

ВЫВОД МАКРОСКОПИЧЕСКОЙ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ПРОВОДИМОСТИ ДЕФОРМИРУЕМОГО МИОКАРДА НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА ЕГО МИКРОСТРУКТУРЫ

© 2018 г. И.Н. Вассерман, В.П. Матвеев, И.Н. Шардаков, А.П. Шестаков

Институт механики сплошных сред УрО РАН, 614013, Пермь, ул. Академика Королева, 1

E-mail: igorw@icmm.ru

Поступила в редакцию 17.05.16 г.

Построена модель изменения внутриклеточной проводимости миокарда при его деформации. Вывод макропроводимостей проведен на основе микроструктурной модели П. Хенда с соавт. (P.E. Hand, B.E. Griffith, and C.S. Peskin, *Bull. Math. Biol.*, **71** (7), 1707 (2009)), в которой сердечная ткань рассматривалась как периодическая решетка, где клетки являются прямоугольными призмами, заполненными проводящей жидкостью, а проводимость щелевых соединений учитывалась через граничные условия на их сторонах. При выводе зависимости проводимостей от деформации использован ряд обобщений, связанных с волокнисто-слоистой структурой ткани и характером деформации. Кроме того, предполагали, что цитоплазма представляет собой изотропный электролит с удельной проводимостью, не зависящей от деформации, проводимости щелевых соединений постоянны, а деформация клетки совпадает с макродеформацией ткани. С помощью метода гомогенизации значения проводимости аналитически выражены через размеры клетки, параметры периодичности решетки, электрические свойства миоплазмы и щелевых соединений. На основе этих соотношений построены зависимости проводимости ткани от ее деформации. Вначале рассмотрена более простая модель, где деформация представляет собой растяжение–сжатие в материальных осях. Затем построена модель для общего случая деформации. Наконец, эта модель обобщена с целью учета анизотропии миоплазмы, связанной с ее микроструктурой. Проведено сравнение с моделью, предложенной в монографии F.V. Sachse (*Computational Cardiology*, Springer, 2004). Показано, что обе модели могут быть хорошо согласованы для удлинений в интервале от 0,8 до 1,2.

Ключевые слова: миоплазма, щелевые соединения, внутриклеточная проводимость, микроструктурная модель.

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из главных причин преждевременной смерти в развитых странах. Распространение электрического возбуждения играет ведущую роль в работе сердца, поскольку оно координирует и запускает все остальные процессы в миокарде. Кроме того, нарушения сердечного ритма являются одними из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, и изучение причин их возникновения может способствовать своевременному предупреждению и лечению этих опасных состояний.

В сердечной мышце содержимое миоцитов (миоплазма) отделено от межклеточной среды мембраной, обладающей низкой проводимостью. Клеточная мембрана пронизана ионными каналами, делающими возможным обмен зарядами между разделяемыми средами и щелевыми соединениями (*gap junctions*), через которые происходит обмен зарядами между соседними клетками. В результате с макроскопической точки зрения сердечная мышца может рассматриваться как две проводящие среды – внекле-

точное и внутриклеточное пространство, взаимодействующие через мембрану [1,2].

Миоциты представляют собой удлиненные клетки, расположенные практически параллельно, образуя волокна, и сгруппированные в слои толщиной в три–четыре клетки, разделенные промежутками значительной толщины (*cleavage planes*), [3]. Благодаря волокнисто-слоистой организации сердечная ткань обладает значительной анизотропией [4]. Значения проводимости в разных направлениях различаются на порядки [2].

Электрическая стимуляция запускает рост концентрации ионов кальция в сердечной клетке, что, в свою очередь, приводит к сокращению сердечной мышцы (электромеханическое сопряжение). При этом сердце в процессе работы испытывает большие деформации, которые в свою очередь оказывают значительное воздействие на процесс электрического возбуждения (механоэлектрическая обратная связь). Это влияние заключается как в возникновении дополнительных трансмембранных токов (акти-

вируемые деформацией ионные каналы SAC) [5] и изменении электрофизических свойств клеточной мембраны при деформации (модулируемые деформацией ионные каналы SMC) [6], так и в изменении проводимости миокарда.

Элементы микроструктуры миокарда будут реагировать на его деформацию по-разному. Миоплазма представляет собой изотропный электролит с удельной проводимостью, не зависящей от деформации, щелевые соединения можно рассматривать как точечные постоянные резисторы.

При исследовании проводимости сердечной ткани возможны два крайних подхода [1]: один (наиболее распространенный) рассматривает миокард как анизотропную жидкость, когда проводимость в любом из направлений не зависит от деформации [7–12], происходит только поворот тензора проводимости вместе с материальными осями. Второй подход рассматривает миокард как пространственную решетку резисторов, для которой сопротивление между любыми двумя точками не меняется при деформации. Каждому из этих подходов соответствует свой носитель: у первого это миоплазма, у второго – щелевые соединения. В монографии [1] была предложена эмпирическая модель, где каждому из этих крайних случаев соответствуют крайние значения некоторого скалярного параметра.

С другой стороны, существует ряд работ, в которых с помощью метода гомогенизации макроскопические характеристики получаются из микроскопических моделей [13–18]. Рассматривая эти модели при параметрах, соответствующих различным деформированным состояниям, можно получить зависимости макроскопических характеристик от деформации. В большинстве из этих работ [13–17] внутриклеточное пространство и щелевые соединения моделируются с помощью области с довольно сложной геометрией, и для микромеханического моделирования необходимо решение краевой задачи численными методами. Поскольку при моделировании органа в целом необходимо находить эти зависимости в каждой точке, возникает необходимость решения затратной многоуровневой краевой задачи. Поэтому более разумным является использование упрощенных моделей при решении задач микромеханики.

К числу таких моделей относится микроструктурная модель П. Хенда с соавт. [18], для которой может быть получено аналитическое решение на микроуровне. В конце этой работы было предложено использовать полученные зависимости для моделирования проводимости деформированного миокарда, но дальше эта тема не была развита. Также в работе [18] показано, что внеклеточная проводимость слабо зависит от самих линейных размеров клетки,

а зависит в основном от отношения размеров клетки к соответствующим параметрам периодичности структуры (доля внеклеточного пространства). Поэтому следует ожидать, что внеклеточная проводимость будет слабо зависеть от деформации и в настоящей работе внимание будет сосредоточено на внутриклеточной макропроводимости.

В данной работе построена модель изменения внутриклеточной проводимости миокарда при его деформации. Вывод макропроводимостей проводился на основе микроструктурной модели П. Хенда с соавт. [18] с использованием ряда обобщений, связанных с волокнисто-слоистой структурой ткани и характером деформации. С помощью метода гомогенизации значения проводимости вдоль и поперек волокна аналитически выражаются через размеры клетки, параметры периодичности решетки, электрические свойства миоплазмы и щелевых соединений. На их основе строятся зависимости проводимости ткани от ее деформации. Вначале рассматривается более простая модель, где деформация представляет собой растяжение–сжатие в материальных осях. Затем строится модель для общего случая деформации. Наконец, эта модель обобщается с целью учета анизотропии миоплазмы, связанной с ее микроструктурой.

Целью данной работы является скорее получение общего вида соотношений для деформируемого миокарда, чем вычисление макропроводимостей на основе известных микрохарактеристик клетки.

ОПИСАНИЕ МОДЕЛИ

Построена модель изменения внутриклеточной проводимости миокарда при его деформации. Вывод макропроводимостей проводили на основе микроструктурной модели [18]. В этой работе сердечная ткань рассматривалась как периодическая решетка, где клетки являются прямоугольными призмами, заполненными изотропной проводящей средой, а проводимость щелевых соединений учитывалась через граничные условия на сторонах этих призм (рис. 1). Считается, что в направлении волокна клетки прилегают друг к другу.

Если деформация представляет собой растяжение–сжатие в материальных осях, то зависимость макропроводимостей от деформации может быть получена с помощью довольно простых обобщений модели [18]:

учитывается слоистая структура: периодичности в направлениях x_2 и x_3 – разные (обозначаются w_{p2} и w_{p3});

имеют место различные проводимости щелевых соединений в этих направлениях: g_2 и g_3 ;

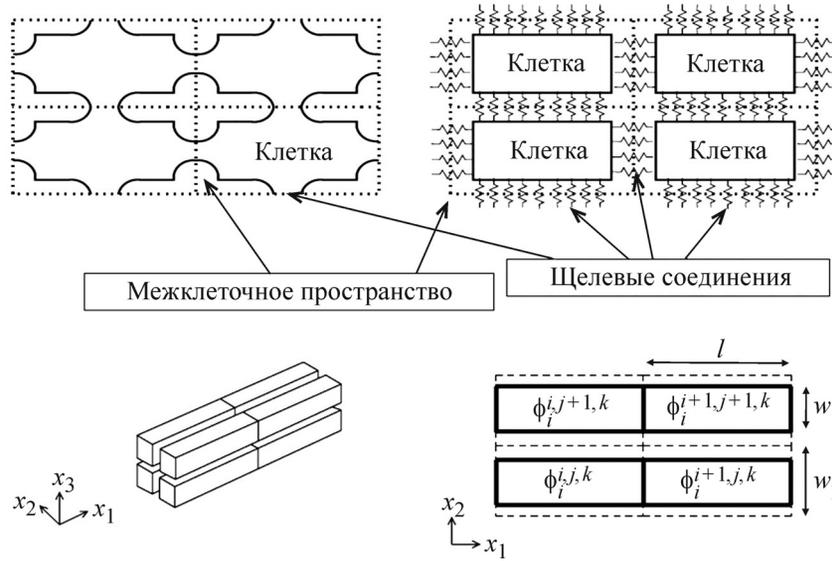


Рис. 1. Периодическая клеточная структура миокарда.

в общем случае размеры клетки в направлениях x_2 и x_3 – разные (обозначаются w_{c2} и w_{c3}). Хотя в недеформированном состоянии они могут быть одинаковыми, после деформации они окажутся различными.

При выводе зависимости проводимостей от деформации в этом случае были приняты следующие предположения:

цитоплазма представляет собой изотропный электролит с удельной проводимостью σ_c не зависящей от деформации;

проводимости щелевых соединений – постоянны;

деформация клетки = деформация внеклеточного пространства = деформация среды.

В этом случае уравнения проводимости для периодической структуры запишутся как

$$\begin{aligned}
 & -\sigma_c \partial_{x_1} \phi^{i,j,k}(l, x_2, x_3) = \\
 & = \frac{g_1}{w_{c2} w_{c3}} (\phi^{i,j,k}(l, x_2, x_3) - \phi^{i+1,j,k}(0, x_2, x_3)), \\
 & -\sigma_c \partial_{x_2} \phi^{i,j,k}(x_1, w_c, x_3) = \\
 & = \frac{g_2}{l w_{c3}} (\phi^{i,j,k}(x_1, w_c, x_3) - \phi^{i,j,k+1}(x_1, 0, x_3)), \\
 & -\sigma_c \partial_{x_3} \phi^{i,j,k}(x_1, x_2, w_c) = \\
 & = \frac{g_3}{l w_{c2}} (\phi^{i,j,k}(x_1, x_2, w_c) - \phi^{i,j,k+1}(x_1, x_2, 0)), \\
 & -\sigma_c \partial_{x_1} \phi^{i,j,k}(l, x_2, x_3) = -\sigma_c \partial_{x_1} \phi^{i+1,j,k}(0, x_2, x_3),
 \end{aligned}$$

$$-\sigma_c \partial_{x_2} \phi^{i,j,k}(x_1, w_c, x_3) = -\sigma_c \partial_{x_2} \phi^{i,j+1,k}(x_1, 0, x_3),$$

$$-\sigma_c \partial_{x_3} \phi^{i,j,k}(x_1, x_2, w_c) = -\sigma_c \partial_{x_3} \phi^{i,j,k+1}(x_1, x_2, 0).$$

Применение к этим уравнениям метода гомогенизации

$$\phi(\bar{x}) = \phi^0(\bar{x}) + \epsilon \phi^1(\bar{x}, \bar{y}), \tag{1}$$

где $\bar{y} = \bar{x}/\epsilon$ – быстрая переменная, и рассмотрение общего электрического тока через периодическую структуру в направлениях осей x_1 , x_2 и x_3 гомогенизации приводит к следующим соотношениям для макропроводимостей в соответствующих направлениях:

$$\begin{aligned}
 \sigma_1 &= \sigma_c \frac{w_{c2} w_{c3}}{w_{p2} w_{p3}} \left(1 - \frac{1}{1 + \kappa_1} \right); \\
 \sigma_2 &= \sigma_c \frac{w_{c3}}{w_{p3}} \left(1 - \frac{1}{1 + h_{c2} \kappa_2} \right); \quad \sigma_3 = \sigma_c \frac{w_{c2}}{w_{p2}} \left(1 - \frac{1}{1 + h_{c3} \kappa_3} \right).
 \end{aligned} \tag{2}$$

Здесь $h_{c2} = \frac{w_{c2}}{l}$, $h_{c3} = \frac{w_{c3}}{l}$, $\kappa_1 = \frac{g_1 l}{\sigma_c w_{c2} w_{c3}}$, $\kappa_2 =$

$$\frac{g_2}{\sigma_c w_{c3}}, \quad \kappa_3 = \frac{g_3}{\sigma_c w_{c2}}.$$

Исходными данными для этих соотношений являются электрические свойства миоплазмы и щелевых соединений, размеры клеток и периодичность структуры.

Уравнения (2) могут быть записаны в виде:

$$\frac{1}{\sigma_i} = \frac{1}{\beta_i} \left(\frac{1}{\sigma_c} + \frac{1}{\sigma_{gi}} \right) = \left(\frac{1}{\tilde{\sigma}_{ci}} + \frac{1}{\tilde{\sigma}_{gi}} \right), \quad (3)$$

где $\tilde{\sigma}_{ci} = \beta_i \sigma_c$, $\sigma_{g1} = \frac{g_1 l}{w_{c2} w_{c3}}$, $\sigma_{g2} = \frac{g_2 w_{c2}}{l w_{c3}}$, $\sigma_{g3} = \frac{g_3 w_{c3}}{l w_{c2}}$, $\tilde{\sigma}_{gi} = \beta_i \sigma_{gi}$ – приведенные удельные проводимости щелевых соединений в соответствующих направлениях. Здесь β_i – отношение площади сечения, перпендикулярного i -му направлению, занимаемого клетками к общей площади сечения. Эти величины могут быть вычислены как

$$\beta_1 = \frac{w_{c2} w_{c3}}{w_{p2} w_{p3}}; \beta_2 = \frac{w_{c3}}{w_{p3}}; \beta_3 = \frac{w_{c2}}{w_{p2}}.$$

В процессе деформации происходит изменение размеров клетки:

$$l = L \lambda_1, \quad w_{c2} = W_{c2} \lambda_2, \quad w_{c3} = W_{c3} \lambda_3, \quad (4)$$

где L, W_{c2}, W_{c3} – первоначальные размеры.

Подставив выражение (4) в выражение (3), получим:

$$\frac{1}{\sigma_1} = \left(\frac{1}{\tilde{\sigma}_{c1}} + \frac{1}{\tilde{\sigma}_{g1}^0} \frac{\lambda_2 \lambda_3}{\lambda_1} \right), \quad (5)$$

$$\frac{1}{\sigma_2} = \left(\frac{1}{\tilde{\sigma}_{c2}} + \frac{1}{\tilde{\sigma}_{g2}^0} \frac{\lambda_1 \lambda_3}{\lambda_2} \right), \quad \frac{1}{\sigma_3} = \left(\frac{1}{\tilde{\sigma}_{c3}} + \frac{1}{\tilde{\sigma}_{g3}^0} \frac{\lambda_1 \lambda_2}{\lambda_3} \right).$$

Здесь $\tilde{\sigma}_{gi}^0$ – значения $\tilde{\sigma}_{gi}$ в недеформированном состоянии.

Уравнения (5) могут быть выражены через макроскопически измеряемые параметры:

$$\sigma_1 = \sigma_1^0 \left(\left(\frac{\lambda_2 \lambda_3}{\lambda_1} - 1 \right) a_1 + 1 \right)^{-1}, \quad (6)$$

$$\sigma_2 = \sigma_2^0 \left(\left(\frac{\lambda_1 \lambda_3}{\lambda_2} - 1 \right) a_2 + 1 \right)^{-1},$$

$$\sigma_3 = \sigma_3^0 \left(\left(\frac{\lambda_1 \lambda_2}{\lambda_3} - 1 \right) a_3 + 1 \right)^{-1},$$

которые связаны с микропараметрами следующим образом:

$$a_i = \frac{\sigma_c}{\sigma_c + \sigma_{gi}^0}, \quad \frac{1}{\sigma_i^0} = \left(\frac{1}{\tilde{\sigma}_{ci}^0} + \frac{1}{\tilde{\sigma}_{gi}^0} \right). \quad (7)$$

Для несжимаемой среды $\lambda_1 \lambda_2 \lambda_3 = 1$, и соотношения (6) принимают вид

$$\sigma_i = \sigma_i^0 ((\lambda_i^{-2} - 1) a_i + 1)^{-1}.$$

Для более общего случая, когда главные оси деформации не совпадают с материальными осями, обусловленными волокнисто-слоистой структурой миокарда, в этих материальных осях присутствуют сдвиги. В результате периодическая структура, которая в недеформированном состоянии рассматривалась как прямоугольная, при деформировании становится косоугольной (рис. 2). Нормали в отсчетной и текущей конфигурации связаны как $\mathbf{n}_j da = \mathbf{J} \mathbf{F}^{-T} \cdot \mathbf{N}_j dA$ (формула Нансона), соответствующие удельные проводимости щелевых соединений, приведенные к поверхности – как $\gamma_j da = \Gamma_j dA$. Здесь \mathbf{F} – тензор градиента деформации.

В этом случае уравнения проводимости для периодической структуры запишутся как:

$$-\Delta \phi^{i,j,k}(\bar{x}) = 0 \text{ in } \Omega^{i,j,k}, \quad (8)$$

$$-\sigma_c \nabla \phi^{i,j,k}(l, x_2, x_3) \mathbf{n}_1 = \gamma_1 (\phi^{i,j,k}(l, x_2, x_3) - \phi^{i+1,j,k}(0, x_2, x_3)), \quad (9)$$

$$-\sigma_c \nabla \phi^{i,j,k}(x_1, w_{c2}, x_3) \mathbf{n}_2 = \gamma_2 (\phi^{i,j,k}(x_1, w_{c2}, x_3) - \phi^{i,j+1,k}(x_1, 0, x_3)), \quad (10)$$

$$-\sigma_c \nabla \phi^{i,j,k}(x_1, x_2, w_{c3}) \mathbf{n}_3 = \gamma_3 (\phi^{i,j,k}(x_1, x_2, w_{c3}) - \phi^{i,j,k+1}(x_1, x_2, 0)), \quad (11)$$

$$(\nabla \phi^{i,j,k}(l, x_2, x_3) - \nabla \phi^{i+1,j,k}(0, x_2, x_3)) \mathbf{n}_1 = 0, \quad (12)$$

$$(\nabla \phi^{i,j,k}(x_1, w_{c2}, x_3) - \nabla \phi^{i,j+1,k}(x_1, 0, x_3)) \mathbf{n}_2 = 0, \quad (13)$$

$$(\nabla \phi^{i,j,k}(x_1, x_2, w_{c3}) - \nabla \phi^{i,j,k+1}(x_1, x_2, 0)) \mathbf{n}_3 = 0. \quad (14)$$

Подставляя формулу Нансона, соотношение для плотностей щелевых соединений, и применяя метод гомогенизации в виде, предложенном в работе [17], имеем:

$$\phi(\bar{x}) = \phi^0(\bar{x}) + \varepsilon \phi^1(\bar{x}, \bar{y}), \quad (15)$$

$$\partial_{x_i}(\cdot) \rightarrow \partial_{x_i}(\cdot) + \varepsilon^{-1} F_{ji}^{-1} \partial_{y_j}(\cdot), \quad (16)$$

где $\bar{y} = \bar{X}/\varepsilon$ – быстрая переменная, \bar{X} – координаты в отсчетной конфигурации. Таким образом, приходим к решению системы:

$$-C_{ij}^{-1} \partial_{y_i} \partial_{y_j} \phi^1(\bar{x}; \bar{y}) = 0 \text{ in } Y_i = [0, 1] \times [0, h_{c2}] \times [0, h_{c3}], \quad (17)$$

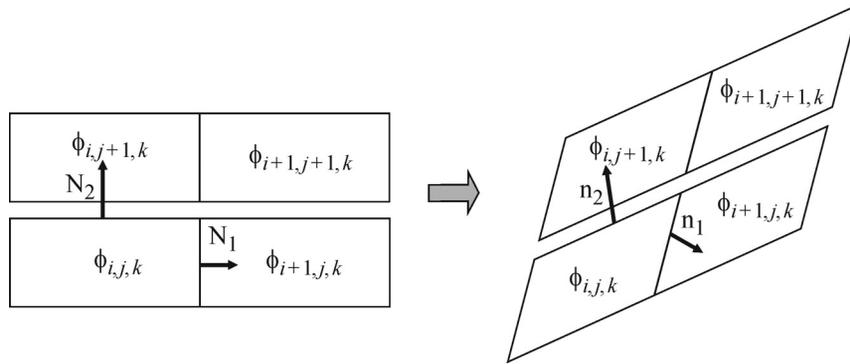


Рис. 2. Периодическая клеточная структура деформированного миокарда. Общий случай.

$$-C_{1j}^{-1} \partial_{y_j} \phi^1(x; 1, y_2, y_3) - \kappa_1(\phi^1(x; 1, y_2, y_3) - \phi^1(x; 0, y_2, y_3)) = F_{1j}^{-1} \partial_{x_j} \phi^0(x), \quad (18)$$

$$-C_{1j}^{-1} \partial_{y_j} w_k(x; 1, y_2, y_3) - \kappa_1(w_k(x; 1, y_2, y_3) - w_k(x; 0, y_2, y_3)) = F_{1k}^{-1}, \quad (27)$$

$$-C_{2j}^{-1} \partial_{y_j} \phi^1(x; y_1, h_{c2}, y_3) - \kappa_2(\phi^1(x; y_1, h_{c2}, y_3) - \phi^1(x; y_1, 0, y_3)) = F_{2j}^{-1} \partial_{x_j} \phi^0(x), \quad (19)$$

$$-C_{2j}^{-1} \partial_{y_j} w_k(x; y_1, h_{c2}, y_3) - \kappa_2(w_k(x; y_1, h_{c2}, y_3) - w_k(x; y_1, 0, y_3)) = F_{2k}^{-1}, \quad (28)$$

$$-C_{3j}^{-1} \partial_{y_j} \phi^1(x; y_1, y_2, h_{c3}) - \kappa_3(\phi^1(x; y_1, y_2, h_{c3}) - \phi^1(x; y_1, y_2, 0)) = F_{3j}^{-1} \partial_{x_j} \phi^0(x), \quad (20)$$

$$-C_{3j}^{-1} \partial_{y_j} w_k(x; y_1, y_2, h_{c3}) - \kappa_3(w_k(x; y_1, y_2, h_{c3}) - w_k(x; y_1, y_2, 0)) = F_{3k}^{-1}, \quad (29)$$

$$C_{1j}^{-1} \partial_{y_j} (\phi^1(x; 1, y_2, y_3) - \phi^1(x; 0, y_2, y_3)) = 0, \quad (21)$$

$$C_{1j}^{-1} \partial_{y_j} (w_k(x; 1, y_2, y_3) - w_k(x; 0, y_2, y_3)) = 0, \quad (30)$$

$$C_{2j}^{-1} \partial_{y_j} (\phi^1(x; y_1, h_{c2}, y_3) - \phi^1(x; y_1, 0, y_3)) = 0, \quad (22)$$

$$C_{2j}^{-1} \partial_{y_j} (w_k(x; y_1, h_{c2}, y_3) - w_k(x; y_1, 0, y_3)) = 0, \quad (31)$$

$$C_{3j}^{-1} \partial_{y_j} (\phi^1(x; y_1, y_2, h_{c3}) - \phi^1(x; y_1, y_2, 0)) = 0. \quad (23)$$

$$C_{3j}^{-1} \partial_{y_j} (w_k(x; y_1, y_2, h_{c3}) - w_k(x; y_1, y_2, 0)) = 0. \quad (32)$$

Здесь

$$\kappa_i = \frac{\Gamma_i l}{\sigma_{c^i j}}, \quad (24)$$

Будем искать решение (26)–(32) в виде линейных функций быстрых переменных:

$$w_k = A_i^k y_i + B_k. \quad (33)$$

а C – тензор меры деформации Коши–Грина.

Ищем решение (17)–(23) в виде

$$\phi^1(\vec{x}, \vec{y}) = \sum_{k=1}^3 \partial_{x_k} \phi^0(\vec{x}) w_k(\vec{y}), \quad (25)$$

где w_k (фундаментальные решения) являются решениями следующих систем уравнений (для каждого $k = 1, 2, 3$):

$$-C_{ij}^{-1} \partial_{y_i} \partial_{y_j} w_k(\vec{y}) \text{ in } Y_i = [0, 1] \times [0, h_{c2}] \times [0, h_{c3}], \quad (26)$$

Поскольку нам в дальнейшем понадобится только $\partial_{y_j} w_k = A_j^k$, то B^k вычислять нет необходимости. Коэффициенты A_j^k находятся из решения системы линейных алгебраических уравнений:

$$\begin{aligned} -C_{1j}^{-1} A_j^k - \tilde{\kappa}_1 A_1^k &= F_{1k}^{-1}, \\ -C_{2j}^{-1} A_j^k - \tilde{\kappa}_2 A_2^k &= F_{2k}^{-1}, \\ -C_{3j}^{-1} A_j^k - \tilde{\kappa}_3 A_3^k &= F_{3k}^{-1}, \end{aligned} \quad (34)$$

где $\tilde{\kappa}_1 = \kappa_1$; $\tilde{\kappa}_2 = h_{c2} \kappa_2$; $\tilde{\kappa}_3 = h_{c3} \kappa_3$, $h_{ci} = \frac{w_{ci}}{l}$.

Таким образом,

$$\partial_{y_i} w_k = M_{ij}^{-1} F_{jk}^{-1}, \quad (35)$$

где

$$\mathbf{M} = -\mathbf{C}^{-1} - \tilde{\mathbf{K}},$$

$$\tilde{\mathbf{K}} = \begin{pmatrix} \tilde{\kappa}_1 & 0 & 0 \\ 0 & \tilde{\kappa}_2 & 0 \\ 0 & 0 & \tilde{\kappa}_3 \end{pmatrix}. \quad (36)$$

В данном случае для вычисления макропроводимостей вместо рассмотрения общего тока в соответствующих направлениях продолжаем использование метода гомогенизации, удерживая члены в уравнении, соответствующем уравнению Лапласа при $\epsilon^0 = 1$ и интегрируем полученное уравнение по $Y_i = [0, 1] \times [0, h_{c2}] \times [0, h_{c3}]$. В результате имеем

$$\int_{Y_i} \sigma_c (\partial_{x_i} \partial_{x_i} \phi^0(x) + \partial_{x_i} F_{ji}^{-1} \partial_{y_j} \phi^1(x, y) + \partial_{y_j} F_{ji}^{-1} \partial_{x_i} \phi^1(x, y)) dV = 0.$$

Использование формулы Гаусса (теоремы о дивергенции) приводит к уравнению

$$\int_{Y_i} \sigma_c (\partial_{x_i} (\partial_{x_i} \phi^0(x) + F_{ji}^{-1} \partial_{y_j} \phi^1(x, y))) dV + \int_{\partial Y_i} N_j F_{ji}^{-1} \partial_{x_i} \phi^1(x, y) dV = 0. \quad (37)$$

Последний интеграл в уравнении (37) равен нулю, поскольку части этого интеграла на противоположных гранях параллелепипеда Y_i равны по величине и противоположны по знаку.

Подстановка (25) и (35) в (37) приводит к

$$\partial_{x_i} \left(\int_{Y_i} (\sigma_c (\delta_{ik} + F_{ji}^{-1} M_{jl}^{-1} F_{lk}^{-1})) dV \right) \partial_{x_k} \phi^0(x) = 0. \quad (38)$$

Рассматривая структуру уравнения (37), можно получить формулу для вычисления тензора макропроводимостей:

$$d_{ik} = \frac{\sigma_c V_c}{V_p} (\delta_{ik} + F_{ji}^{-1} M_{jl}^{-1} F_{lk}^{-1}), \quad (39)$$

где \mathbf{M} – матрица, вычисляемая согласно (36), V_c – объем клетки, V_p – объем ячейки периодичности.

В матричном виде формула (38) может быть записана, как:

$$\mathbf{d} = \frac{\sigma_c V_c}{V_p} (\mathbf{I} + \mathbf{F}^{-T} \mathbf{M}^{-1} \mathbf{F}^{-1}) =$$

$$= \frac{\sigma_c V_c}{V_p} (\mathbf{I} + (\mathbf{F} \mathbf{M} \mathbf{F}^T)^{-1}) = \frac{\sigma_c V_c}{V_p} (\mathbf{I} - (\mathbf{I} + \mathbf{F} \tilde{\mathbf{K}} \mathbf{F}^T)^{-1}) =$$

$$= \frac{\sigma_c V_c}{V_p} (\mathbf{F} \tilde{\mathbf{K}} \mathbf{F}^T (\mathbf{I} + \mathbf{F} \tilde{\mathbf{K}} \mathbf{F}^T)^{-1}) =$$

$$= \frac{\sigma_c V_c}{V_p} (\mathbf{I} + \mathbf{F}^{-T} \tilde{\mathbf{K}}^{-1} \mathbf{F}^{-1})^{-1} = \beta_1 (\mathbf{d}_c^{-1} + \mathbf{d}_g^{-1})^{-1}, \quad (40)$$

где

$$\mathbf{d}_c = \sigma_c \mathbf{I}, \quad \mathbf{d}_g = \sigma_c \mathbf{F} \tilde{\mathbf{K}} \mathbf{F}^T = J_{-1} \hat{\mathbf{K}} \mathbf{F}^T \quad (41)$$

– приведенные проводимости цитоплазмы и щелевых соединений, а

$$\beta_1 = \frac{V_c}{V_p} = \frac{w_{c2} w_{c3}}{w_{p2} w_{p3}}, \quad (42)$$

– объемная доля клеток во всей ткани.

Здесь

$$\hat{\mathbf{K}} = \sigma_c J \tilde{\mathbf{K}} = \begin{pmatrix} \Gamma_1 l & 0 & 0 \\ 0 & \Gamma_2 w_{c2} & 0 \\ 0 & 0 & \Gamma_3 w_{c3} \end{pmatrix}.$$

Все вычисленные здесь проводимости – это проводимости в текущей конфигурации. Однако в процессе численного анализа бывает удобнее работать в фиксированной отсчетной конфигурации. Согласно работе [19], соотношение между тензорами проводимости в отсчетной и текущей конфигурациях записывается, как

$$\mathbf{D} = J \mathbf{F}^{-1} \mathbf{d} \mathbf{F}^{-T}. \quad (43)$$

Тогда соотношение (56) принимает вид

$$\mathbf{D} = \beta_1 (\mathbf{D}_c^{-1} + \mathbf{D}_g^{-1})^{-1},$$

где

$$\mathbf{D}_c = \sigma_c J \mathbf{C}^{-1}, \quad \mathbf{D}_g = \sigma_c J \hat{\mathbf{K}} = \hat{\mathbf{K}}. \quad (44)$$

Следует заметить, что общая модель, описываемая соотношениями (40)–(44), несмотря на то что рассматривает более общие поля деформирования, в каком-то смысле является более ограниченной, так как может быть использована только при предположении об изотропии миоплазмы. Анизотропия проводимости миокарда в этом случае является результатом только сопротивления щелевых соединений. Для соотношений (5) и (6) это предположение не обязательно. Однако благодаря внутренней структуре клетки, содержащей параллельные нитевидные структуры – миофибриллы, эффек-

тивная проводимость самой миоплазмы может быть анизотропной. Тем не менее соотношения общей модели можно обобщить следующим образом.

Будем предполагать, что тензор проводимости цитоплазмы в начальных осях анизотропии является диагональным:

$$\mathbf{d}_c^0 = \begin{bmatrix} \sigma_c^0 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_c^0 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_n^0 \end{bmatrix}$$

Предположим также, что проводимость цитоплазмы в каждой из осей не меняется. Происходит только поворот тензора проводимости вместе с материальными осями:

$$\mathbf{d}_c = \tilde{\mathbf{R}} \mathbf{d}_c^0 \tilde{\mathbf{R}}^T.$$

Здесь $\tilde{\mathbf{R}}$ – матрица поворота осей анизотропии, чьи столбцы представляют собой компоненты единичных векторов материальных осей $\tilde{\mathbf{a}}, \tilde{\mathbf{b}}, \tilde{\mathbf{c}}$.

$$\tilde{\mathbf{R}} = \begin{bmatrix} \tilde{a}_x & \tilde{b}_x & \tilde{c}_x \\ \tilde{a}_y & \tilde{b}_y & \tilde{c}_y \\ \tilde{a}_z & \tilde{b}_z & \tilde{c}_z \end{bmatrix}$$

Эти единичные векторы находятся путем ортонормализации (процесс Грамма–Шмидта) отображений в текущую конфигурацию единичных векторов материальных осей $\mathbf{a} = \mathbf{F}\mathbf{a}^0, \mathbf{b} = \mathbf{F}\mathbf{b}^0, \mathbf{c} = \mathbf{F}\mathbf{c}^0$ (именно в этом порядке). Здесь $\mathbf{a}^0, \mathbf{b}^0, \mathbf{c}^0$ – первоначальные векторы материальных осей.

Следует заметить, что матрица $\tilde{\mathbf{R}}$ – не то же самое, что матрица \mathbf{R} , получаемая в резуль-

тате полярного разложения $\mathbf{F} = \mathbf{R}\mathbf{U}$ и описывающая поворот главных осей деформации.

ПРИМЕРЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ

Недеформированное состояние. Для недеформированного состояния $\mathbf{F} = \mathbf{I}, \mathbf{C} = \mathbf{I}, \mathbf{J} = 1$. Тензор макропроводимостей вычисляется по формуле

$$\mathbf{d} = \frac{V_c}{V_p} \begin{bmatrix} \left(\frac{1}{\sigma_c} + \frac{1}{\sigma_{g1}^0} \right)^{-1} & 0 & 0 \\ 0 & \left(\frac{1}{\sigma_c} + \frac{1}{\sigma_{g2}^0} \right)^{-1} & 0 \\ 0 & 0 & \left(\frac{1}{\sigma_c} + \frac{1}{\sigma_{g2}^0} \right)^{-1} \end{bmatrix} \quad (45)$$

Здесь $\sigma_{g1}^0 = \Gamma_1 l, \sigma_{g2}^0 = \Gamma_2 w_{c2}, \sigma_{g3}^0 = \Gamma_3 w_{c3}, \frac{V_c}{V_p} =$

$$\beta_1 = \frac{w_{c2} w_{c3}}{w_{p2} w_{p3}}$$

Растяжение–сжатие в материальных осях. Сравнение общей и частной модели. Для случая растяжения–сжатия в материальных осях имеем

$$\mathbf{F} = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix}; \mathbf{C} = \begin{pmatrix} \lambda_1^{-2} & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2^{-2} & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3^{-2} \end{pmatrix}$$

Тензор макропроводимостей может быть представлен в следующем виде:

$$\mathbf{d} = \frac{V_c}{V_p} \begin{bmatrix} \left(\frac{1}{\sigma_c} + \frac{1}{\sigma_{g1}^0} \frac{\lambda_2 \lambda_3}{\lambda_1} \right)^{-1} & 0 & 0 \\ 0 & \left(\frac{1}{\sigma_c} + \frac{1}{\sigma_{g2}^0} \frac{\lambda_1 \lambda_3}{\lambda_2} \right)^{-1} & 0 \\ 0 & 0 & \left(\frac{1}{\sigma_c} + \frac{1}{\sigma_{g2}^0} \frac{\lambda_1 \lambda_2}{\lambda_3} \right)^{-1} \end{bmatrix} \quad (46)$$

Значения продольной проводимости, полученные по формуле (46), совпадают со значениями, представленными частной моделью, описываемой формулами (5) и (6). Для поперечных проводимостей имеет место совпадение с точностью до множителей.

Рассмотрим этот парадокс. При вычислении β_2 и β_3 считается, что сечения взяты в плос-

костях, чьи нормали ориентированы точно по направлениям, перпендикулярным волокну, и что эти плоскости содержат волокно целиком. При малейшем отклонении ориентации этих плоскостей β_2 и β_3 становятся равными β_1 (см. рис. 3).

Сравнение с моделью, предложенной в книге F.B. Sachse. Было проведено сравнение с мо-

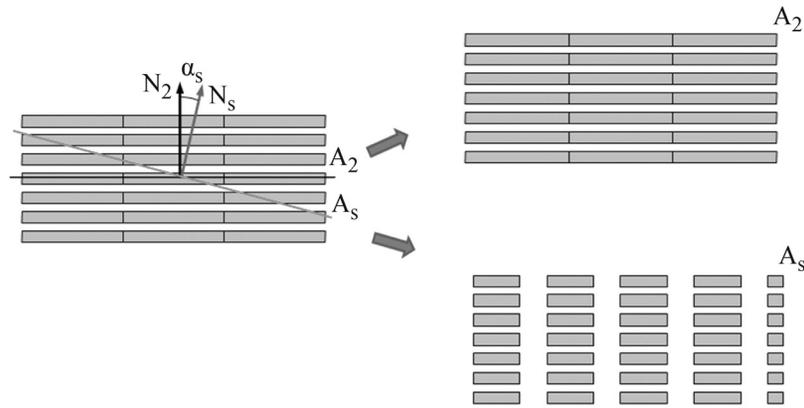


Рис. 3. Иллюстрация парадокса приведения к нет-сечению.

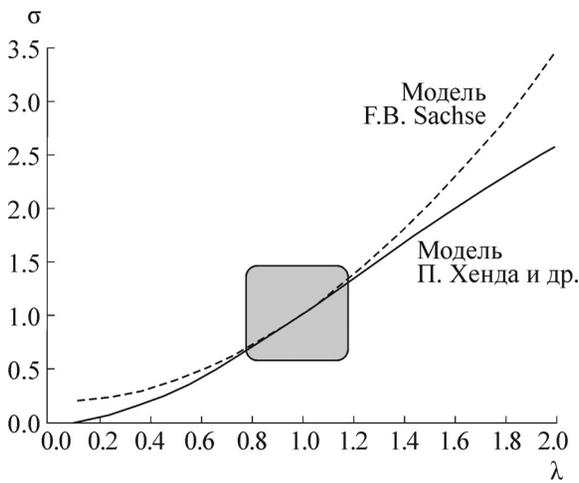


Рис. 4. Сравнение моделей проводимости деформированного миокарда.

делью, предложенной в монографии [1]. Рассматривалась продольная проводимость при деформированном состоянии, соответствующем одноосному растяжению–сжатию несжимаемой сердечной ткани. Для рассматриваемой модели зависимость отношения текущей проводимости к начальной от удлинения будет иметь вид

$$\frac{\sigma_i}{\sigma_i^0} = ((\lambda_i^{-2} - 1)a_i + 1)^{-1}.$$

Для модели, приведенной в монографии [1], аналогичное соотношение запишется как

$$\frac{\sigma_i}{\sigma_i^0} = ((\lambda_i^2 - 1)a_i + 1).$$

Значения макропараметров вычислялись по формулам (7) исходя из значений микропараметров, приведенных в работе [18]. Результаты приведены на рис. 4. Видно, что для продольной

проводимости обе модели могут быть хорошо согласованы для удлинений в интервале от 0,8 до 1,2.

Были проведены подобные вычисления для поперечной проводимости при растяжении в поперечном направлении. В этом случае имеет место доминирование щелевых соединений, и миокард ведет себя практически, как решетка резисторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе анализа микроструктуры сердечной ткани с помощью метода гомогенизации построены соотношения для вычисления проводимости деформированного миокарда. При предположении о постоянстве сопротивления щелевых соединений тензор, обратный тензору проводимости миокарда, может быть представлен как сумма обратных приведенных тензоров проводимости миоплазмы и щелевых соединений. При этом проводимость миоплазмы носит квазижидкоподобный характер, а щелевые соединения ведут себя аналогично решетке резисторов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 14-01-96032p_урал_a).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. F. B. Sachse, *Computational Cardiology. Modelling of Anatomy, Electrophysiology and Mechanics* (Springer-Verlag, Berlin–Heidelberg, 2004).
2. J. Sundnes, G. T. Lines, X. Cai, et al., *Computing the Electrical Activity in the Heart* (Springer-Verlag, Berlin–Heidelberg, 2006).
3. I. J. Le Grice, A. Pope, and B. H. Smaill, in *Intersitial Fibrosis In Heart Failure* (Springer, 2005), pp. 3–21.
4. I. J. Le Grice, P. J. Hunter, and B. H. Smaill, *Am. J. Physiol.* **272**, H2466 (1997).

5. M. Zabel, B. S. Koller, F. Sachs, and M. R. Franz, *Cardiovasc. Res.* **32**, 120 (1996).
6. V. Gurev, M. M. Maleckar, and N. A. Trayanova, *Ann. NY Acad. Sci.* **1080**, 320 (2006).
7. M. P. Nash and A. V. Panfilov, *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **85** (2–3), 501 (2004).
8. A. Panfilov, R. Keldermann, and M. Nash, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **104**, 7922 (2007).
9. R. H. Keldermann, M. P. Nash, and A. V. Panfilov, *Physica D: Nonlinear Phenomena* **238** (11–12), 1000 (2009).
10. H. Dala, S. Göktepe, M. Kaliske, and E. Kuhl, *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering* **253**, 323 (2013).
11. S. Göktepe and E. Kuhl, *Comput. Mech.* **45**, 227 (2010).
12. H. Xia, K. Wong, and X. Zhao, *Computational and Mathematical Methods in Medicine* **2012**, Article ID 927279 (2012).
13. J. P. Keener and A. V. Panfilov, *Biophys. J.* **71**, 1335 (1996).
14. J. Keener and J. Sneyd, *Mathematical Physiology* (Springer, 2009).
15. W. Krassowska and J. C. Neu, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **41** (2), 143 (1994).
16. J. Stinstra, B. Hopenfeld, and R. Macleod, *Ann. Biomed. Eng.* **33**, 1743 (2005).
17. G. Richardson and S. J. Chapman, *SIAM J. Appl. Math.* **71**(3), 657 (2011).
18. P. E. Hand, B. E. Griffith, and C. S. Peskin, *Bull. Math. Biol.* **71** (7), 1707 (2009).
19. A. Gizzi, C. Cherubini, S. Filippi, and A. Pandolfi, *Comm. Comput. Phys.* **17** (1), 93 (2015).

Derivation of Macroscopic Intracellular Conductivity of Deformed Myocardium Based on Its Microstructure Analysis

I.N. Vasserman, V.P. Matveenko, I.N. Shardakov, and A.P. Shestakov

*Institute of Continuous Media Mechanics, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
ul. Akademika Koroleva 1, Perm, 614013 Russia*

The model of change of intracellular conductivity of a myocardium due to its deformation is developed. The derivation of macroconductivities has been carried out using a microstructure-based model proposed by P. Hand et al. where the heart tissue was considered as a periodic lattice, the cells were rectangular prisms, filled with conducting fluid, and the conductance of gap-junction was represented through boundary conditions on the sides of these prisms. When deriving the dependence of conductivities on deformation, some generalizations associated with the layered fiber structure for the tissue and nature of deformation are used. Furthermore, it has been assumed that the cytoplasm is an isotropic electrolyte with deformation independent conductivity, conductivities of gap-junctions are constant and cell deformation is the same as for the tissue macrodeformation. Using the method of homogenization, conductivity values are expressed analytically through the cell size, parameters of the lattice periodicity, electrical properties of the mycoplasma and gap junctions. Based on this data, the dependence of the conductivity on tissue deformation has been shown. First, we considered a simple model where the deformation is a tension-compression along the axes of the material. Then, a model for the general case of deformation was developed. Finally, this model was generalized with the aim to take into account microstructural anisotropy of mycoplasma. A comparison between our model and the model described by F.B. Sachse was performed. It has been shown that these two models can be well aligned for elongations in the range from 0.8 to 1.2.

Keywords: mycoplasma, gap junctions, intracellular conductivity, microstructure-based model