

РАСЧЕТНО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СТЕПЕНИ ХАОТИЧНОСТИ АКТИВНОСТИ МОДЕЛЬНОЙ СРЕДЫ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ В УСЛОВИЯХ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ РАЗЛИЧНОГО ЧИСЛА ЭКТОПИЧЕСКИХ ФОКУСОВ

© 2018 г. Л.В. Мезенцева, С.С. Перцов

НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина, 125315, Москва, Балтийская ул., 8

E-mail: l.v.mezentseva@mail.ru

Поступила в редакцию 20.02.17 г.

После доработки 26.03.18 г.

Изучена взаимосвязь степени хаотичности активности модельной среды при фибрилляции желудочков от количества эктопических фокусов. Степень хаотичности активности модельной среды была оценена с помощью энтропии и фазовых портретов амплитуд фибриллярных осцилляций. Результаты вычислительных экспериментов сравнивались с результатами физиологических экспериментов, выполненных на крысах и собаках. Исследования показали увеличение степени хаотичности активности модельной среды с ростом числа эктопических фокусов в миокарде желудочков.

Ключевые слова: фибрилляция желудочков, математическое и компьютерное моделирование, энтропия.

Традиционно сложилось два подхода к моделированию процесса фибрилляции желудочков. Первый подход – микрофизиологический. Он основан на предположении, что для понимания механизма фибрилляции необходимо сначала изучить биофизические и биохимические процессы, происходящие в элементарном возбудимом элементе (клетке), а затем моделировать распространение возбуждения по сетям, составленным из таких элементарных возбудимых элементов. Математические модели, основанные на таком подходе, позволили выдвинуть разные гипотезы относительно механизмов нерегулярностей электрической активности сердца при фибрилляции желудочков: реентри, эктопические пейсмекеры, турбулентности в виде спиралей или роторов [1,2].

Другой, макрофизиологический подход [3–5], основывается на интегративных характеристиках процесса, позволяющих оценивать и моделировать интегративные характеристики степени хаотичности активности модельной среды и устойчивости сердечного ритма. Общим для всех гипотез о механизмах фибрилляции желудочков является наличие в миокарде желудочков при их фибрилляции одного или нескольких источников высокочастотной периодической активности. Настоящая работа является даль-

нейшим развитием интегративных подходов к изучению этой аритмии и направлена на изучение зависимости степени хаотичности активности модельной среды при фибрилляции от количества источников высокочастотной периодической активности, функционирующих в миокарде желудочков.

МЕТОДИКА

Компьютерное моделирование проводили с использованием математической модели [5], основанной на предположении, что суммарную электрическую активность сердца $F(t)$, отводимую от группы клеток, можно представить в виде суммы N независимых импульсных потоков $F_i(t - x_i)$ с прямоугольной формой импульса, постоянной частотой (f_i) и амплитудой (A_i) и различными величинами сдвигов фаз x_i между потоками:

$$F(t) = \sum F_i(t - x_i), \quad i = 1, 2, \dots, N. \quad (1)$$

Расчеты проводили с помощью специально разработанной программы MODVF. Программа позволяет исследовать зависимость суммарной электрической активности $F(t)$ от количественных характеристик составляющих импульсных потоков: N , f_i , A_i , x_i . Компьютерное

моделирование было направлено на изучение зависимости показателей степени хаотичности активности модельной среды при фибрилляции желудочков от числа и количественных характеристик составляющих импульсных потоков. Расчеты проводили в условных единицах. Число точек временного ряда амплитуд фибриллярных осцилляций принимали равным 100. Для каждого типа аритмии, определяемого числом импульсных потоков, изучали различные варианты комбинаций соотношений между периодами T_i импульсных потоков, их амплитудами (A_i) и фазовыми сдвигами (x_i). Интервал варьирования параметров принимали равным единице, диапазон варьирования параметров – от 1 до 8 усл. ед., общее число потоков – от двух до пяти. Для каждого типа аритмии было проведено 50 вычислительных экспериментов. Длительности импульсов предполагали много меньшими, чем величины соответствующих межимпульсных интервалов, и поэтому в расчет не принимали. Результаты вычислительных экспериментов сравнивали с результатами физиологических экспериментов, выполненных на крысах и собаках. Для анализа использовали результаты экспериментов, проведенных на пяти крысах-самцах линии Вистар массой 250–300 г (30 эпизодов фибрилляции) и пяти собаках массой 8000–16000 г (30 эпизодов фибрилляции). Фибрилляцию желудочков у наркотизированных животных (нембутал, 40 мг/кг) вызывали пачкой электрических импульсов длительностью 5 мс, наносимых в ранний период сердечного цикла (восходящая часть зубца «Т» на электрокардиограмме) через электроды, расположенные на миокарде левого желудочка. Амплитуду стимулов постепенно увеличивали до достижения порога фибрилляции. С помощью электродов-присосок регистрировали стандартные отведения электрограмм с поверхности миокарда правого и левого желудочков. Экспериментальные электрограммы сравнивали с теоретическими, полученными методом компьютерного моделирования. По каждому животному было протестировано не менее 50 вариантов моделей при следующих вариантах комбинаций параметров: $N = 2-5$, $f_i = 3-20$ Гц, $A_i = 1-8$ усл. ед., $x_i = 0-5$ усл. ед. Решение задачи поиска характеристик модели, при которых достигается наилучшее соответствие между результатами вычислительных и физиологических экспериментов, осуществляли с помощью метода наименьших квадратов [7]. С этой целью была выполнена аппроксимация экспериментальных распределений амплитуд фибриллярных осцилляций $P_{\text{exp}}(A_i)$ теоретическими распределениями $P_{\text{th}}(A_i)$. Для оценки отклоне-

ния функции $P_{\text{exp}}(A_i)$ от $P_{\text{th}}(A_i)$, и поиска той теоретической функции, которая наиболее близко соответствовала экспериментальной, использовали критерий минимума среднего квадратического отклонения:

$$\int |P_{\text{exp}}(A_i) - P_{\text{th}}(A_i)|^2 dA_i = \min. \quad (2)$$

Практическую реализацию этого алгоритма осуществляли путем построения гистограмм распределения амплитуд фибриллярных осцилляций и поиска минимума функции

$$D = \sum [P_i(\text{эксп}) - P_i(\text{мод})]^2 = \min, \quad (3)$$

где $i = 1, 2, \dots, m$ – номера столбцов экспериментальной ($P_i(\text{эксп})$) и рассчитанной с помощью модели ($P_i(\text{мод})$) гистограммы; m – число разрядов гистограммы. Расчеты по методу наименьших квадратов выполняли с учетом соответствующего данному эксперименту масштабирования характеристик теоретических электрограмм, что достигалось умножением на корректирующие коэффициенты, позволяющие перевести шкалу частот эктопических фокусов из усл. ед. в Гц. Методом компьютерного моделирования были проведены расчеты теоретических временных рядов фибриллярных осцилляций для различных вариантов комбинаций параметров. Затем визуальным сравнением расчетных гистограмм распределения амплитуд с экспериментальными отбирали десять наиболее близких вариантов, после чего из них методом наименьших квадратов находили оптимальный вариант. Степень хаотичности активности модельной среды оценивали с помощью энтропии и фазовых портретов амплитуд фибриллярных осцилляций. Величину энтропии оценивали по формуле

$$S = -k \int P(x, t) \log P(x, t) dx, \quad (4)$$

где $P(x, t)$ – плотность вероятности того или иного состояния системы в данный момент времени t , оцениваемая по гистограмме распределения амплитуд, k – коэффициент пропорциональности, мы полагали $k = 1$. Хаос-анализ расчетных электрограмм (построение фазовых портретов, расчет величины энтропии) проводили с использованием специально разработанной нами программы CHAOS. Статистический анализ результатов вычислительных экспериментов проводили с использованием стандартных средств, входящих в пакет прикладных программ Excel for Windows, v. 6.0. Достоверность различия показателей оценивали с помощью критерия Стьюдента.

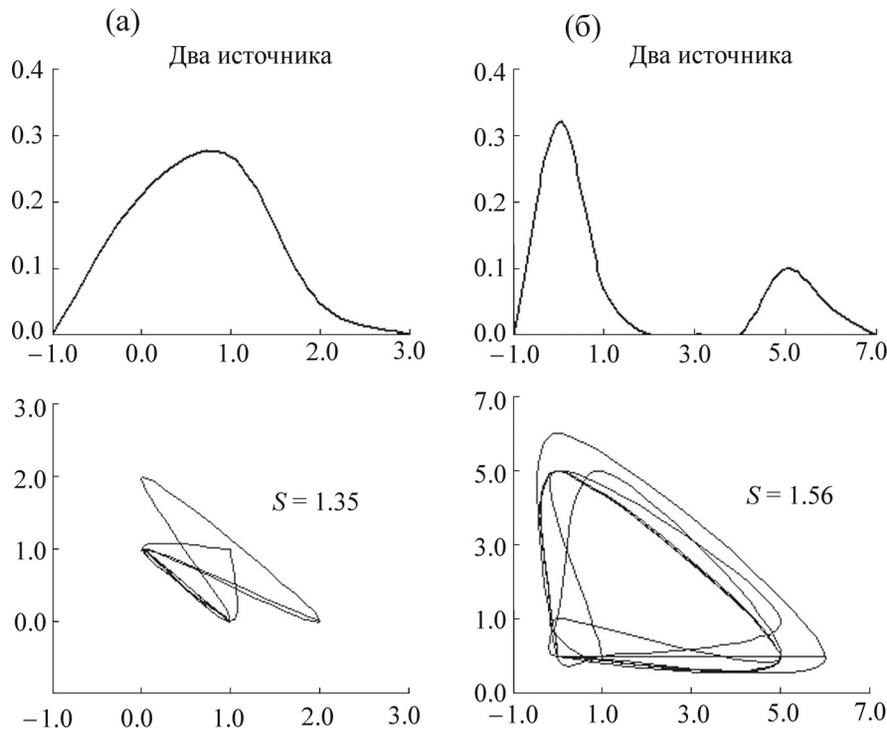


Рис. 1. Функции распределения амплитуд фибриллярных осцилляций и их фазовые портреты для активности среды, обусловленной двумя эктопическими источниками ритмической активности с различными значениями амплитудно-частотных характеристик эктопических фокусов. (а) – $T_1 = 5$, $T_2 = 2$; $A_1 = A_2 = 1$; $x_1 = x_2 = 0$. (б) – $T_1 = 5$, $T_2 = 4$; $A_1 = A_2 = 5$; $x_1 = x_2 = 0$. На функциях распределения амплитуд фибриллярных осцилляций: ось абсцисс – величина амплитуды $A(i)$, усл. ед.; ось ординат – относительное число осцилляций с данной амплитудой N_i/N . На фазовых портретах: ось абсцисс – величина амплитуды $A(i)$, усл. ед.; ось ординат – величина амплитуды $A(i + 1)$, усл. ед.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты вычислительных экспериментов демонстрируют большое разнообразие внутренней структуры хаоса активности модельной среды при фибрилляции желудочков. Независимо от числа эктопических фокусов, отмечались различные типы функций распределения амплитуд фибриллярных осцилляций: одномодальные, двумодальные и полимодальные. Как модальность гистограмм, так и геометрия фазовых портретов определялись соотношениями между амплитудно-частотными и фазовыми характеристиками эктопических фокусов. На рис. 1 показаны примеры функций распределения амплитуд фибриллярных осцилляций и их фазовые портреты для активности среды, обусловленной двумя эктопическими источниками ритмической активности. Если оба эктопических фокуса синхронизированы по фазе ($x_i = 0$), имеют равные амплитуды ($A_i = 1$) и различаются только периодами ($T_1 = 5$, $T_2 = 2$), то функция распределения амплитуд фибриллярных осцилляций имеет одномодальный характер, а внутренняя структура хаоса характеризуется циклическим типом фазовых портретов, вытянутых

вдоль левой диагонали фазовой плоскости (рис. 1а). Если же оба эктопических фокуса различаются не только по частотным, но и по амплитудным характеристикам, то при значениях амплитуд $A_1 = 1$, $A_2 = 5$ функция распределения амплитуд фибриллярных осцилляций приобретает двумодальный характер, а геометрия фазовых портретов, сохраняя циклический характер, значительно увеличивается по площади и приобретает трехвершинную форму (рис. 1б). На рис. 2 показаны примеры функций распределения амплитуд фибриллярных осцилляций и их фазовых портретов для активности среды, обусловленной тремя эктопическими источниками ритмической активности. В этом случае также типы геометрических форм фазовых портретов и функций распределения амплитуд фибриллярных осцилляций зависят от соотношений между амплитудно-частотными и фазовыми характеристиками эктопических фокусов. Если все три эктопических источника синхронизированы по фазе ($X_i = 0$), имеют равные амплитуды ($A_i = 1$) и различаются только по частотным характеристикам ($T_1 = 5$, $T_2 = 3$, $T_3 = 2$), то функция распределения амплитуд

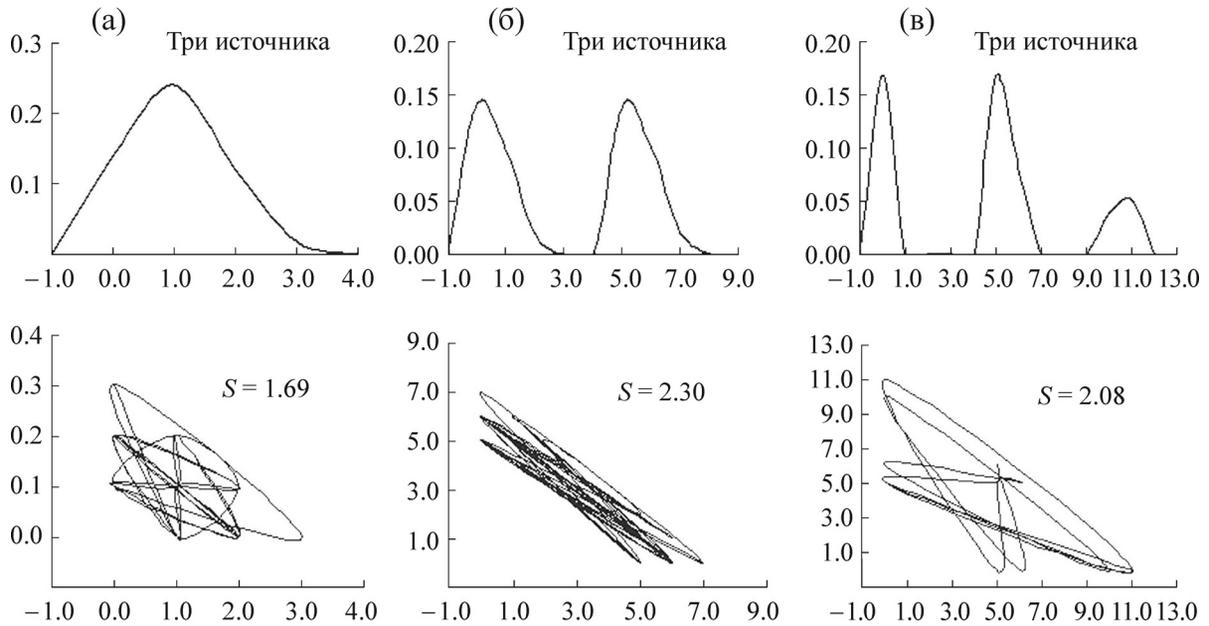


Рис. 2. Функции распределения амплитуд фибриллярных осцилляций и их фазовые портреты для активности среды, обусловленной тремя эктопическими источниками ритмической активности с различными значениями амплитудно-частотных характеристик эктопических фокусов. (а) – $T_1 = 5, T_2 = 3, T_3 = 2; A_1 = A_2 = A_3 = 1; x_1 = x_2 = x_3 = 0$. (б) – $T_1 = 5, T_2 = 3, T_3 = 2; A_1 = 1, A_2 = 1, A_3 = 5; x_1 = x_2 = x_3 = 0$. (в) – $T_1 = 2, T_2 = 3, T_3 = 4; A_1 = 5, A_2 = 5, A_3 = 1; x_1 = x_2 = x_3 = 0$. Обозначения осей, как на рис. 1.

фибриллярных осцилляций имеет одномодальный характер, а внутренняя структура хаоса характеризуется поливершинным типом фазовых портретов, как это можно видеть из рис. 2а. Если же оба эктопических источника различаются не только по частотным, но и по амплитудным характеристикам, то при значениях амплитуд $A_1 = 1, A_2 = 1, A_3 = 5$, функция распределения амплитуд фибриллярных осцилляций приобретает двумодальный характер, а фазовый портрет сплющивается и вытягивается вдоль диагонали фазовой плоскости, как это можно видеть из рис. 2б. Если соотношения между периодами эктопических источников остаются те же, а их амплитуды изменить ($A_1 = 5, A_2 = 5, A_3 = 1$), то функция распределения амплитуд фибриллярных осцилляций приобретает полимодальный характер, а фазовый портрет увеличивается по площади и приобретает трехвершинную форму, как это можно видеть из рис. 2в.

Дальнейший анализ геометрических характеристик фазовых портретов для активности среды, обусловленной четырьмя и пятью эктопическими фокусами, показал большое разнообразие внутренней структуры хаоса этих процессов. Как модальность гистограмм, так и геометрия фазовых портретов определялись соотношениями между амплитудно-частотными и фазовыми характеристиками эктопических ис-

точников. На рис. 3 показаны примеры функций распределения амплитуд фибриллярных осцилляций и их фазовые портреты для активности среды, обусловленной четырьмя и пятью эктопическими источниками ритмической активности. Если все четыре эктопических фокуса различаются по амплитудным ($A_1 = 8, A_2 = A_3 = A_4 = 1$) и частотным ($T_1 = 5, T_2 = 4, T_3 = 3, T_4 = 2$) характеристикам и синхронизированы по фазе ($x_i = 0$), то функция распределения амплитуд фибриллярных осцилляций имеет двухмодальный характер, а внутренняя структура хаоса характеризуется циклическим типом фазовых портретов с трехвершинной геометрией, как это можно видеть из рис. 3а. Аналогичную двухмодальную форму функции распределения амплитуд фибриллярных осцилляций имеет активность среды, обусловленная четырьмя эктопическими источниками, показанная на рис. 3б. В этом случае величина периода первого источника ($T_1 = 8$) в четыре раза превышает величину периода последнего источника ($T_1 = 8, T_2 = 5, T_3 = 3, T_4 = 2$), а амплитуда этого высокочастотного источника значительно превышает амплитуду первого, самого низкочастотного источника. ($A_1 = 1, A_2 = 1, A_3 = 1, A_4 = 8$). Но по геометрии фазовых портретов эта комбинация амплитудно-временных характеристик эктопических фокусов существенно отличается от предыдущей комбинации, как это

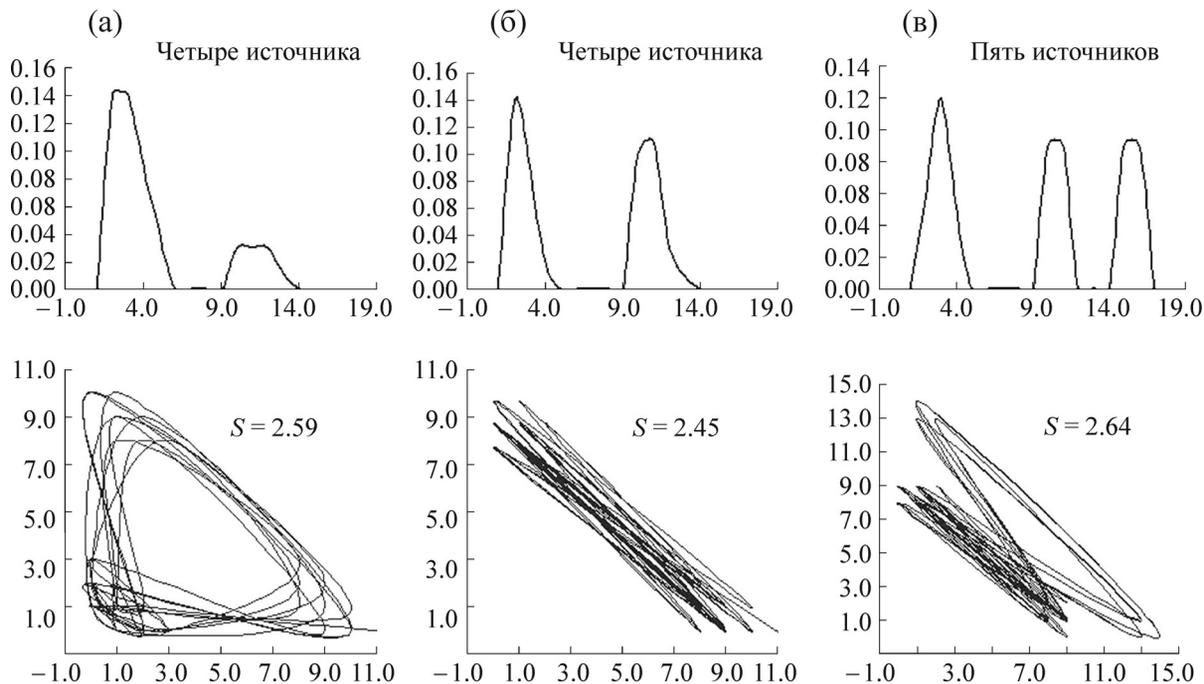


Рис. 3. Функции распределения амплитуд фибриллярных осцилляций и их фазовые портреты для активности среды, обусловленной четырьмя и пятью эктопическими источниками ритмической активности с различными значениями амплитудно-частотных характеристик эктопических фокусов. (а) – 4 источника: $T_1 = 5, T_2 = 4, T_3 = 3, T_4 = 2; A_1 = 8, A_2 = A_3 = A_4 = 1; x_1 = x_2 = x_3 = 0$. (б) – 4 источника: $T_1 = 8, T_2 = 5, T_3 = 3, T_4 = 2; A_1 = 1, A_2 = 1, A_3 = 1, A_4 = 8; x_1 = x_2 = x_3 = 0$. (в) – 5 источников: $T_1 = 9, T_2 = 8, T_3 = 4, T_4 = 3, T_5 = 2; A_1 = 1, A_2 = 5, A_3 = 1, A_4 = 1, A_5 = 8; x_1 = 4, x_2 = 2, x_3 = 1, x_4 = 0, x_5 = 0$. Обозначения осей – те же, что на рис. 1.

можно видеть из рис. 3б. В этом случае фазовый портрет сплющивается и вытягивается вдоль диагонали фазовой плоскости, так же как для трех эктопических источников (рис. 2б). На рис. 3в показаны примеры функций распределения амплитуд фибриллярных осцилляций и их фазовые портреты для активности среды, обусловленной пятью эктопическими источниками ритмической активности. В этом случае все пять эктопических фокусов различаются по амплитудам ($A_1 = 1, A_2 = 5, A_3 = 1, A_4 = 1, A_5 = 8$), периодам ($T_1 = 9, T_2 = 8, T_3 = 4, T_4 = 3, T_5 = 2$) и фазам ($X_1 = 4, X_2 = 2, X_3 = 1, X_4 = 0, X_5 = 0$). Можно видеть, что функция распределения амплитуд фибриллярных осцилляций имеет трехмодальный характер, а геометрия фазового портрета трансформируется в суперпозицию двух предыдущих форм – сплющенной вдоль диагонали фазовой плоскости (рис. 3б) и трехвершинной (рис. 3а).

Следующий этап – анализ количественных характеристик степени хаотичности активности модельной среды в условиях различного числа эктопических фокусов. Результаты анализа показали, что чем больше число эктопических фокусов, тем больше величина энтропии, т.е.

выше степень хаотичности активности среды (таблица). Из таблицы можно видеть, что если для активности среды, обусловленной двумя эктопическими фокусами, величина энтропии равна 1,54 усл. ед., то для трех источников – 1,81 усл. ед., а для пяти источников – 2,12 усл. ед. Дальнейший статистический анализ показал достоверное возрастание степени хаотичности активности модельной среды с ростом числа эктопических фокусов. Аналогичную тенденцию наблюдали и для других статистических характеристик степени хаотичности, представленных в таблице.

Физиологические эксперименты, проведенные на крысах и собаках, подтвердили результаты математического моделирования. Результаты расчетно-экспериментальных исследований показали, что с ростом числа эктопических фокусов в миокарде желудочков происходит увеличение степени хаотичности активности среды. На рис. 4 показан пример методики поиска оптимального варианта модели методом полиномиальной аппроксимации для крысы и собаки. Оказалось, что для крысы (рис. 4а) минимальное значение величины D достигается на модели активности среды, обусловленной

Показатели степени хаотичности активности модельной среды при фибрилляции желудочков в условиях различного числа эктопических фокусов

Показатель, усл. ед.	Число эктопических фокусов			
	2	3	4	5
Энтропия (среднее значение)	1,54	1,81*	1,90*	2,12*
Станд. отклонение энтропии	0,10	0,17	0,21	0,21*
Максимальное значение энтропии	1,79	2,17*	2,33*	2,45*
Минимальное значение энтропии	1,39	1,50	1,52	1,63*
Среднее значение амплитуд осцилляций	1,07	1,71*	2,07*	2,56*
Станд. отклонение амплитуд осцилляций	1,14	1,82*	2,29*	2,66*

Примечание. $P < 0,05$ по сравнению с двухфокусной фибрилляцией желудочков.

двумя эктопическими источниками ритмической активности с частотами 9,14 и 22,85 Гц. Величина амплитуды первого источника составляет 3 усл. ед., а второго – 2 усл. ед. В отличие от крысы, у собаки (рис. 4б) минимальное значение величины D достигается для модели с пятью эктопическими источниками с частотами 13,08, 7,62, 11,21, 9,76 и 11,41 Гц. У трех источников величины амплитуд составляли 2 усл. ед. и у двух источников – 1 усл. ед. Аналогичные расчеты, выполненные для остальных собак, показали, что у двух собак оптимальными вариантами были модели активности среды с четырьмя эктопическими фокусами и у трех собак – пятифокусные модели. В то же время результаты расчетов для крыс показали, что для четырех животных оптимальными вариантами были модели активности среды с двумя эктопическими фокусами и у одной крысы – трехфокусная модель. Сравнительный анализ показателей степени хаотичности активности среды у крыс и собак показал, что одновременно с более высоким значением числа эктопических фокусов у собак по сравнению с кры-

сами, у собак отмечаются и более высокие показатели степени хаотичности среды. Статистические показатели величины энтропии у собак ($2,3 \pm 0,2$) достоверно ($P < 0,05$) превышали аналогичные значения для крыс ($1,5 \pm 0,2$). Экспериментальными исследованиями на животных [4] было показано, что между электрической стабильностью сердца, оцениваемой по порогам фибрилляции желудочков, и степенью хаотичности активности среды существует взаимосвязь: чем выше энтропия, тем ниже пороги фибрилляции, т.е. ниже электрическая стабильность сердца. Поэтому результаты настоящих исследований свидетельствуют, что с ростом числа эктопических пейсмекеров имеет место не только увеличение степени хаотичности активности модельной среды при фибрилляции желудочков, но и снижение устойчивости сердечной деятельности.

Квазипериодические и хаотические осцилляции, аналогичные фибриллярным, лежат в основе функционирования сложных систем различной природы – физических [6], нейронных и генных сетей [7,8] и других. Ключевым во-

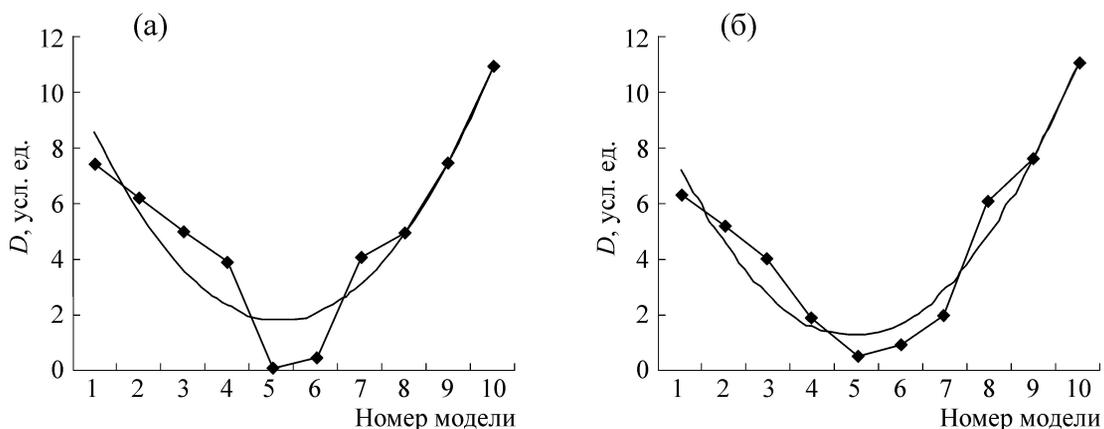


Рис. 4. Аппроксимация модели и эксперимента ((а) – крыса, (б) – собака) по методу наименьших квадратов. Ось абсцисс – номер модели, ось ординат – значения D , усл. ед., рассчитанные по формуле 3 для каждого варианта модели.

просом в исследованиях этих систем является связь между степенью упорядоченности структурно-функциональной организации сложной системы и ее устойчивостью. Этот вопрос всегда волновал социологов, которые искали ответ на вопрос об оптимальной политической организации общества: какая политическая система более устойчивая – однопартийная (один задающий ритм) или демократия (несколько пейсмейкеров) и какие оптимальные взаимоотношения должны быть установлены между их амплитудно-частотными и фазовыми характеристиками? В работе [9] исследованы вопросы циклической неустойчивости различных типов социальных организаций и показано, что наиболее оптимальным типом организации обладают хиральные системы, обладающие структурной симметричностью и функциональной асимметрией. Результаты настоящих исследований свидетельствуют, что чем больше число эктопических пейсмейкеров, тем ниже устойчивость сердечной деятельности. Системы с одним пейсмейкером локально устойчивы, но ненадежны, так как со временем возрастает вероятность сбоя из-за непредвиденных случайных обстоятельств. Наиболее устойчивыми являются системы с двумя взаимозаменяемыми пейсмейкерами, что согласуется с выводами об оптимальности хиральных систем. Наименее устойчивыми являются системы с активностью среды,

обусловленной большим числом эктопических фокусов. Результаты настоящих исследований могут оказаться полезным для клиницистов, так как они означают, что наиболее высокая вероятность успешного исхода реанимационных процедур имеет место для фибрилляции желудочков с двумя эктопическими пейсмейкерами. С ростом числа эктопических пейсмейкеров в миокарде желудочков вероятность успешного исхода реанимационных процедур снижается.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. Jalife, *Card. Electrophysiol. Clin.* **8** (3), 601 (2016).
2. A. V. Panfilov and P. Hogeweg, *Science* **270** (17), 1223 (1995).
3. P. V. Hsia, L. Fendelander, G. Harington, and R. J. Damiano, *J. Electrocardiol.* **29** (Suppl.), 189 (1996).
4. S. I. Kashtanov, L. V. Mesentseva, M. A. Zvyagintseva, et al., *Stress* **7** (3), 189 (2004).
5. Л. В. Мезенцева, *Биофизика* **57** (2), 350 (2012).
6. H. L. Yang and G. Radons, *Phys. Rev. E Stat. Nonlin. Soft Matter Phys.* **73** (6, Pt 2), 066201, (2006).
7. O. V. Maslennikov, V. I. Nekorkin, *Chaos* **26** (7), 073104. (2016).
8. Y. Suzuki, M. Lu, E. Ben-Jacob, J. N. Onuchic, *Sci. Rep.* **15**, 6, 21037 (2016).
9. И. А. Тогунов, *Эксклюзивный маркетинг* **2** (65), 3 (2008).

Numerical and Experimental Investigation of the Degree of Chaoticity of the Activities in a Simulation Environment in Ventricular Fibrillation in the Presence of Different Number of Ectopic Foci

L.V. Mezentseva and S.S. Pertsov

Anokhin Institute of Normal Physiology, Baltiyskaya ul. 8, Moscow, 125315 Russia

The relation between the degree of chaoticity of the activities in a simulation environment in ventricular fibrillation and the amount of ectopic foci has been studied. The degree of chaoticity of the activities in a simulation environment was estimated by entropy and phase portraits of the amplitudes of fibrillary oscillations. The results of computational experiments were compared to the results of physiological experiments with rats and dogs. The results show that the degree of chaoticity of the activities in a simulation environment in ventricular fibrillation increases when ectopic foci within the ventricular myocardium are growing in number.

Keywords: ventricular fibrillation, mathematical and computer modeling, entropy