.

После доработки 18.04.17 г.

Предложена математическая модель функционирования синоатриального узла сердца кролика в масштабе группы пейсмекерных клеток с учетом физического подобия одно- и многопейсмекерного клеточных образований, что существенно упрощает описание изучаемой системы. Данная модель позволяет аналитически определить общую частоту пейсмекерного образования в той или иной клеточной конфигурации, а также выявить базовые устойчивые элементы пейсмекерной организации синоатриального узла.

Ключевые слова: синоатриальный узел, математическое моделирование, синхронизация, ритмогенез, сложные системы.

Эффективность работы синоатриального узла (САУ) как генератора регулярного сердечного ритма обусловлена особенностями строения и взаимодействия его тканевых структур. Несмотря на сравнительно небольшие размеры (САУ кролика составляет 8×10 мм), это одно из самых сложных тканевых образований, для которого характерна постепенная градиация клеточного типа от центра узла к периферии [1,2]. Клетки центральной части имеют длину ~ 63 мкм, обладают веретенообразной формой и отличаются малым содержанием миофиламентов и митохондрий. Клетки периферийной части по типу сходны с волокнами миокарда предсердия (длина ~ 101 мкм). Клетки центра и периферии различаются также по своим электрофизиологическим свойствам. Собственная электрическая активность центральных клеток отличается от периферийных тем, что в центре крутизна нарастания потенциала действия ~ 2 В/с, максимальный диастолический потенциал ~ -60 мВ, тогда как на периферии крутизна нарастания потенциала действия ~ 50 В/с, максимальный диастолический потенциал ~ -75 мВ. Кроме того, необходимо отметить небольшую скорость проведения внешнего электрического стимула в тканях САУ (0,03–0,05 м/с). Аналогичный показатель для типичных предсердных

волокон миокарда составляет ~ 1 м/с. Значение данной тканевой неоднородности в механизме нормального функционирования САУ до сих пор полностью не раскрыто. В работе [1] высказано предположение, что вышеперечисленные морфологические и биоэлектрические особенности позволяют САУ, во-первых, электротонически возбуждать пограничные с ним более гиперполяризованные волокна предсердия; во-вторых, сформировать в прилегающей к узлу ткани достаточно широкий волновой фронт с тем, чтобы предотвратить возникновение циркуляции волны возбуждения в правом предсердии.

Благодаря медленной диастолической деполаризации мембранного потенциала одиночные клетки САУ обладают спонтанной электрической активностью, которая крайне неоднородна в разных участках ткани узла. Тем не менее электротоническое взаимодействие пейсмекерных клеток посредством щелевых контактов способствует синхронизации их ритмической активности. В результате происходит сближение собственных частот импульсации пейсмекеров с образованием общей частоты синхронных колебаний, несколько отличной от них. Общий ритм задается не под влиянием одного самого быстрого пейсмекера, а в результате синхронизации колебаний всех пейсмекерных элементов ткани САУ, что способствует повышению устойчивости и надежности его работы [3,4]. В

Сокращения: САУ – синоатриальный узел.

целом САУ можно рассматривать как ансамбль небольших пейсмерных групп (кластеров), относительно слабо связанных друг с другом [5–7]. Все синхронизированные клетки внутри одного кластера можно считать приблизительно эквипотенциальными [8], при этом параметры электрической активности кластера совпадают с соответствующими параметрами образующих его клеток. Таким образом, несмотря на то, что кластер состоит из множества клеток, в функциональном отношении он подобен некоторой одиночной пейсмерной клетке.

Существует множество математических моделей электрической активности клеток САУ, с высокой степенью детализации описывающих мембранные процессы (примеры детальных моделей можно найти в обзоре [9]). Однако затраты компьютерного времени на расчет таких моделей для большого количества взаимодействующих друг с другом пейсмерных клеток растут непропорционально их числу в группе. Задачей настоящего исследования является создание математической модели функционирования группы пейсмерных клеток с учетом подобия решений дифференциальных уравнений мембранного потенциала одно- и многопейсмерного клеточного образования, что существенно упрощает описание изучаемой системы. Другой особенностью предлагаемой модели является применение процедуры разделения быстрых и медленных переменных в системе рассматриваемых дифференциальных уравнений. Данная модель позволяет аналитически определить общую частоту пейсмерного образования в той или иной клеточной конфигурации, а также выявить базовые устойчивые элементы пейсмерной организации САУ.

РЕДУКЦИЯ МОДЕЛИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЦЕНТРАЛЬНЫХ КЛЕТОК СИНОАТРИАЛЬНОГО УЗЛА

В основе модели, воспроизводящей синхронизацию автоколебаний в группе пейсмерных клеток САУ сердца, связанных посредством щелевого контакта, лежит ставший уже классическим подход Ходжкина и Хаксли [10]. В соответствии с ним потенциал действия формируется в результате изменения электропроводности, а следовательно, и ионных токов через каналы клеточной мембраны в процессе электрического возбуждения клетки. Математически подход Ходжкина и Хаксли выражается в системе нелинейных дифференциальных уравнений, особенностями которых являются детализация мембранных процессов, численное интегрирование и сложность качественного ана-

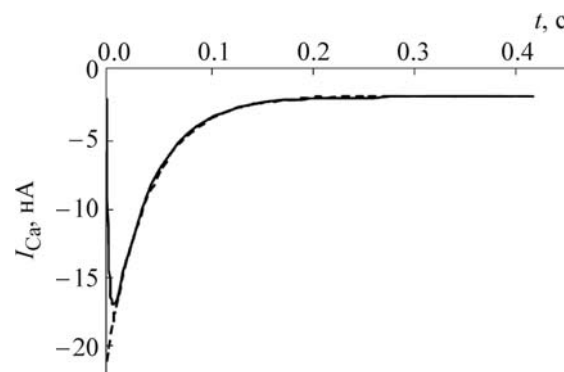


Рис. 1. График кальциевого тока при мембранном потенциале $V = -20$ мВ (сплошная линия – входящий кальциевый ток в модели из работы [11], пунктирная линия – его аппроксимация, рассчитанная по формулам (2) и (3)).

лиза. Для упрощения расчетов данной системы уравнений выполним редукцию детальной модели потенциала действия клеток центральной области САУ сердца кролика [11]. Редукция осуществляется за счет разделения быстрых и медленных переменных в системе рассматриваемых дифференциальных уравнений.

Потенциал действия V клеток центральной области САУ определим с помощью уравнения:

$$C \frac{dV}{dt} = -I_{tot}, \tag{1}$$

где C – емкость клеточной мембраны, $I_{tot} = (I_{Ca} + I_K + I_f + I_b)$ – полный ток через мембрану, образованный входящим кальциевым током I_{Ca} , выходящим калиевым током I_K , активируемым при гиперполяризации током I_f , а также фоновым током I_b .

Входящий кальциевый ток зададим следующим выражением:

$$I_{Ca} = g_{Ca} d f (V - E_{Ca}), \tag{2}$$

в котором g_{Ca} – кальциевая электропроводность мембраны, d и f – переменные активации и инактивации кальциевого тока, E_{Ca} – равновесный кальциевый потенциал. Поскольку переменная активации d оказывается более быстрой по сравнению с переменной инактивации f , заменим переменную d на ее квазистационарное значение $\bar{d} = 1/(1 + e^{-(0,167V + 3,833)})$, взятое из работы [11]. Переменная инактивации f кальциевого тока подчиняется дифференциальному уравнению:

$$\frac{df}{dt} = \frac{\bar{f} - f}{\tau_f}, \tag{3}$$

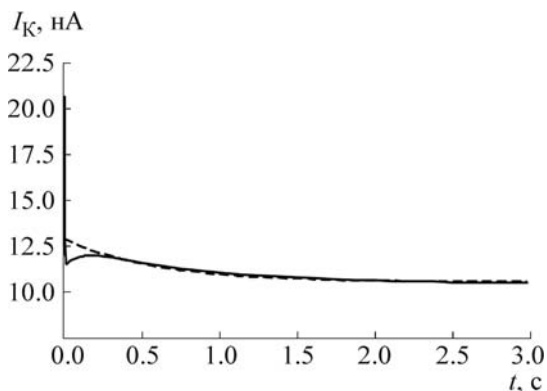


Рис. 2. График калиевого тока при $V = -20$ мВ (сплошная линия – калиевый ток задержанного выпрямления модели [11], пунктирная линия – его аппроксимация).

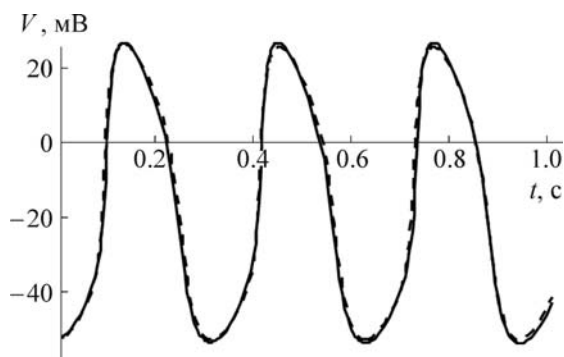


Рис. 3. Вычисление потенциала действия V .

где $\bar{f} = 0,570/(1 + e^{(0,200V + 9)})$, $\tau_f = 0,04$ с. График кальциевого тока при мембранном потенциале $V = -20$ мВ показан на рис. 1.

Определим выходящий калиевый ток с учетом его быстрой активации по формуле:

$$I_K = g_K \bar{r} q (V - E_K), \quad (4)$$

в которую входят g_K – калиевая электропроводимость мембраны, \bar{r} – квазистационарное значение переменной активации калиевого тока, q – переменная инактивации калиевого тока, E_K – равновесный калиевый потенциал.

Дифференциальное уравнение для переменной q имеет вид:

$$\frac{dq}{dt} = a \frac{\bar{q} - q}{\tau_q}, \quad (5)$$

где множитель a в дифференциальном уравнении введен для управления частотой ритма, что соответствует влиянию, оказываемому со стороны вегетативной нервной системы на мем-

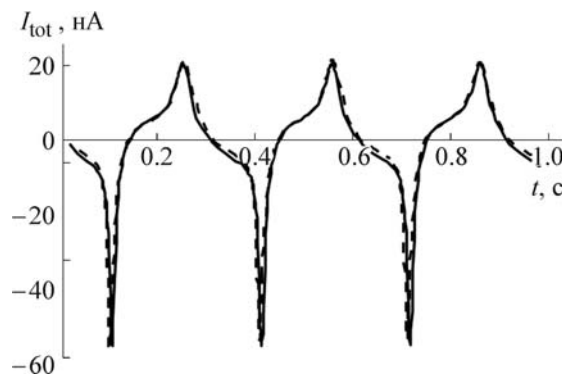


Рис. 4. Вычисление полного тока I_{tot} .

бранный потенциал клетки в фазу реполяризации.

Зависимости переменных $\bar{r}(V)$, $\bar{q}(V)$ и $\tau_q(V)$ построены следующим образом. Меняя фиксируемый потенциал V , по формулам (4) и (5) получаем записи калиевого тока $I_K(t)$, затем подбираем значения $\bar{r}(V)$, $\bar{q}(V)$ и $\tau_q(V)$ для наилучшего совпадения с моделью [11]. В итоге для искомых зависимостей получены выражения:

$$\begin{aligned} \bar{r} &= 1/(1 + e^{(0,111V + 1,788)}), & (6) \\ \bar{q} &= 1,620e^{-(0,056V - 0,278)}/(1 + e^{-(0,122V - 0,611)}), \\ \tau_q &= 0,108 \left(\frac{8}{1 + e^{-(0,500V + 4,693)}} + e^{-(0,032V - 0,968)} \right) + 0,007. \end{aligned}$$

На рис. 2 показан график калиевого тока при $V = -20$ мВ.

Формулы для тока I_f , активируемого при гиперполяризации, следуют модели [11]:

$$I_f = g_f y (V - E_f), \quad (7)$$

$$\frac{dy}{dt} = \frac{\bar{y} - y}{\tau_y}, \quad (8)$$

$$\begin{aligned} \bar{y} &= e^{-(0,047V + 3,536)}/(1 + e^{-(0,085V + 6,500)}), \\ \tau_y &= 1/(1 + e^{-(0,085V + 6,500)}), \end{aligned}$$

где g_y – электропроводимость мембраны данного тока, y – его переменная активации, E_f – соответствующий равновесный потенциал, τ_y – постоянная времени переменной y .

Фоновый ток I_b зададим выражением

$$I_b = g_b (V - E_b), \quad (9)$$

в котором g_b – электропроводимость мембраны для фонового тока, E_b – соответствующий ему равновесный потенциал.

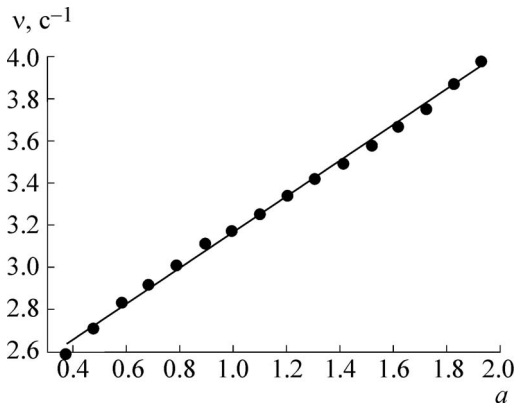


Рис. 5. Зависимость частоты ν колебаний мембранного потенциала от параметра a .

Записи вычислений потенциала действия V и полного тока I_{tot} представлены на рис. 3 и 4 (сплошная линия – модель [11], пунктирная линия – ее приближение).

Рис. 5 отражает зависимость частоты ν колебаний мембранного потенциала от параметра a , входящего в кинетическое уравнение калиевого тока (точками отмечены результаты расчета, прямая линия – аппроксимация данной зависимости уравнением $\nu = 0,94a + 2,22$).

СИНХРОНИЗАЦИЯ ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ДВУХ И БОЛЕЕ ПЕЙСМЕКЕРНЫХ КЛЕТОК

Получив систему уравнений для одной клетки САУ, применим ее к расчету потенциала действия системы двух клеток. В данном случае математическую модель двух пейсмерных клеток, взаимодействующих посредством щелевого контакта, определим следующей системой уравнений:

$$C \frac{dV_1}{dt} = -g_{Ca} \bar{a}_1 f_1(V_1 - E_{Ca}) - g_K \bar{r}_1 q_1 (V_1 - E_K) - g_f y_1 (V_1 - E_f) - g_b (V_1 - E_b) - g_c (V_2 - V_1), \quad (10)$$

$$\frac{df_1}{dt} = \frac{\bar{f}_1 - f_1}{\tau_{f1}}, \quad \frac{dq_1}{dt} = a_1 \frac{\bar{q}_1 - q_1}{\tau_{q1}}, \quad \frac{dy_1}{dt} = \frac{\bar{y}_1 - y_1}{\tau_{y1}}$$

$$C \frac{dV_2}{dt} = -g_{Ca} \bar{a}_2 f_2(V_2 - E_{Ca}) - g_K \bar{r}_2 q_2 (V_2 - E_K) - g_f y_2 (V_2 - E_f) - g_b (V_2 - E_b) - g_c (V_1 - V_2), \quad (11)$$

$$\frac{df_2}{dt} = \frac{\bar{f}_2 - f_2}{\tau_{f2}}, \quad \frac{dq_2}{dt} = a_2 \frac{\bar{q}_2 - q_2}{\tau_{q2}}, \quad \frac{dy_2}{dt} = \frac{\bar{y}_2 - y_2}{\tau_{y2}}$$

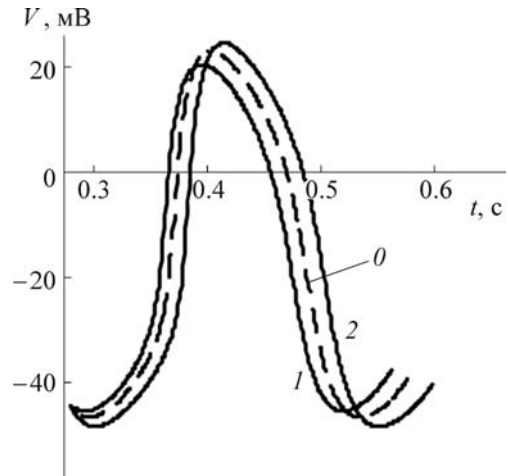


Рис. 6. Пример вычисления потенциала действия двух взаимодействующих пейсмерных клеток.

Подсистема (10) соответствует клетке 1, подсистема (11) – клетке 2, связь между клетками задается слагаемым

$$g_c (V_2 - V_1) = -g_c (V_1 - V_2), \quad (12)$$

где g_c – электропроводимость щелевого контакта.

Пример вычисления потенциала действия двух взаимодействующих пейсмерных клеток представлен на рис. 6. Как видно из графиков, влияние пейсмереров друг на друга оказалось взаимно противоположным. Пейсмерер с более высокой частотой ускоряет развитие фазы быстрой деполяризации пейсмерера низкой частоты. С другой стороны, медленный пейсмерер замедляет процесс реполяризации более быстрого. В результате, если собственные частоты колебания мембранного потенциала клеток были равны $\nu_1 = 3,54 \text{ с}^{-1}$ (кривая 1 на рис. 6), $\nu_2 = 3,19 \text{ с}^{-1}$ (кривая 2), то за счет взаимодействия общая частота синхронных колебаний потенциала клеток установилась на промежуточном значении $\nu_0 = 3,36 \text{ с}^{-1}$ (пунктирная кривая 0).

Отметим, что каждое решение V_1 и V_2 в системе уравнений для двух клеток (10), (11) совпадает с решением V модели для одной клетки (1) при $a_0 = 1,2$.

Увеличение собственной частоты колебаний ν_1 потенциала первой клетки при неизменной частоте $\nu_2 = 3,19 \text{ с}^{-1}$ второй сопровождается пропорциональным ростом общей частоты ν_0 синхронных колебаний, как это показано на следующем графике (рис. 7). Прямая аппрок-

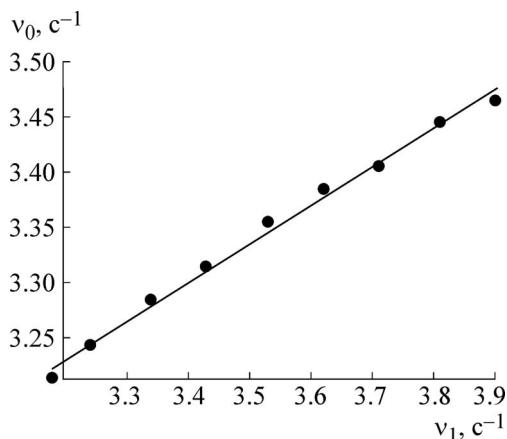


Рис. 7. Пропорциональный рост общей частоты v_0 синхронных колебаний при увеличении собственной частоты колебаний v_1 потенциала первой клетки и неизменной частоте $v_2 = 3,19 c^{-1}$ второй клетки.

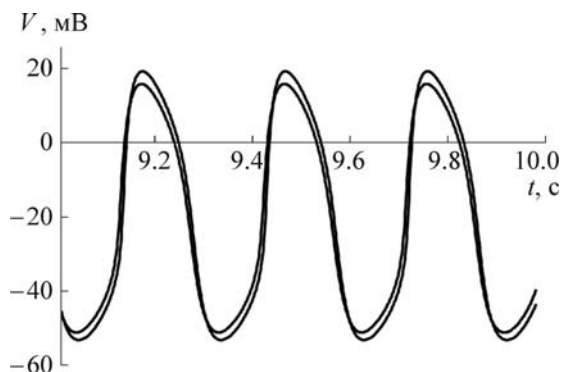


Рис. 8. Смещение по фазе синхронных колебаний потенциала двух клеток при увеличении сопротивления щелевого контакта.

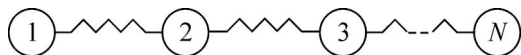


Рис. 9. Синхронизация колебаний мембранного потенциала в линейной цепочке из взаимодействующих клеток.

симирующая зависимость $v_0 = F(v_1)$ задается уравнением $v_0 = 0,347v_1 + 2,127$.

Если увеличить величину сопротивления щелевого контакта, то синхронные колебания потенциала двух клеток происходят со смещением по фазе (рис. 8). Кроме того, общая частота колебаний приближается к наибольшей собственной частоте.

Перейдем к рассмотрению синхронизации в группе электротонически связанных пейсмейкеров. На данном этапе исследования необхо-

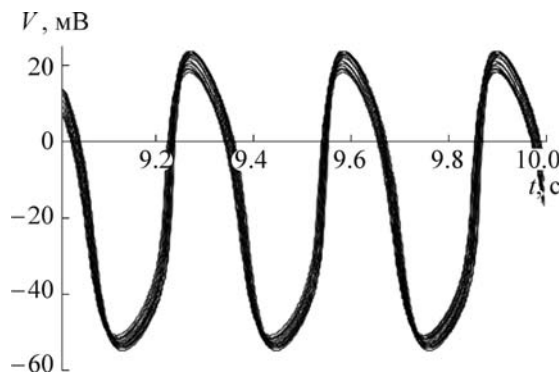


Рис. 10. Колебания общей частоты мембранного потенциала соседних клеток с постоянной разностью фаз.

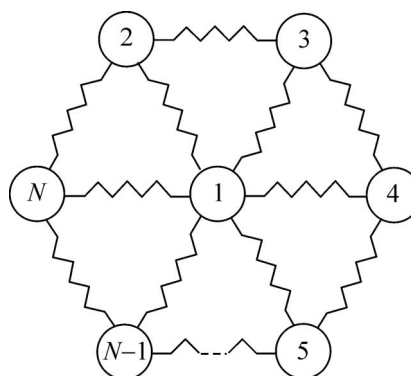


Рис. 11. Быстрый пейсмейкер, окруженный кольцом клеток с меньшими по значению частотами.

димо определиться со схемой соединения пейсмейкерных элементов в группе. Например, следующий график (рис. 9) отражает процесс синхронизации колебаний мембранного потенциала в линейной цепочке из $N = 15$ взаимодействующих клеток, частоты которых были заданы с помощью нормального распределения. Здесь каждая клетка взаимодействовала только с ближайшими соседями. Из рис. 10 видно, что между колебаниями мембранного потенциала соседних клеток установились колебания общей частоты с постоянной разностью фаз.

Однако в первую очередь нас интересует функциональная устойчивость ритма группы близкорасположенных пейсмейкеров. С этой целью изучим воздействие, которое оказывает пейсмейкер с высокой частотой на совокупность пейсмейкеров с более низкой частотой, а также определим общую частоту синхронных колебаний в такой системе в случае полного равенства частоты и фазы. Поэтому вместо линейной цепочки взаимодействующих клеток рассмотрим группу в виде быстрого пейсмейкера, окруженного кольцом клеток с одинаковыми, но мень-

шими по значению частотами (рис. 11). Сопротивление щелевых контактов между всеми клетками выбираются равными, чтобы фазы синхронных колебаний совпадали.

С учетом предложенного способа соединения система N связанных пейсмерных клеток будет описываться следующими уравнениями:

$$C \frac{dV_i}{dt} = -g_{Ca} \bar{d}_i f_i(V_i - E_{Ca}) - g_K \bar{r}_i q_i (V_i - E_K) - g_f y_i (V_i - E_f) + I_{ci} \quad (13)$$

$$I_{ci} = \begin{cases} -\sum_{j=2}^N g_c (V_j - V_1) & \text{при } i = 1, \\ -g_c (V_3 - V_2) - g_c (V_N - V_2) - g_c (V_1 - V_2) & \text{при } i = 2, \\ -g_c (V_{i+1} - V_i) - g_c (V_{i-1} - V_i) - g_c (V_1 - V_i) & \text{при } i = 3, \dots, N-1, \\ -g_c (V_2 - V_N) - g_c (V_{N-1} - V_N) - g_c (V_1 - V_N) & \text{при } i = N, \end{cases}$$

$$\frac{df_i}{dt} = \frac{\bar{f}_i - f_i}{\tau_{fi}}, \quad \frac{dq_i}{dt} = a_i \frac{\bar{q}_i - q_i}{\tau_{qi}},$$

$$\frac{dy_1}{dt} = \frac{\bar{y}_1 - y_1}{\tau_{y1}} \quad (i = 1, \dots, N).$$

На рис. 12 представлены графики зависимости общей частоты ν_0 синхронных колебаний от собственной частоты ν_1 быстрого пейсмерера при различном числе взаимодействующих клеток N .

Собственные частоты колебаний клеток в кольце одинаковы и равны $\nu_2 = 3,19 \text{ с}^{-1}$. Прямые, аппроксимирующие полученные данные, задаются следующими уравнениями:

$$\begin{aligned} N=2: \nu_0 &= 0,347\nu_1 + 2,127, \\ N=3: \nu_0 &= 0,203\nu_1 + 2,589, \\ N=4: \nu_0 &= 0,125\nu_1 + 2,834, \\ N=5: \nu_0 &= 0,098\nu_1 + 2,919, \\ N=6: \nu_0 &= 0,091\nu_1 + 2,938. \end{aligned} \quad (14)$$

Приведенные вычисления отражают прогрессивное снижение влияния, которое оказывает наиболее активный пейсмерекер на частоту общего ритма. Чем больше клеток в группе, тем сложнее изменить ее частоту и тем устойчивее становится ее ритм. Таким образом, если число пейсмерных клеток в группе больше пяти, то быстрый пейсмерекер не вызывает заметного изменения ее частоты.

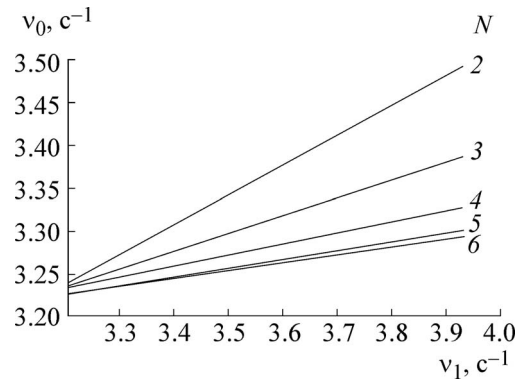


Рис. 12. Зависимости общей частоты ν_0 синхронных колебаний от собственной частоты ν_1 быстрого пейсмерера при различном числе взаимодействующих клеток N .

В настоящее время наряду с исследованиями взаимодействия пейсмерных клеток между собой важное значение придается изучению влияния фибробластов на электрическую активность пейсмерекеров. В этой связи представляет интерес работа [12], где с помощью детальной модели электрической активности клеток САУ было продемонстрировано динамическое взаимодействие клеток водителя ритма и фибробластов. Результаты моделирования показали, что взаимодействие с двумя фибробластами полностью подавляло спонтанную активность истинного водителя ритма САУ, тогда как присоединение даже десяти фибробластов не приводило к подавлению данной активности латентного водителя ритма.

МОДЕЛИРОВАНИЕ СИНХРОНИЗАЦИИ ГРУППЫ ПЕЙСМЕКЕРНЫХ КЛЕТОК С ПОМОЩЬЮ МЕТОДОВ ТЕОРИИ ПОДОБИЯ

Синхронизация электрической активности в группе близкорасположенных пейсмерных клеток САУ осуществляется электротонически через высокопроницаемые щелевые контакты [13]. Постоянная распространения электротонического потенциала в тканях синусного узла составляет $\sim 465 \text{ мкм}$ [14], что на порядок превышает размер одиночной узловой клетки $\sim 63 \text{ мкм}$. В результате поверхность мембраны соседних клеток одной группы можно считать практически эквипотенциальной, а сами клетки находящимися в одинаковой фазе возбуждения. Это позволяет высказать предположение о наличии подобия электрических процессов на мембране одиночной клетки и системы нескольких синхронизированных клеток. Другими словами, существует пропорциональность между

величинами, характеризующими колебание мембранного потенциала группы электрически сопряженных клеток, и сходными величинами одиночного пейсмекера.

В предыдущем разделе было замечено сходство формы потенциалов действия одиночного пейсмекера и системы двух взаимодействующих пейсмекеров, имеющих разные собственные частоты (см. замечание к рис. 6). Действительно, профили одно- и двухпейсмекерных решений получают друг из друга преобразованиями сдвига и масштабирования (сжатием или растяжением). В рассматриваемом примере замена переменных $V' = 0,95V$, $t' = 0,95t - 0,33$ полностью трансформирует график колебаний мембранного потенциала одиночного пейсмекера в соответствующий график каждого из двух синхронизированных пейсмекеров. Так как уравнения мембранного потенциала известны, соответствие между подобными процессами может быть сформулировано в виде соотношений, связывающих параметры исследуемых уравнений (так называемые условия подобия процессов), в частности между параметрами a_1 , a_2 и a_0 управления частотой колебаний мембранного потенциала пейсмекеров.

Итак, поставим задачу найти соотношения подобия между параметрами дифференциальных уравнений одно- и двухпейсмекерных систем. Для этого запишем систему уравнений (10)–(11) двух взаимодействующих пейсмекеров 1 и 2 в виде, удобном для последующего анализа:

$$C \frac{dV_1}{dt} = -g_1 V_1 + I_1 - g_c (V_2 - V_1),$$

$$\frac{dq_1}{dt} = \frac{a_1}{\tau_{q1}} \bar{q}_1 - \frac{a_1}{\tau_{q1}} q_1; \quad (15)$$

$$C \frac{dV_2}{dt} = -g_2 V_2 + I_2 + g_c (V_2 - V_1),$$

$$\frac{dq_2}{dt} = \frac{a_2}{\tau_{q2}} \bar{q}_2 - \frac{a_2}{\tau_{q2}} q_2; \quad (16)$$

где $g_{1,2}$ и $I_{1,2}$ – выражения, составленные из переменных $f_{1,2}$, $q_{1,2}$, $y_{1,2}$ (см. раздел «Редукция модели электрической активности центральных клеток синоатриального узла»). Дифференциальные уравнения для $f_{1,2}$ и $y_{1,2}$ не выписаны, поскольку все входящие в них слагаемые тождественны.

Соответствующая система уравнений одиночного пейсмекера имеет следующий вид:

$$C \frac{dV}{dt} = -g_0 V + I_0, \quad \frac{dq}{dt} = \frac{a_0}{\tau_q} \bar{q} - \frac{a}{\tau_q} q. \quad (17)$$

Предположим, что в случае полной синхронизации каждый из связанных пейсмекеров 1 и 2 подобен некоторому одиночному пейсмекеру и можно провести следующую замену переменных в системе уравнений (15)–(16):

$$V_1 = K_{V1} V', \quad V_2 = K_{V2} V',$$

$$q_1 = K_{q1} q', \quad q_2 = K_{q2} q', \quad t = K_t t', \quad (18)$$

где $K_{V1,2}$, $K_{q1,2}$, K_t – коэффициенты подобия потенциалов, переменных инактивации калиевого тока и времени соответственно.

Перепишем систему уравнений (15)–(16) с учетом введенной замены:

$$C \frac{K_{V1}}{K_t} \frac{dV'}{dt'} = -g_1 K_{V1} V' + I_1 - g_c (K_{V2} - K_{V1}) V',$$

$$\frac{K_{q1}}{K_t} \frac{dq'}{dt'} = \frac{a_1}{\tau_{q1}} \bar{q}_1 - \frac{a_1}{\tau_{q1}} K_{q1} q', \quad (19)$$

$$C \frac{K_{V2}}{K_t} \frac{dV'}{dt'} = -g_2 K_{V2} V' + I_2 + g_c (K_{V2} - K_{V1}) V',$$

$$\frac{K_{q2}}{K_t} \frac{dq'}{dt'} = \frac{a_2}{\tau_{q2}} \bar{q}_2 - \frac{a_2}{\tau_{q2}} K_{q2} q'. \quad (20)$$

Далее сложим попарно уравнения в подсистемах (19) и (20) с тем, чтобы исключить слабое, определяющее связь между клетками:

$$C \frac{dV'}{dt'} = -K_t \frac{g_1 K_{V1} + g_2 K_{V2}}{K_{V1} + K_{V2}} V' + K_t \frac{I_1 + I_2}{K_{V1} + K_{V2}},$$

$$\frac{dq'}{dt'} = K_t \left(\frac{\frac{a_1}{\tau_{q1}} \bar{q}_1 + \frac{a_2}{\tau_{q2}} \bar{q}_2}{K_{q1} + K_{q2}} \right) - K_t \left(\frac{\frac{a_1}{\tau_{q1}} K_{q1} + \frac{a_2}{\tau_{q2}} K_{q2}}{K_{q1} + K_{q2}} \right) q'. \quad (21)$$

Поскольку электрические процессы на мембране клеток моделируются при помощи дифференциальных уравнений, то в случае подобия пейсмекерных потенциалов данные уравнения должны иметь одинаковую форму записи, а их параметры, входящие в соответствующие члены уравнений, должны быть соответственно одинаковыми [15].

Сравнивая системы уравнений (21) и (17), находим условия, при которых эти системы тождественны:

Данные для собственных периодов пяти пар пейсмерных клеток А и В [8] и общего периода синхронных колебаний мембранного потенциала, а также результаты расчетов общего периода

Собственный период, мс		Общий период, мс	
Клетка А	Клетка В		
Эксперимент [8]		Эксперимент [8]	Модель
358	331	342	348
236	257	245	249
344	424	375	392
279	442	310	368
310	390	333	358

$$g_0 = K_t \frac{g_1 K_{V1} + g_2 K_{V2}}{K_{V1} + K_{V2}}, I_0 = K_t \frac{I_1 + I_2}{K_{V1} + K_{V2}}, \quad (22)$$

$$\frac{a_0}{\tau_q} = K_t \left(\frac{\frac{a_1}{\tau_{q1}} + \frac{a_2}{\tau_{q2}}}{K_{q1} + K_{q2}} \right), \frac{a_0}{\tau_q} = K_t \left(\frac{\frac{a_1}{\tau_{q1}} K_{q1} + \frac{a_2}{\tau_{q2}} K_{q2}}{K_{q1} + K_{q2}} \right).$$

Для нас важно последнее соотношение подобия, поскольку оно устанавливает связь между параметрами, задающими общую частоту синхронизации колебаний и собственными частотами клеток. Полагая, что выражения для $\bar{q}, \bar{q}_1, \bar{q}_2$ и $\tau_q, \tau_{q1}, \tau_{q2}$ соответственно одинаковые, приходим к выражению

$$a_0 = K_t \frac{a_1 K_{q1} + a_2 K_{q2}}{K_{q1} + K_{q2}}. \quad (23)$$

Воспользовавшись выражением $a = (v - 2,22)/0,94$, для общей частоты v_0 находим:

$$v_0 = K_t \frac{v_1 K_{q1} + v_2 K_{q2}}{K_{q1} + K_{q2}}. \quad (24)$$

Данная формула согласуется с результатами компьютерного моделирования для двухпейсмерной системы при $K_t K_{q1} / (K_{q1} + K_{q2}) = 0,347$ и $K_t K_{q2} / (K_{q1} + K_{q2}) = 0,653$:

$$v_0 = 0,347v_1 + 0,653v_2. \quad (25)$$

Полученная на основе методов подобия формула (25) позволяет аналитически определить общую частоту двухпейсмерной системы в зависимости от собственных частот, входящих в нее пейсмерков.

Синхронизация пейсмерных клеток САУ кролика была исследована экспериментально [8,16]. Две изолированные узловых клетки соединяли через внешнюю электрическую цепь, имитирующую щелевой контакт, при различ-

ных значениях проводимости электрического соединения. Критическая проводимость электрического соединения, соответствующая захвату частоты 1 : 1 ритма взаимодействующих клеток, в эксперименте составила < 0,5 нСм. Эксперименты также показали, что общий период следования потенциалов действия при полной синхронизации на уровне связи 10 нСм устанавливается на промежуточном уровне. В таблице приведены данные для общего периода синхронных колебаний мембранного потенциала при 10 нСм и собственных периодов (в отсутствие связи) пяти пар пейсмерных клеток А и В [8], а также результаты расчетов общего периода, выполненных с использованием формулы (25), полученной из соотношения подобия одно- и двухпейсмерных систем.

Проведенные по формуле (25) расчеты согласуются с экспериментальными данными, что, на наш взгляд, подтверждает правильность основных посылок модели.

Формально методы подобия можно рассматривать как некоторые математические преобразования над уравнениями процессов, которые существенно упрощают задачу моделирования. Действительно, замена параметра $a_0 \rightarrow 0,347a_1 + 0,653 (a_2 = 1 \text{ при } v_2 = 3,19 \text{ с}^{-1})$ в уравнении для переменной инактивации калиевого тока (5) соответствует преобразованию модели одиночного пейсмерка в систему двух взаимосвязанных пейсмерков при заданных собственных частотах v_1 и v_2 .

Данный результат обобщим на случай группы, состоящей из высокочастотного пейсмерка с окружающим его кольцом одинаковых низкочастотных клеток, рассмотренной нами выше. В зависимости от числа N взаимодействующих клеток преобразования подобия одиночного пейсмерка в многопейсмерную систему при $a_2 = 1$ имеют вид:

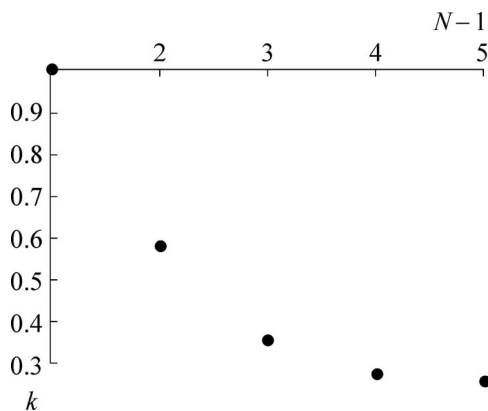


Рис. 13. Зависимость коэффициента k от величины N .

$$N = 3: a_0 \rightarrow 0,203a_1 + 0,871, \quad (26)$$

$$N = 4: a_0 \rightarrow 0,125a_1 + 0,948,$$

$$N = 5: a_0 \rightarrow 0,098a_1 + 0,974,$$

$$N = 6: a_0 \rightarrow 0,091a_1 + 0,791.$$

Общая частота ν_0 синхронных колебаний связанных пейсмейкеров обычно лежит в интервале между собственными частотами ν_1 и ν_2 пейсмейкеров. При этом пейсмейкеры сдвигают частоты друг друга в разной степени. Как было показано в предыдущем разделе, при взаимодействии одиночной клетки с группой менее активных клеток частота последней меняется гораздо меньше в отличие от синхронизации двух одиночных клеток с теми же собственными частотами. Следовательно, преобразования подобия для таких взаимодействующих клеточных систем должны отличаться.

В связи с этим рассмотрим, как с помощью предложенного подхода уподобить двухпейсмерную систему трехпейсмерной. Выше были получены соотношения, связывающие параметры кинетических уравнений калиевого тока a_0 синхронных колебаний в группе из двух и трех клеток с аналогичным параметром a_1 быстрого пейсмейкера:

$$a_{02} = 0,347a_1 + 0,643, \quad (27)$$

$$a_{03} = 0,203a_1 + 0,871. \quad (28)$$

Можно показать, что уравнение (28) переходит в (27) с помощью следующего линейного преобразования:

$$a_{02} \rightarrow a_{03} \text{ при } a_1 \rightarrow 0,585a_1 + 0,628. \quad (29)$$

В результате посредством преобразования (29) устанавливается подобие решений двух- и трехпейсмерных клеточных систем.

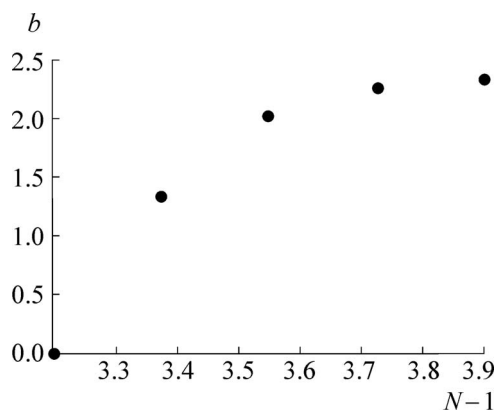


Рис. 14. Зависимость коэффициента b от величины N .

Аналогично находим преобразования подобия системы двух синхронизированных пейсмерных клеток и группы, состоящей из высокочастотного пейсмейкера и окружающих его $(N - 1)$ клеток с меньшей частотой:

$$N - 1 = 3: a_1 \rightarrow 0,360a_1 + 0,850, \quad (30)$$

$$N - 1 = 4: a_1 \rightarrow 0,282a_1 + 0,925,$$

$$N - 1 = 5: a_1 \rightarrow 0,262a_1 + 0,398.$$

В общем виде данное преобразование для произвольного числа $(N - 1)$ пейсмейкеров кольца запишется следующим образом:

$$a_1 \rightarrow ka_1 + b, \quad (31)$$

значения коэффициентов k и b представлены на рис. 13 и 14.

Таким образом, в рамках рассмотренного подхода получено преобразование (31), позволяющее уподобить систему двух пейсмейкеров синхронизированному комплексу, включающему одиночную клетку и окружающие ее $(N - 1)$ клеток с меньшей частотой.

В завершении данного раздела необходимо подчеркнуть, что использованное здесь предположение об эквипотенциальности клеточной мембраны нарушается при наличии внешних быстроменяющихся электрических полей. Для моделирования таких переходных процессов в работе [17] предложен метод, основанный на представлении клеточной ткани в виде электрической сети из двухполюсных элементов. Схемотехническая модель получена путем применения метода конечных объемов к уравнениям Максвелла в среде электролита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленная в работе математическая модель описывает пейсмерную активность

САУ сердца в масштабе небольшой группы синхронизированных между собой клеток. Модель предполагает, что группа синхронизированных соседних пейсмейкеров подобна одиночному пейсмейкеру, вследствие подобия любого участка мембраны каждого пейсмейкера группы сходному участку мембраны одиночного пейсмейкера. Подобие изучаемых пейсмейкерных систем означает пропорциональность их сходственных величин: мембранных потенциалов, переменных инактивации ионных каналов и др.

Предлагаемая математическая модель отличается простотой: для исследования группы из N пейсмейкерных клеток достаточно решить систему дифференциальных уравнений минимум 4-го порядка вместо системы $(4 \times N)$ -го порядка. При этом параметры уравнений модели включают в себя параметры входящих в группу пейсмейкеров. Полученные в модели решения уравнений дают возможность адекватно исследовать многопейсмейкерные системы и упорядочить данные по процессам их синхронизации. Можно также предполагать, что развиваемый в работе подход позволит в дальнейшем эффективно моделировать взаимодействие пейсмейкерных кластеров между собой с учетом различия параметров их электрической активности в тканях САУ.

В заключение интересно отметить, что применяемый в работе подход основан на поиске преобразований, относительно которых уравнения мембранных процессов сохраняют свой вид. Инвариантами данных преобразований являются соотношения подобия. Математически это указывает на существование определенной симметрии законов синхронизации электрических колебаний в синоатриальном узле сердца.

Автор глубоко благодарен к.б.н. А.И. Сироте за полезные советы и ценные замечания, высказанные в процессе работы над статьей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. R. Boyett, H. Honjo, and I. Kodama, *Cardiovasc. Res.* **47**, 658 (2000).
2. S. Inada, H. Zhang, J. O. Tellez, et al., *PLoS One* **9** (4), e94565. doi: 10.1371/journal.pone.0094565 (2014).
3. М. Г. Удельнов, *Физиология сердца* (МГУ, М., 1975).
4. D. C. Michaels, E. P. Matyas, and J. Jalife, *Circ. Res.* **61**, 704 (1987).
5. A. M. G. L. de Maziere, A. C. G. R. van Ginneken, R. Wilders, et al., *J. Mol. Cell. Cardiol.* **24**, 527 (1992).
6. P. Camelliti, C. R. Green, I. Le Grice, and P. Kohl, *Circ. Res.* **94**, 828 (2004).
7. R. V. Oren and C. E. Clancy, *PLoS Comput. Biol.* **6** (12), e1001041. doi: 10.1371/journal.pcbi.1001041 (2010).
8. E. E. Verheijck, R. Wilders, R. W. Joyner, et al., *J. Gen. Physiol.* **111**, 95 (1998).
9. Р. Р. Алиев, *Успехи физиол. наук* **41** (3), 44 (2010).
10. A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, *J. Physiol. (Lond.)* **117**, 500 (1952).
11. H. Zhang, A.V. Holden, I. Kodama, et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **279**, 397 (2000).
12. А. С. Толстокоров, Р. А. Сюняев и Р. Р. Алиев, *Биофизика* **60** (2), 322 (2015).
13. S. Verheule, M. J. van Kempen, S. Postma, et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **280**, 2103 (2001).
14. L. N. Bouman, J. J. Duivenvoorden, F. F. Bukauskas, and H. J. Jongsma, *J. Mol. Cell. Cardiol.* **21**, 407 (1989).
15. В. А. Веников и Г. В. Веников, *Теория подобия и моделирования. Применительно к задачам электроэнергетики* (УРСС, М., 2014).
16. R. Wilders, E. E. Verheijck, R. Kumar, et al., *Am. J. Physiol.* **271**, 2168 (1996).
17. М. М. Гурарий, С. Г. Русаков и Р. Р. Алиев, *Информационные технологии* **21** (9), 699 (2015).

Using Similitude Theory Applied for Mathematical Simulation of Pacemaker Activity of Rabbit Sinoatrial Node Cells

V.V. Galanin

Medical University "Reaviz", Chapayevskaya ul. 227, Samara, 443001 Russia

A mathematical model reproducing the function of the rabbit sinoatrial node is proposed. A similitude theory is applied to single or multiple sinoatrial node pacemaker cells with the goal of significantly simplifying the description of the system studied. This model provides analytical estimates for general frequency of pacemaker currents in mentioned pacemaker cells and is intended to reveal basal stable elements in sinoatrial node pacemaking mechanism.

Keywords: sinoatrial node, mathematical simulation, synchronization, rhythmogenesis, complex systems