

МОДЕЛИРОВАНИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО МЕХАНИЗМА ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ПОДАВЛЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ АРИТМИИ

© 2019 г. Н.М. Зорин, М.И. Шевченко, А.С. Москвин

Уральский федеральный университет, 620002, Россия, Екатеринбург, ул. Мира, 19

E-mail: maria.shevchenko@urfu.ru

Поступила в редакцию 30.04.2019 г.

После доработки 30.04.2019 г.

Принята к публикации 21.05.2019 г.

В рамках обобщенной «двухосцилляторной» модели Мальцева–Лакатты, включающей электронно-конформационную модель рианодиновых рецепторов, рассмотрена стохастическая модель ионной динамики сердечной клетки водителя ритма. Показано, что формирование потенциала действия существенно зависит от характера взаимодействия внешнего мембранного и внутриклеточного («Ca²⁺-часы») осцилляторов. Конструктивное взаимодействие осцилляторов приводит к формированию устойчивого потенциала действия, тогда как деструктивное взаимодействие приводит к паразитным эффектам, в частности аритмии. Исследовано влияние параметров модели, характерных для синоатриального узла сердца кролика, на качественный вид временной зависимости мембранного потенциала клетки. Найдены условия и описан механизм спонтанного перехода колебаний в аномально быстрый режим, тем самым фактически смоделировано поведение клетки водителя ритма при тахикардии. Показано что подавление быстрого калиевого тока нормализует колебательный режим ионной динамики клетки водителя ритма, что соответствует действию антиаритмических препаратов III класса.

Ключевые слова: клетка водителя ритма, аритмия, модель Мальцева–Лакатты, электронно-конформационная модель, компьютерное моделирование.

DOI: 10.1134/S0006302919040215

Термином «аритмии» объединяются различные по механизму возникновения, проявлениям и прогнозу расстройства зарождения и проведения электрических импульсов сердца, при котором происходят нарушения частоты, ритмичности и последовательности возбуждения и сокращения сердца. Их возникновение связано с нарушениями проводящей системы сердца, обеспечивающей согласованные и регулярные сокращения миокарда – синусовый ритм. Аритмии могут вызывать тяжелые нарушения деятельности сердца или функций других органов, а также сами являться осложнениями различных серьезных патологий [1].

К настоящему времени антиаритмические средства делятся на четыре основных класса: I класс (блокаторы быстрых натриевых каналов), II класс (бета-адреноблокаторы), III класс (блока-

торы калиевых каналов), IV класс (блокаторы медленных кальциевых каналов). I класс дополнительно делится на 3 подкласса. В основе этой классификации лежит действие препаратов на электрофизиологические свойства сердца, то есть на способность его клеток вырабатывать и проводить электрические сигналы. Препараты каждого класса действуют на свои «точки приложения», поэтому их эффективность при разных аритмиях отличается.

Активное развитие знаний в области антиаритмических препаратов привело к повышенному интересу к антиаритмическим средствам III класса. Широко известные исследования CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) [2,3] показали, что наряду с высокой эффективностью в лечении угрожающих жизни аритмий, препараты этого класса демонстрируют возможность снижения смертности от желудочковых нарушений ритма и положительное влияние на выживаемость больных, перенесших инфаркт миокарда. Одним из важных преимуществ антиаритмических препаратов данного класса является и мень-

Сокращения: ML-модель – модель Мальцева–Лакатты, EC-модель – электронно-конформационная модель, RyR – рианодин-чувствительный рецептор (ryanodine receptor), CP – саркоплазматический ретикулум, ПД – потенциал действия.

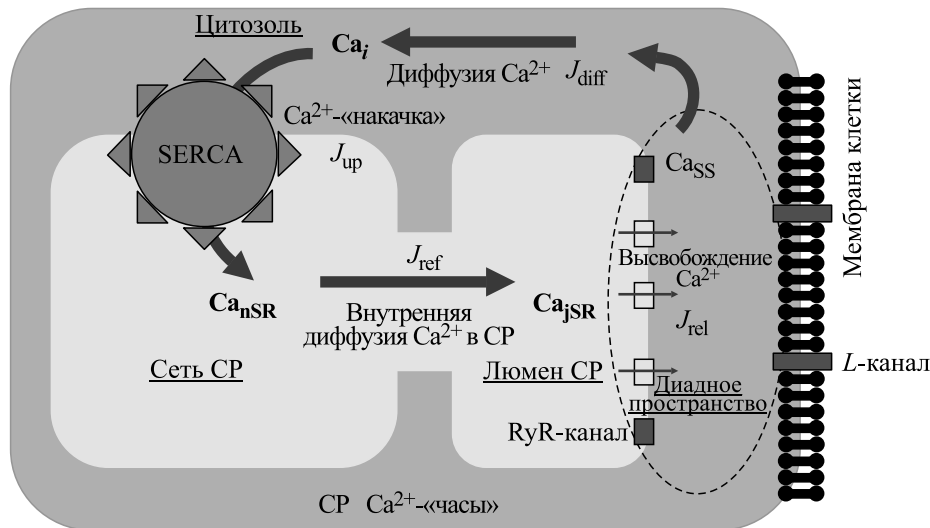


Рис. 1. Схематическое изображение клетки водителя сердечного ритма кролика: Ca_i — концентрация Ca^{2+} в цитозоле; Ca_{nSR} — концентрация Ca^{2+} в сети СР; Ca_{jSR} — концентрация Ca^{2+} в люмене СР; J_{rel} — поток Ca^{2+} , высвобождающегося из СР; J_{diff} — поток диффузии кальция из диадного пространства в цитозоль; J_{up} — поток поглощения (закачки) кальция из цитозоля в сеть СР.

шее воздействие побочных эффектов в сравнении с представителями других классов. Эти же препараты увеличивают длительность QT-интервала (длительность потенциала действия). Основным механизмом действия антиаритмиков данного класса является блокировка быстрого калиевого тока задержанного выпрямления (I_{Kr}).

Очевидно, что разработка молекулярно-клеточных моделей, описывающих как механизм возникновения аритмии, так и ее подавления с помощью антиаритмических препаратов III класса является актуальной задачей биофизики. В данной работе рассмотрена стохастическая модель ионной динамики сердечной клетки водителя ритма, основанная на обобщенной модели Мальцева–Лакатты (ML), включающей электронно-конформационную (ЕС) модель риандин-чувствительных (RyR) каналов, являющихся основными молекулярными детерминантами Ca^{2+} -гомеостаза. Найдены условия и описан механизм спонтанного возникновения «клеточной тахикардии» и переход в нормальный колебательный режим клетки водителя ритма за счет подавления быстрого калиевого тока, что соответствует действию антиаритмических препаратов III класса.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ И МЕТОДЫ

Базовая модель Мальцева–Лакатты активности клетки водителя ритма. За основу развиваемой нами модели клетки водителя ритма взята модель Мальцева–Лакатты (ML-модель) [6], предпола-

гающая стандартное упрощенное строение клетки, включающее четыре основных компонента: диадное пространство, цитозоль, сеть саркоплазматического ретикулума (СР) и высвобождающий отдел терминальных цистерн СР (люмен) (рис. 1). Для описания внешнего мембранного осциллятора авторы применили теорию мембранных токов ионов Ca^{2+} , Na^{2+} , Mg^{2+} и K^{+} (модель Кураты) [9,10], а для описания кинетики внутриклеточного Ca^{2+} — модель Шэннона [11,12], что при объединении привело к системе 29 дифференциальных уравнений.

Концентрации Ca^{2+} в диадном пространстве и в люмене СР (Ca_{SS} и Ca_{jSR} соответственно) являются главными управляющими величинами ML-модели, подчиняющимися стандартным кинетическим уравнениям с учетом псевдостационарной диффузии между диадным пространством, саркоплазмой и отделами СР.

Потенциал действия (ПД) формируется совокупностью трансмембранных ионных токов и определяется уравнением: $\frac{dV}{dt} = -\frac{\sum I_{membrane}}{C_m}$, где C_m — мембранная электроемкость, $\sum I_{membrane}$ — сумма мембранных токов.

Одним из важнейших токов, определяющих мембранный потенциал, является так называемый «забавный ток» («funny current», I_f). Экспериментально продемонстрировано участие I_f -то-

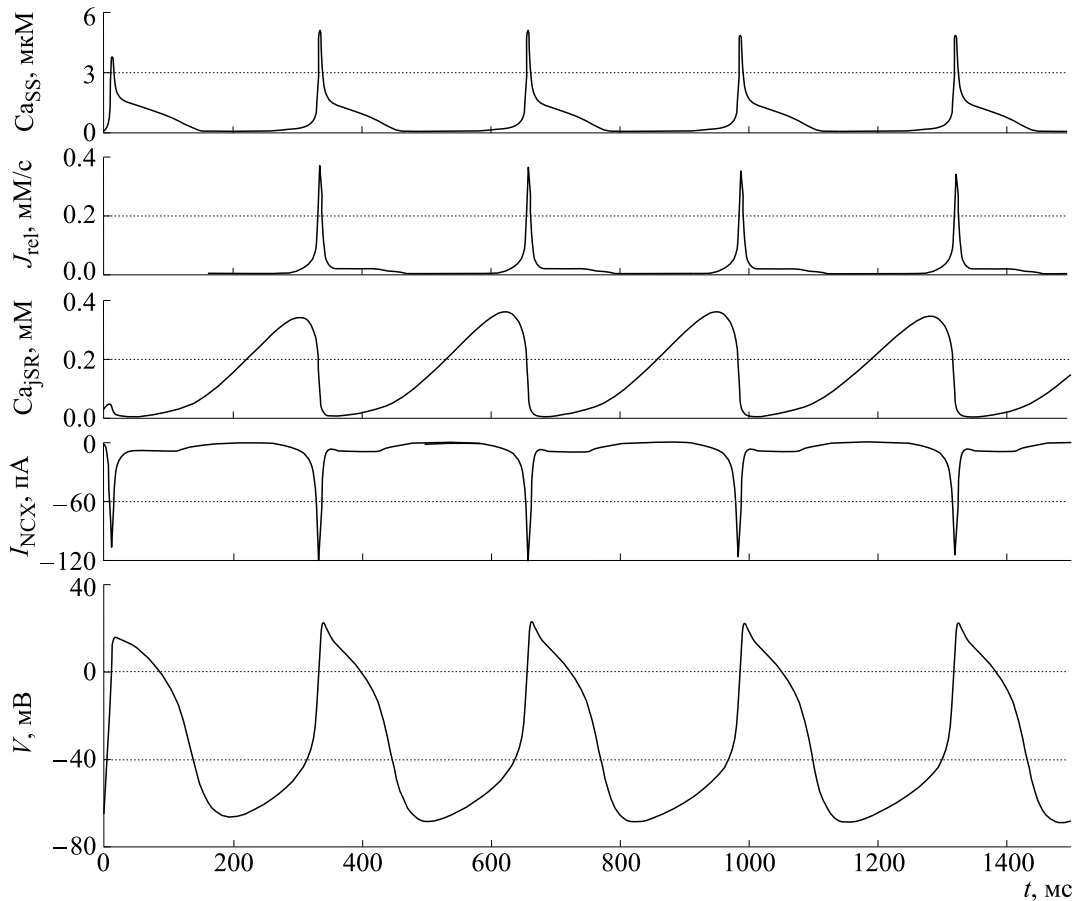


Рис. 2. Графики временной зависимости основных электрических характеристик, полученные в ходе численного эксперимента на оригинальной модели Мальцева–Лакатты: Ca_{SS} – концентрация кальция в диадном пространстве, J_{rel} – ток высвобождения кальция из люмена СР, I_{NCX} – ток натрий-кальциевого обменника, V_M – мембранный потенциал.

ка в формировании процесса медленной диастолической деполяризации и в регуляции скорости протекания этого процесса под влиянием химических агентов [13]. Показано, что снижение I_f снижает скорость диастолической деполяризации и увеличивает время достижения порогового значения мембранного потенциала для инициации потенциала действия, что обуславливает снижение частоты сердечных сокращений.

Проводимость RyR-каналов, играющих важнейшую роль в определении динамики Ca^{2+} , рассматривалась в упрощенном виде как некая функция концентрации Ca^{2+} , высвобождающегося в диадном пространстве.

В работе [6] было показано, что изолированный СР действительно может вести себя как самоподдерживающийся осциллятор (« Ca^{2+} -часы»), который можно описать простейшим механизмом «накопление–сброс». В ML-модели малое «первичное» спонтанное высвобождение

Ca^{2+} из люмена в диадное пространство является своеобразным триггером, инициирующим колебательную динамику всей системы. Когда концентрация Ca_{SS} достигает некоторого критического значения, она усиливает процесс «вторичного» высвобождения Ca^{2+} посредством механизма вызванного кальцием высвобождения кальция. Это достаточно сильное высвобождение Ca^{2+} в свою очередь резко уменьшает уровень Ca_{SR} , а высвобожденный Ca^{2+} поглощается сетью СР (Ca_{nSR}). Длительность задержки между высвобождениями определяется скоростью закачки Ca^{2+} из цитозоля в сеть СР, диффузии из сети СР в люмен, высвобождения из люмена в диадное пространство и диффузии из диадного пространства в цитозоль. В процессе заполнения люмена и достаточно медленного увеличения Ca_{SR} происходит постепенное открытие RyR-каналов, затем имеет место следующее высвобождение и т.д.

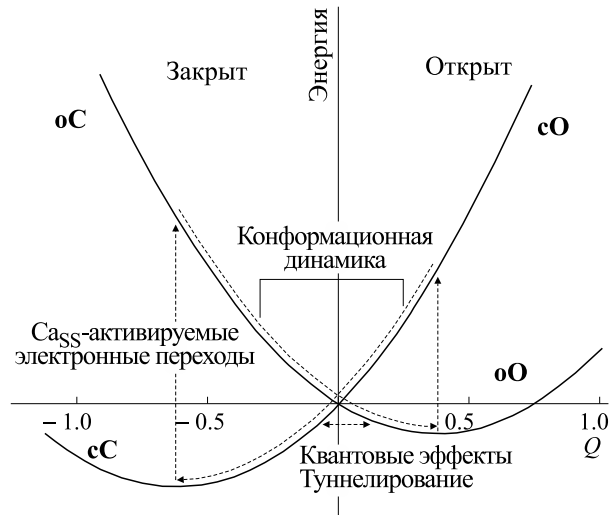


Рис. 3. Схематическое изображение ветвей двухъямного конформационного потенциала электронно-конформационной модели.

Результаты численных экспериментов по исследованию самосогласованного поведения кальциевых и мембранных «часов», проведенных в рамках ML-модели для параметров, характерных для синоатриального узла сердца кролика (рис. 2), хорошо согласуются с экспериментальными данными [4,5] по частоте осцилляций «Ca²⁺-часов», форме и амплитуде ПД.

Динамика всех переменных ML-модели описывается детерминированными уравнениями, поэтому в рамках этой модели при постоянных параметрах может быть описана только регулярная аритмия типа синусовой тахикардии или синусовой брадикардии. Очевидно, что для описания эффектов нерегулярной аритмии требуется более реалистичное моделирование Ca²⁺-осцилляторов в клетках синоатриального узла, которое должно включать в себя биофизически обоснованную стохастическую модель динамики изолированных RyR-каналов и соответствующих кластеров, определяющих стохастический характер локальных Ca²⁺-высвобождений.

Электронно-конформационная модель динамики RyR-каналов. Современные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что одной из основных причин возникновения хронических заболеваний сердца (аритмия, сердечная недостаточность и пр.) является нарушение внутриклеточной динамики ионов кальция [14]. По современным представлениям именно динамика ионов Ca²⁺ является центральным звеном электро-механического сопряжения в рабочих кар-

диомиоцитах и формирования сердечного ритма в клетках синоатриального узла.

Важнейшими элементами внутриклеточной регуляции динамики ионов кальция являются лиганд-активируемые рианодин-чувствительные рецепторы (каналы) RyR. Рецепторы сердечного типа (RyR2) являются общими основными каналами высвобождения Ca²⁺ в синоатриальном узле и желудочковых миоцитах. Нарушения нормального функционирования RyR2-каналов является основной причиной многих сердечных патологий, таких как унаследованная аритмия, сердечная недостаточность и кардиомиопатия. RyR2 рассматривается как важнейший новый элемент медикаментозной терапии.

В работах [15–19] была предложена и развита электронно-конформационная модель одиночного RyR-канала и кластера RyR-каналов, способная описать важнейшие особенности поведения изолированных и взаимодействующих RyR-каналов как в рабочих кардиомиоцитах, так и в клетках водителя сердечного ритма.

Этот гигантский (~ 30×30×15 нм) макромолекулярный белковый комплекс, содержащий четыре субъединицы массой 565 кДа каждая, имеет огромное число внутренних электронных и конформационных степеней свободы. В EC-модели огромное число степеней свободы RyR-канала сводится к двум – быстрой и медленной, условно названным соответственно электронной и конформационной. В простейшем варианте модели предполагается существование только двух электронных состояний канала – условно

«закрытого» и «открытого», то есть неактивированного и активированного лигандом соответственно, а единственная конформационная координата Q определяет «сечение» RyR-канала и считается классической переменной.

Принципиально новым элементом ЕС-модели является «энергетический» подход, то есть введение энергии как важнейшей характеристики состояния RyR-канала, меняющейся в процессе функционирования этого канала.

Состояния канала описываются двухъямным конформационным потенциалом (рис. 3), минимумы которого соответствуют открытому и закрытому состояниям RyR-канала:

$E_{\pm}(Q) = \frac{K}{2}Q^2 - pQ \pm \frac{1}{2}\sqrt{(\Delta - aQ)^2 + h^2}$, где Q – конформационная координата, K – коэффициент упругости канала ($\frac{K}{2}Q^2$ – «упругая» энергия RyR-канала), p – параметр эффективного давления, a – константа электронно-конформационного взаимодействия, Δ , h – эффективные электронные параметры [12].

Динамика RyR-канала включает быстрые («франк-кондоновские») электронные переходы между ветвями (\pm), идущие без изменения конформационной координаты, классическую «ланжевенговскую» конформационную динамику, а также классические термоактивируемые и квантовые туннельные резонансные «не франк-кондоновские» переходы.

Вероятность электронной активации RyR-каналов P_{el} зависит в ЕС-модели от концентрации Ca^{2+} в диадном пространстве. В данной работе эта вероятность полагалась пороговой:

$$P_{el} = \lambda_{el}^{max} \frac{Ca_{SS}}{Ca_{SS} + Ca_{crit}}$$

при $Ca_{SS} > Ca_{SS}^{crit}$ и $P_{el} = 0$ при $Ca_{SS} < Ca_{SS}^{crit}$, где $\lambda_{el}^{max} = 0,01$ (в безразмерных единицах) – амплитуда вероятности электронных переходов, $Ca_{crit} = 1,2$ мкМ, Ca_{SS}^{crit} – пороговое значение концентрации Ca_{SS} ионов Ca^{2+} в диадном пространстве, при котором начинается активация каналов.

Ранее было показано, что ЕС-модель способна описать следующие известные на сегодняшний день эффекты (см., например, работы [15,16]): стохастический характер динамики каналов при стационарных условиях, изменение вероятности процессов открытия закрытия каналов при раз-

личном уровне концентрации Ca^{2+} со стороны диадного пространства и со стороны люмена CP, процесс адаптации канала и др.

На основе ЕС-модели RyR-канала была разработана модель высвобождающей единицы сердечной клетки, включающей кластер структурно и функционально сопряженных RyR-каналов (от десятков до сотен каналов, образующих, как правило, фрагмент квадратной решетки), люмен CP и соответствующее диадное пространство, и включенных в модель динамики кальция в сердечной клетке [20,21].

В процессе проведения компьютерных экспериментов на базе ЕС-модели было показано, что изолированная от мембранных «часов» высвобождающая единица в клетке водителя сердечного ритма может вести себя как самоподдерживающийся осциллятор с различными значениями частоты и амплитуды концентрации Ca^{2+} во всех отделах высвобождающей единицы [19] даже в условиях стохастической динамики выделения кальция RyR-каналами. Включение простой биофизически обоснованной ЕС-модели RyR-каналов в модель высвобождающей единицы позволяет объяснить формирование и свойства спонтанного колебательного режима как в клетке водителей сердечного ритма при нормальных физиологических условиях, так и в рабочем кардиомиоците при перегрузке люмена CP кальцием [22]. Перегрузка определяется соотношением: $Ca_{JSR} > KCa$, где KCa – параметр ЕС-модели.

Нами был выполнен детальный анализ различных динамических режимов работы высвобождающей единицы при изменении скорости заполнения люмена и константы конформационного взаимодействия между соседними RyR-каналами, а также анализ влияния параметров системы на частоту и амплитуду осцилляций [19]. В целом ЕС-модель предлагает новый взгляд на основные механизмы, управляющие потоками внутриклеточного кальция, и может служить отправной точкой для дальнейших исследований физических принципов формирования регулярной динамики сердечных клеток и ее нарушений *in vitro* и *in vivo*.

Обобщенная модель динамики ионов Ca^{2+} в клетке водителя сердечного ритма. В работе [19] предложена обобщенная модель клетки водителя сердечного ритма, объединяющая ML-модель электрической активности клеток с электронно-конформационной моделью Ca^{2+} -высвобождающей системы [6]. Полная система кластеров RyR-каналов сердечной клетки сводилась к одному эффективному кластеру, моделируемому квад-

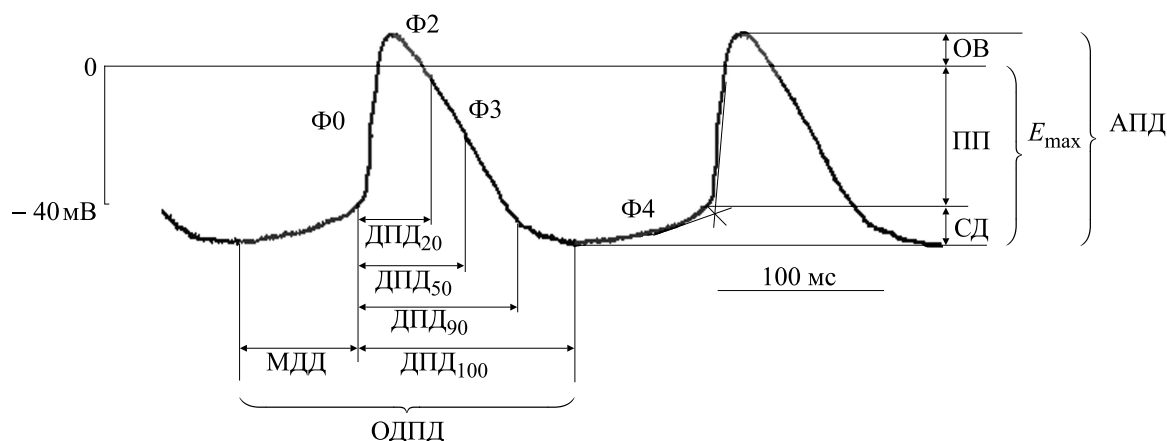


Рис. 4. Основные амплитудные и временные параметры потенциала действия клеток водителя сердечного ритма: Φ_0 – фаза быстрой деполяризации; Φ_2 – фаза «плато»; Φ_3 – фаза реполяризации; Φ_4 – фаза медленной диастолической деполяризации; E_{max} – максимальный диастолический потенциал; ПП – потенциал порога; СД – амплитуда спонтанной деполяризации; ОВ – овершут; АПД – амплитуда ПД; ДПД₂₀, ДПД₅₀, ДПД₉₀, ДПД₁₀₀ – длительность потенциала действия на уровне 20, 50, 90 и 100% реполяризации; МДД – длительность фазы медленной диастолической деполяризации; ОДПД – общая длительность ПД.

ратной решеткой 10×10 каналов. Число открытых каналов в кластере $N_{open} \in [0,100]$ связывалось с величиной параметра O модели Мальцева–Лакатты, характеризующего способность рианодин-чувствительных каналов пропускать кальциевый ток. В обобщенной модели была предположена линейная связь

$$O = k_{RyR} \cdot N_{open},$$

где коэффициент k_{RyR} принимался равным 10^{-7} , что обеспечивало средние значения величины O порядка 10^{-6} , типичные для модели Мальцева–Лакатты. Для проведения компьютерного эксперимента был разработан программный комплекс, позволяющий моделировать динамику кальциевых потоков в клетке с учетом взаимодействия кальциевого и мембранного осцилляторов.

Основные амплитудные и временные параметры потенциала действия, рассчитанные в ML-модели при различных значениях g_{Kr}

| g_{Kr} , nS/pF | 0.04 | 0.06 | 0.08 | 0.10 | 0.12 |
|-------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| АПД, мВ | 53.29 | 67.73 | 74.92 | 79.00 | 81.46 |
| ДПД ₁₀₀ , мс | 186.71 | 178.71 | 157.50 | 137.43 | 122.17 |
| ДПД ₂₀ , мс | 44.71 | 54.00 | 54.25 | 48.86 | 45.33 |
| ДПД ₅₀ , мс | 85.86 | 93.86 | 87.13 | 77.00 | 69.50 |
| ДПД ₉₀ , мс | 137.43 | 134.00 | 118.88 | 103.43 | 91.83 |
| E_{max} , мВ | 45.85 | 55.66 | 62.13 | 65.91 | 68.53 |
| СД, мВ | 28.16 | 38.44 | 27.70 | 18.09 | 19.98 |
| МДД, мс | 127.57 | 136.43 | 112.25 | 101.00 | 108.33 |
| ОВ, мВ | 7.44 | 12.08 | 12.79 | 13.09 | 12.93 |
| ПП, мВ | 17.69 | 17.21 | 34.44 | 47.82 | 48.54 |
| ОДПД, мс | 330.52 | 327.00 | 315.25 | 361.29 | 373.17 |

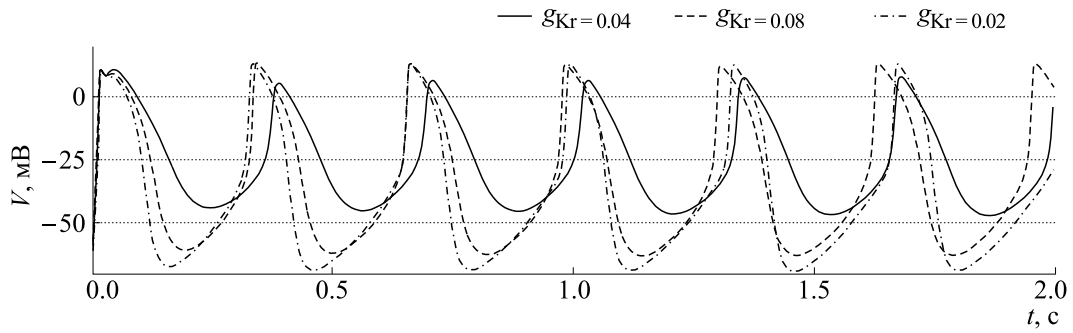


Рис. 5. Графики временной зависимости мембранного потенциала в оригинальной ML-модели при различных значениях амплитуды быстрого калиевого тока g_{Kr}

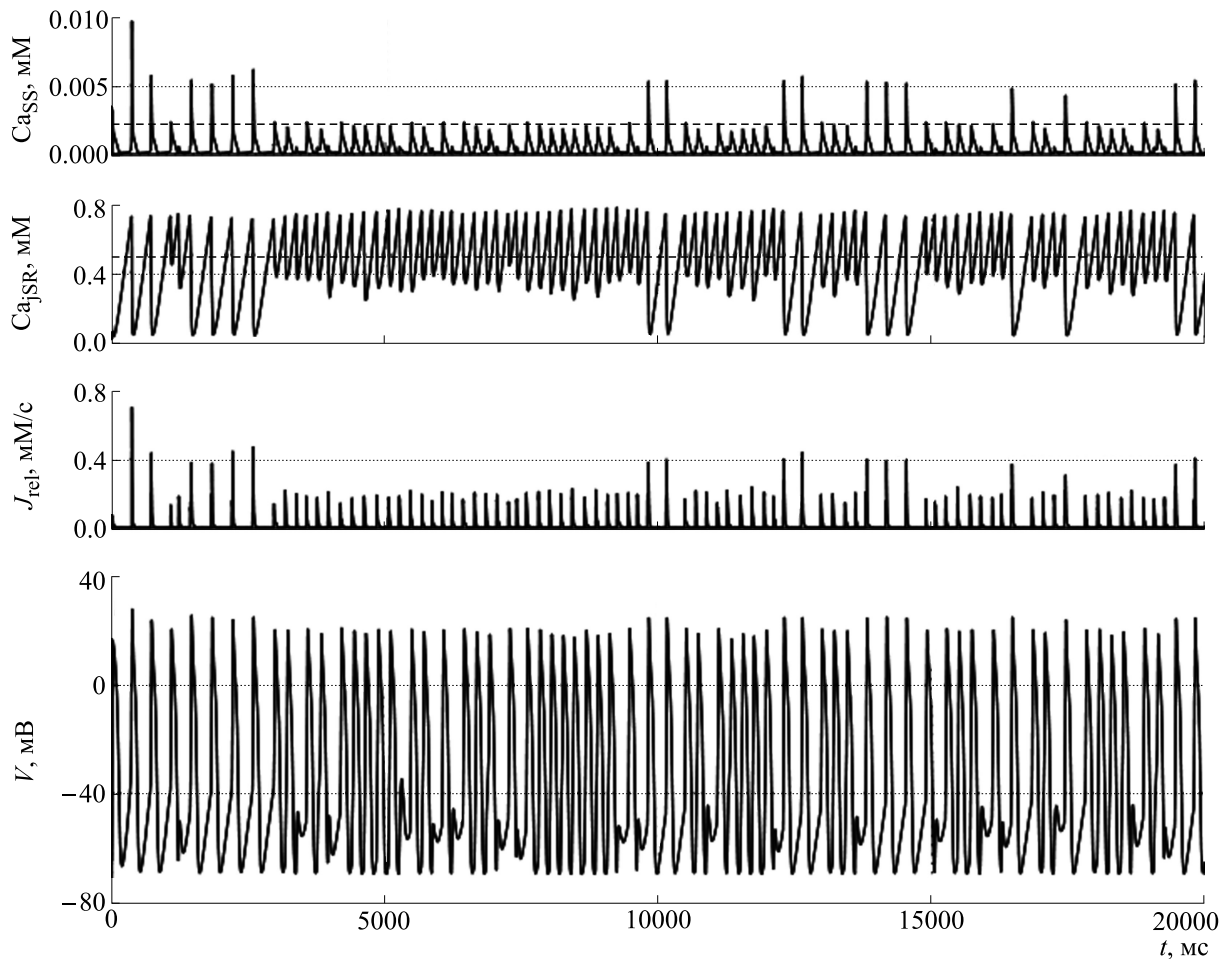


Рис. 6. Графики временной зависимости основных электрических характеристик, полученные в ходе численного эксперимента на обобщенной (ML + EC)-модели: Ca_{ss} – концентрация ионов Ca^{2+} в диадном пространстве, Ca_{jSR} – в люмене СР, J_{rel} – ток высвобождения из люмена СР в диадное пространство, V – мембранный потенциал.

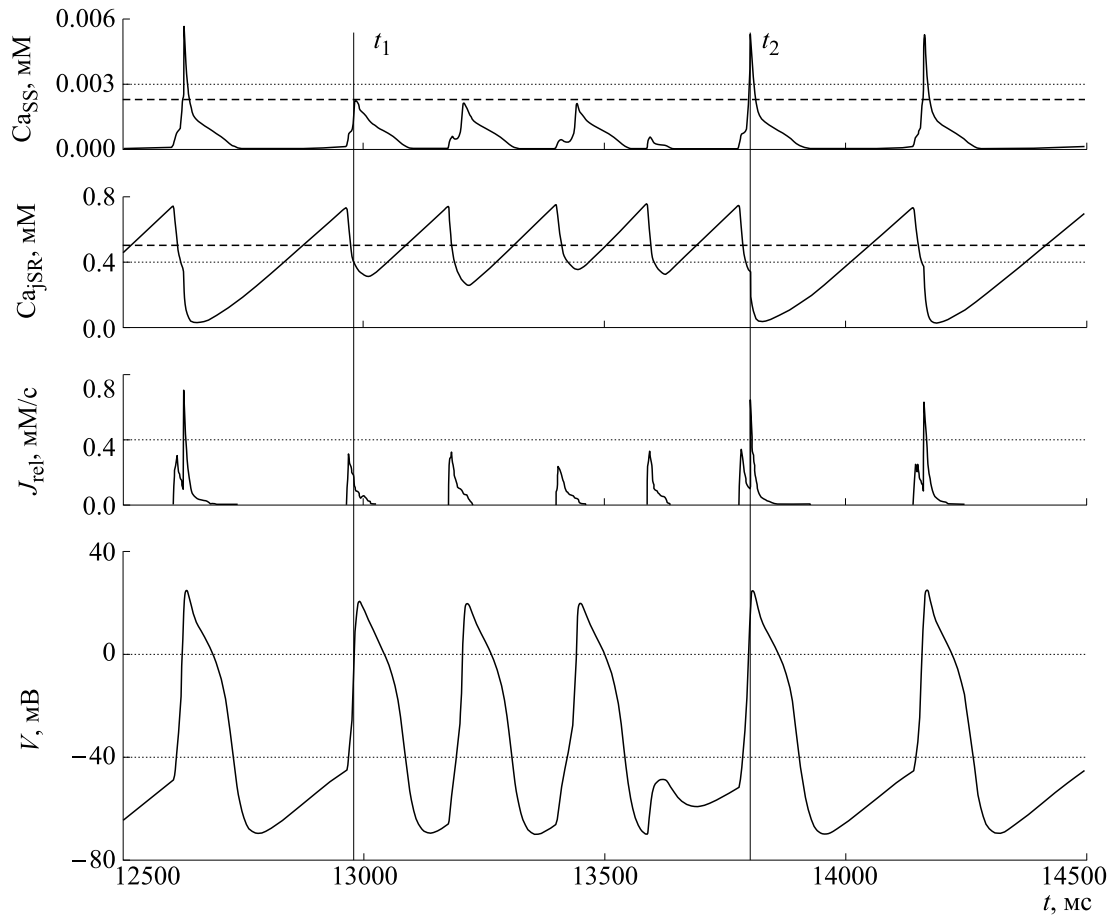


Рис. 7. Фрагмент данных рис. 6 в интервале от 12500 до 14500 мс.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе настоящей работы была проведена серия численных экспериментов как на оригинальной ML-модели, так и на объединенной (ML + EC)-модели с целью выяснения роли величины быстрого калиевого тока, прямо пропорциональной параметру модели g_{Kr} , а также стохастической динамики RyR-каналов. Параметры EC-модели в соответствии с данными работы [22].

Прежде всего, в рамках ML-модели были рассчитаны основные временные и амплитудные параметры ПД, представленные на рис. 4, при различных значениях g_{Kr} (см. таблицу). Графики временной зависимости мембранного потенциала при различных значениях g_{Kr} представлены на рис. 5 [20]. Как видно из графиков и таблицы, с ростом g_{Kr} повышается амплитуда колебаний $V(t)$, снижается длительность потенциала действия (ДПД), но ОДПД минимально при значе-

нии g_{Kr} , близком к 0,08 nS/pF, что соответствует значению этого параметра, принятому по умолчанию в работе [6].

В работе [19] было показано, что варьирование параметров обобщенной модели позволяет переключать ведущую роль с внешнего мембранного осциллятора на внутренний («Ca²⁺-часы») и наоборот. Прежде всего, это касается величины критической концентрации кальция в диадном пространстве, варьируя Ca_{SS}^{cr} можно качественно изменить форму временной зависимости мембранного потенциала и сделать внутренний кальциевый осциллятор ведущим или, напротив, ведомым. Наряду с достаточно широкой областью параметров (ML+EC)-модели, обеспечивающих конструктивное взаимодействие осцилляторов и устойчивый режим колебаний, существует «паразитная» область параметров, приводящих к деструктивному взаимодействию осцилляторов с нестабильным поведением объединенного ос-

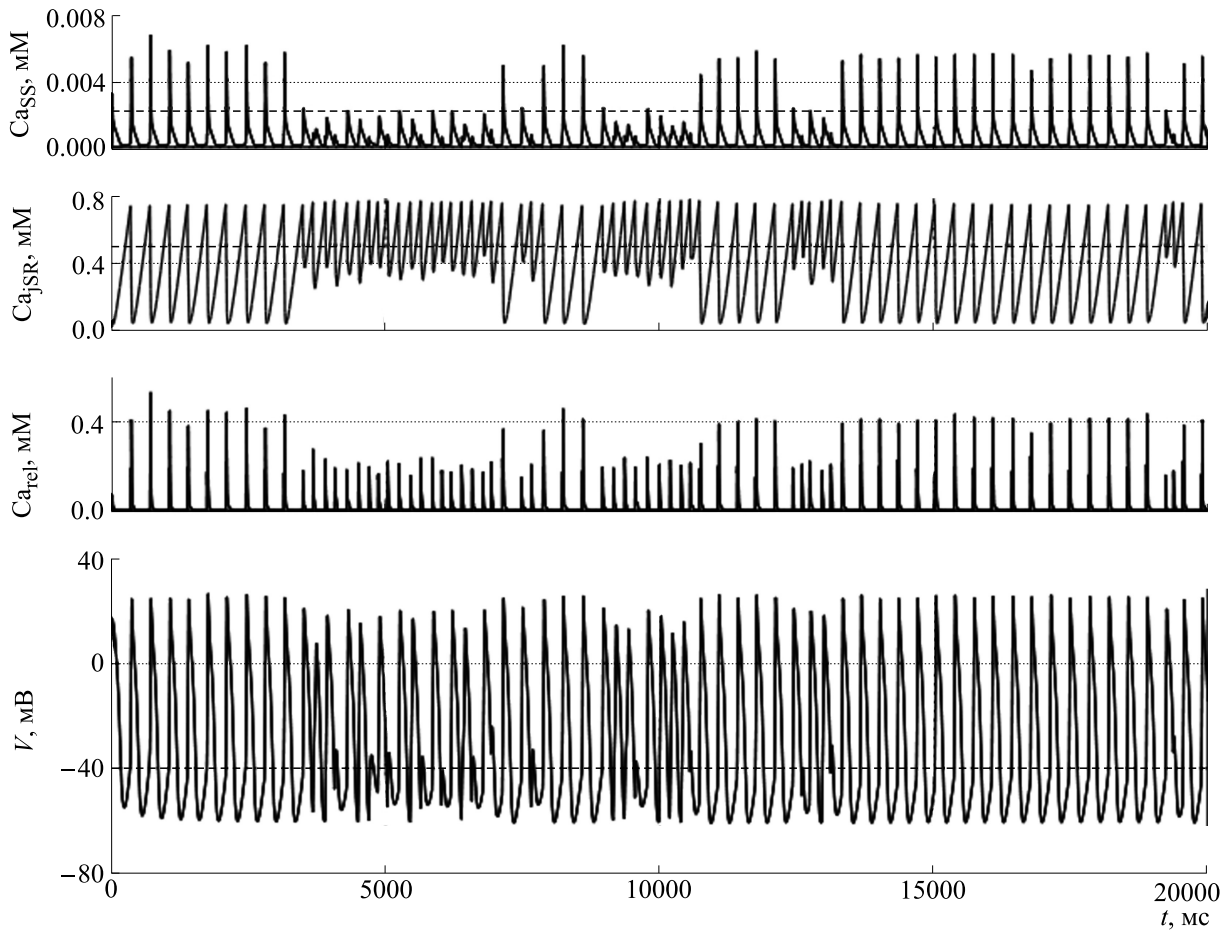


Рис. 8. Графики временной зависимости основных электрических характеристик, полученные в ходе численного эксперимента на обобщенной (ML+EC)-модели при $g_{Kr} = 0,045$ nS/pF.

циллятора, то есть к аритмии. Временная зависимость основных электрических характеристик в условиях такой аритмии представлена на рис. 6 при $g_{Kr} = 0,08$ nS/pF, $K_{Ca} = 0,5$ mM и $Ca_{SS}^{cr} = 0,0023$. Фрагмент этой зависимости в большем масштабе изображен на рис. 7. В момент времени t_1 из люмена СР высвобождается количество ионов кальция, недостаточное для вторичного высвобождения, малое количество открытых каналов закрывается быстрее, чем в случае с вторичным высвобождением, и таким образом уменьшается продолжительность высвобождения. В связи с этим сети и люмену СР требуется меньшее время для заполнения, и частота высвобождений повышается, повышение концентрации ионов кальция в диадном пространстве вызывает быструю деполяризацию мембраны и, таким образом, частота колебаний мембранного потенциала повышается до частоты внутреннего кальциевого ос-

циллятора. Затем в момент времени t_2 из люмена СР высвобождается количество ионов, достаточное для вторичного высвобождения. Это увеличивает продолжительность высвобождения, а также время заполнения СР, что приводит к снижению частоты колебаний внутреннего осциллятора и к нормализации временной зависимости мембранного потенциала.

Затем аналогичный численный эксперимент был проведен при $g_{Kr} = 0,045$ nS/pF, результат его представлен на рис. 8. Как видно из этого рисунка, при понижении значения g_{Kr} снижается вероятность перехода системы в режим быстрых колебаний внутреннего осциллятора.

Как видно из рис. 5 и из таблицы, изменения g_{Kr} в широком диапазоне не оказывают существенного влияния на качественный вид временной зависимости мембранного потенциала клет-

ки в ML-модели. В объединенной (ML+EC)-модели спонтанный переход в аномально быстрый колебательный режим обусловлен параметрами одиночного RyR-канала, и влияние на частоту колебаний $V(t)$ происходит именно за счет подавления этого случайно возникающего режима, который не мог быть описан в рамках оригинальной ML-модели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе представлены результаты анализа стохастической модели ионной динамики сердечной клетки водителя ритма в рамках обобщения известной модели Мальцева–Лакатты, включающего электронно-конформационную модель рианодиновых рецепторов, являющихся основными молекулярными детерминантами Ca^{2+} -гомеостаза. На оригинальной ML-модели рассмотрены основные амплитудные и временные характеристики потенциала действия при различных значениях параметра g_{Kr} , определяющего амплитуду быстрого калиевого тока в сердечной клетке. Показано, что при снижении g_{Kr} эти характеристики ведут себя так же, как и при блокировании калиевых каналов блокатором E-4031 [20]. В рамках объединенной (ML+EC)-модели был смоделирован случайный переход сердечной клетки водителя ритма из нормального режима работы в аномально быстрый, что соответствует тахикардии. Аналогичный переход не мог быть описан большинством существовавших ранее моделей, в которых не учитывается стохастический характер кальциевой динамики. Компьютерное моделирование показало, что снижение амплитуды быстрого калиевого тока под действием антиаритмических препаратов III класса приводит к снижению вероятности перехода системы в аномально быстрый автоколебательный режим.

Таким образом, в рамках объединенной (ML + EC)-модели была смоделирована спонтанно возникающая тахикардия и частичное ее излечение антиаритмическими препаратами III класса.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы 211 Правительства Российской Федерации (соглашение № 02.А03.21.0006) и проекта №5719 Министерства образования и науки Российской Федерации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Дж. Мандела. *Аритмии сердца. Механизмы. Диагностика. Лечение* (Медицина, М., 1996).

2. *The Cardiac Arrhythmias Suppression Trial Investigators (CAST)*, N. Engl. J. Med., **321**, 406 (1989).
3. *The Cardiac Arrhythmias Suppression Trial Investigators (CAST)*, N. Engl. J. Med. **327**, 233 (1992).
4. T. M. Vinogradova, Y. Y. Zhou, V. A. Maltsev, et al., *Circ. Res.* **94** (6), 802 (2004).
5. K. Y. Bogdanov, V. A. Maltsev, T. M. Vinogradova, et al., *Circ. Res.* **99**, 979 (2006).
6. V. A. Maltsev and E. G. Lakatta, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **296**, 594 (2009).
7. E. Bozler, *Amer. J. Physiol.* **138**, 273 (1943).
8. E. A. Sobie, K. W. Dilly, and M. S. Jafri, *Biophys. J.* **83**, 59 (2002).
9. I. Gyorke and S. Gyorke, *Biophys. J.* **75** (6), 2801 (1998).
10. R. Wilders, H. J. Jongasma, and A. C. G. van Ginneken, *Biophys. J.* **60** (5), 1202 (1991).
11. T. R. Shannon, S. M. Pogwizd, and D. M. Bers, *Circ. Res.* **93** (7), 592 (2003).
12. T. R. Shannon, F. Wang, J. Puglisi, et al., *Biophys. J.* **87**(5), 3351 (2004).
13. Y. Kurata, I. Hisatome, S. Imanishi, and T. Shibamoto, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **283** (5), H2074 (2002).
14. D. Bers, *Excitation-Contraction Coupling and Cardiac Contractile Force* (Springer, New York, 2001).
15. Y. Kurata, I. Hisatome, S. Imanishi, and T. Shibamoto, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **285** (6), H2804 (2003).
16. M. Baruscotti, A. Bucchi, and D. DiFrancesco, *Pharmacol. Ther.* **107**, 59 (2005).
17. A. S. Moskvin, M. P. Philipiev, O. E. Solovyova, and V. S. Markhasin, *Dokl. Biochem. Biophys.* **400**, 32 (2005).
18. A. S. Moskvin, M. P. Philipiev, O. E. Solovyova, and V. S. Markhasin, *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **90**, 88 (2006).
19. A. S. Moskvin, B. I. Iaparov, A. M. Ryvkin, O. E. Solovyova, V. S. Markhasin, *Письма в ЖЭТФ* **102** (1), 67 (2015).
20. А. М. Рывкин, А. С. Москвин, О. Э. Соловьева, В. С. Мархасин, *Докл. РАН* **444** (5), 572 (2012).
21. А. С. Москвин, А. М. Рывкин, О. Э. Соловьева, В. С. Мархасин, *Письма в ЖЭТФ* **93**, 446 (2011).
22. А. М. Рывкин, Н. М. Зорин, А. С. Москвин, О. Э. Соловьева, В. С. Мархасин, *Биофизика* **60** (6), 946 (2015).
23. М. А. Гонотков, Дис. ... канд. биол. наук (Ин-т физиологии Коми науч. центра УрО РАН, Сыктывкар, 2015).
24. V. V. Malev, Y. A. Kaulin, S. M. Bezrukov, P. A. Gurnev, J. Y. Takemoto and L. V. Shchagina, *Membr. Cell Biol.* **14**, 813-829 (2001).

Computer Simulation of an Intracellular Mechanism for the Generation and Suppression of Cardiac Arrhythmias

N.M. Zorin, M.I. Shevchenko, and A.S. Moskvina

Ural Federal University, ul. Mira 19, Yekaterinburg, 620002

We consider a stochastic model of the ion dynamics of the pacemaker's heart cell based in the generalized Maltsev–Lakatta model of two oscillators including the electron-conformational model of ryanodine receptors. It is shown that the formation of the action potential significantly depends on the nature of interactions between the external membrane and intracellular (“Ca²⁺ clock”) oscillators. The constructive interaction between oscillators leads to the formation of a stable action potential, while a destructive interaction leads to parasitic effects, in particular, arrhythmias. We examined the influence of the model parameters characteristic of the rabbit sinoatrial heart node on the qualitative aspect of the time dependence of the cell membrane potential. The conditions under which spontaneous transition of oscillations to the abnormally fast mode occurs have been found and this mechanism has been described, thereby the behavior of the pacemaker cell during tachycardia has actually been modeled. Computer simulation shows that the suppression of fast potassium current normalizes the oscillatory mode of the ion dynamics of the pacemaker cell, that corresponds to the action of class III antiarrhythmic drugs.

Keywords: pacemaker cell, arrhythmia, Maltsev–Lakatta model, electron-conformational model, computer simulation