

# Численно эффективная модель электромеханики миокарда

Ф.А. Сёмин<sup>1,2</sup>, А.Ш. Осепян<sup>1</sup>, Цатурян А.К.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИИ механики МГУ

<sup>2</sup>Российский университет дружбы народов

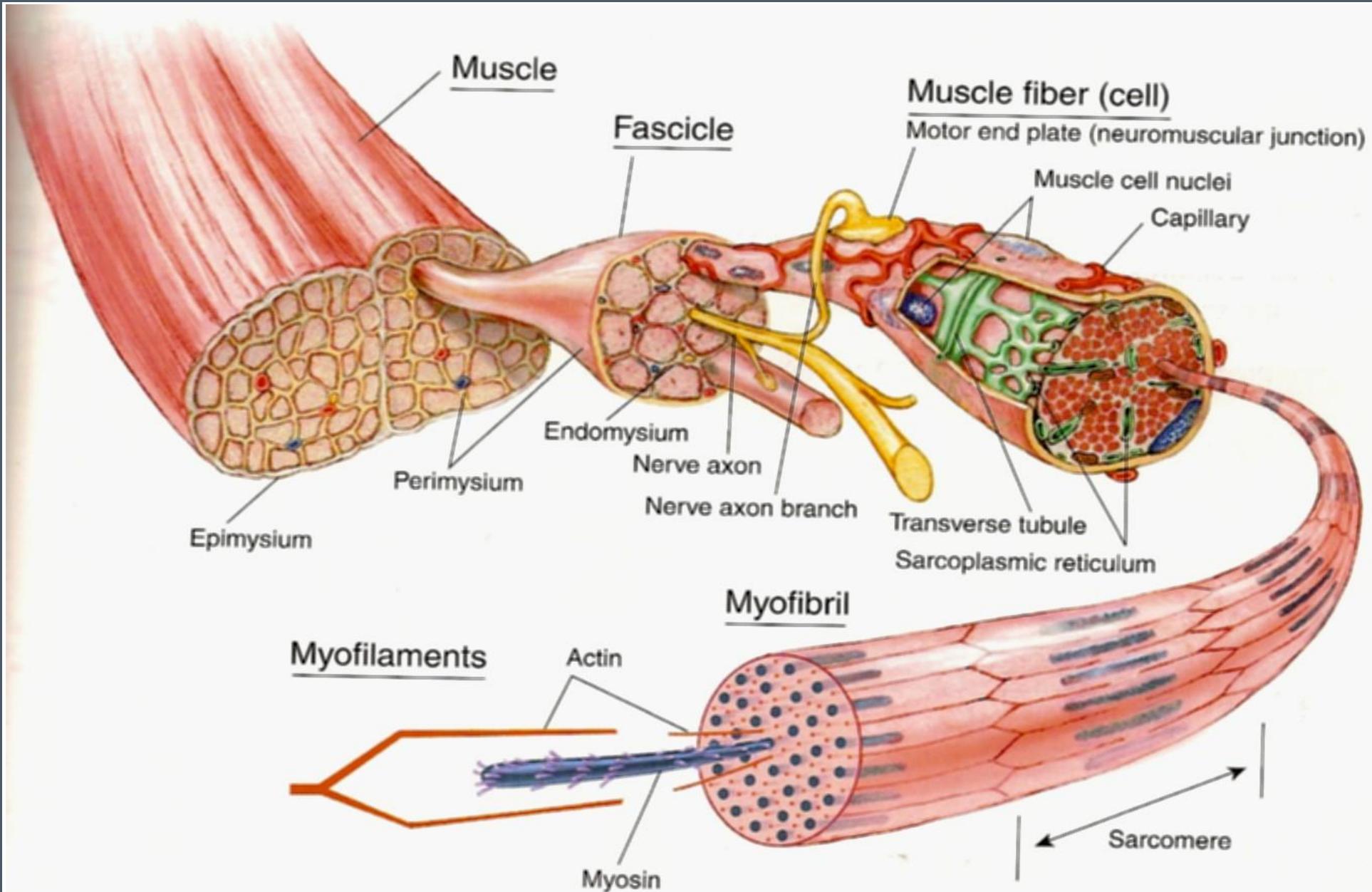
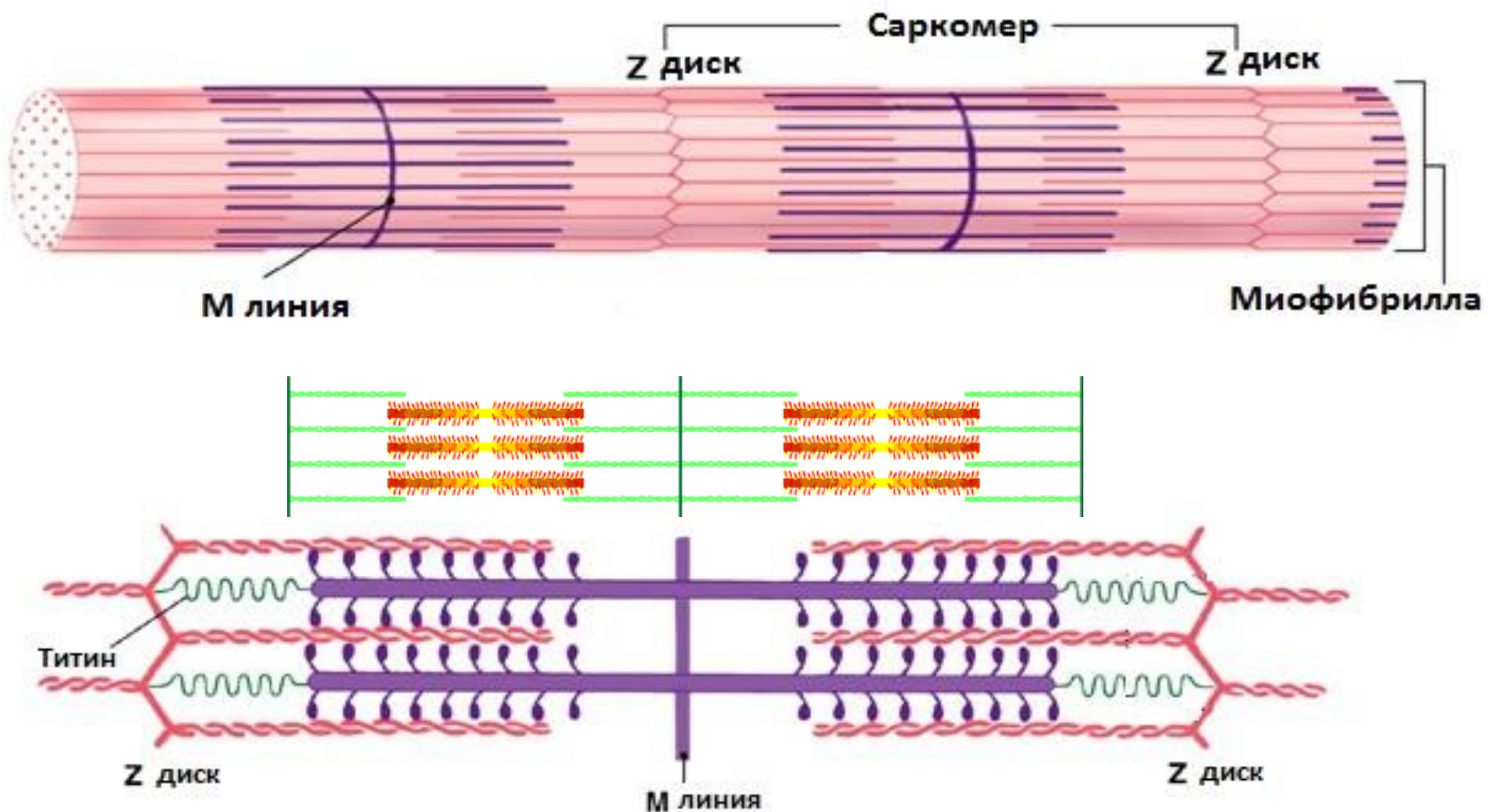
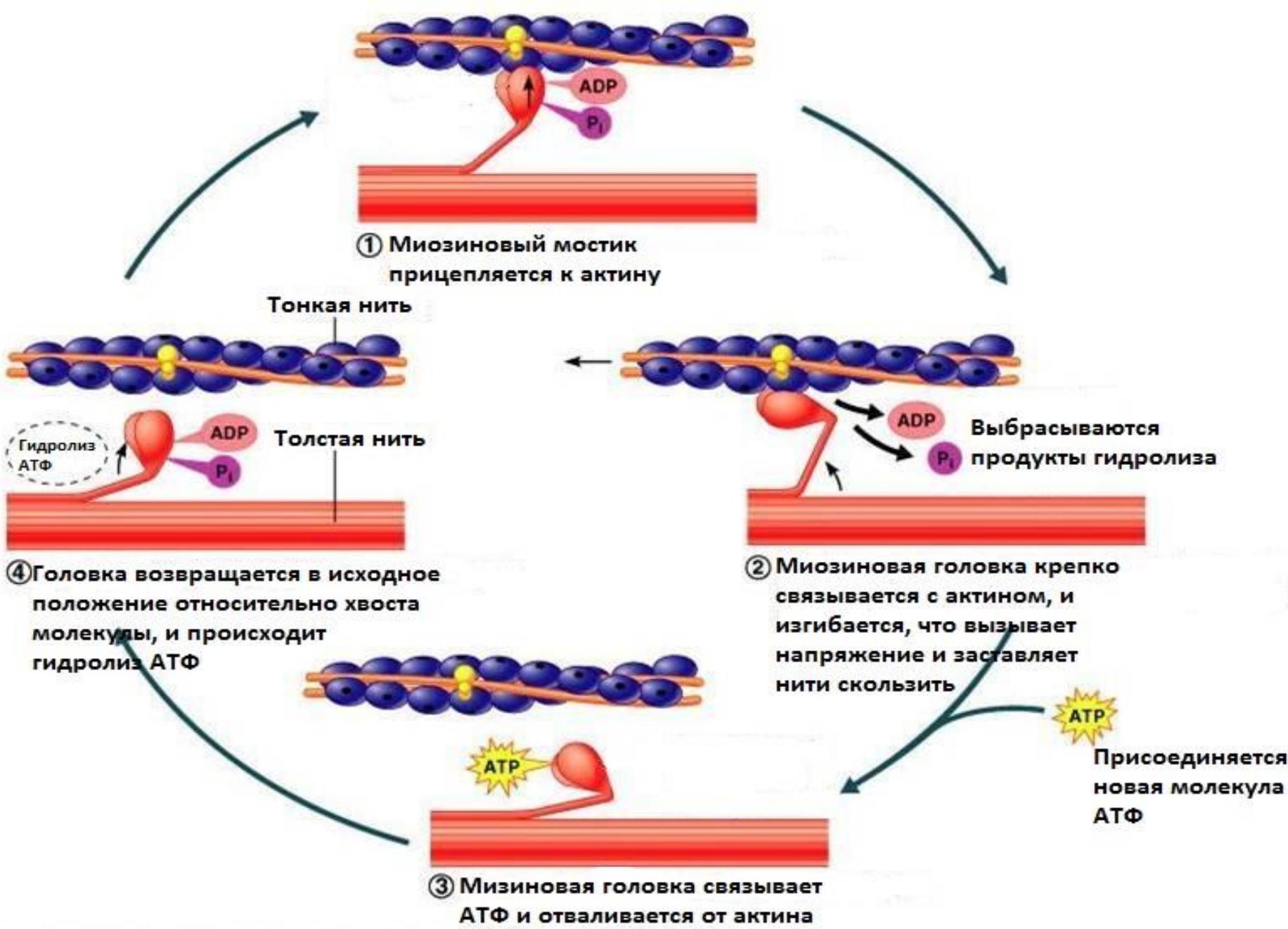


Figure 1-1 Muscle structure



Copyright © 2007 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.



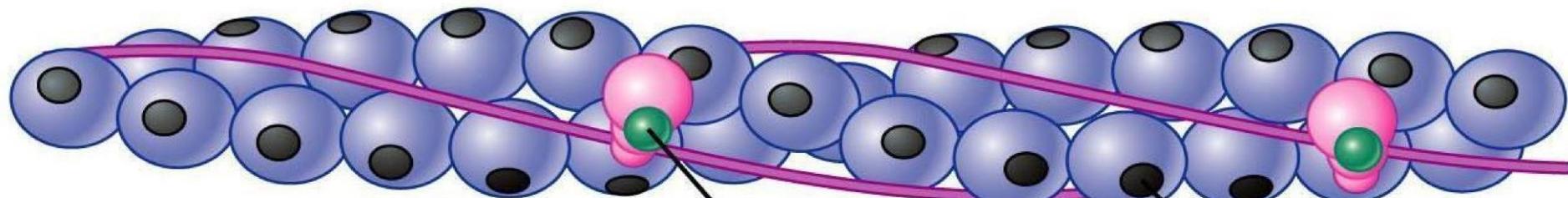
Актин

Тропомиозин

Тропониновый комплекс

(а) Расслабленное состояние

$\text{Ca}^{2+}$

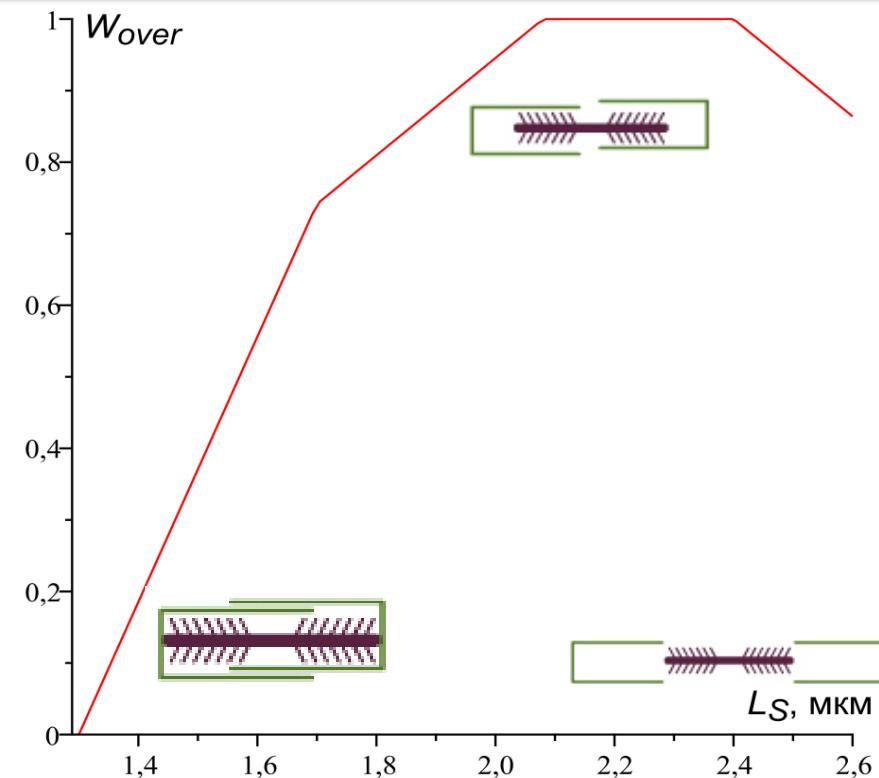
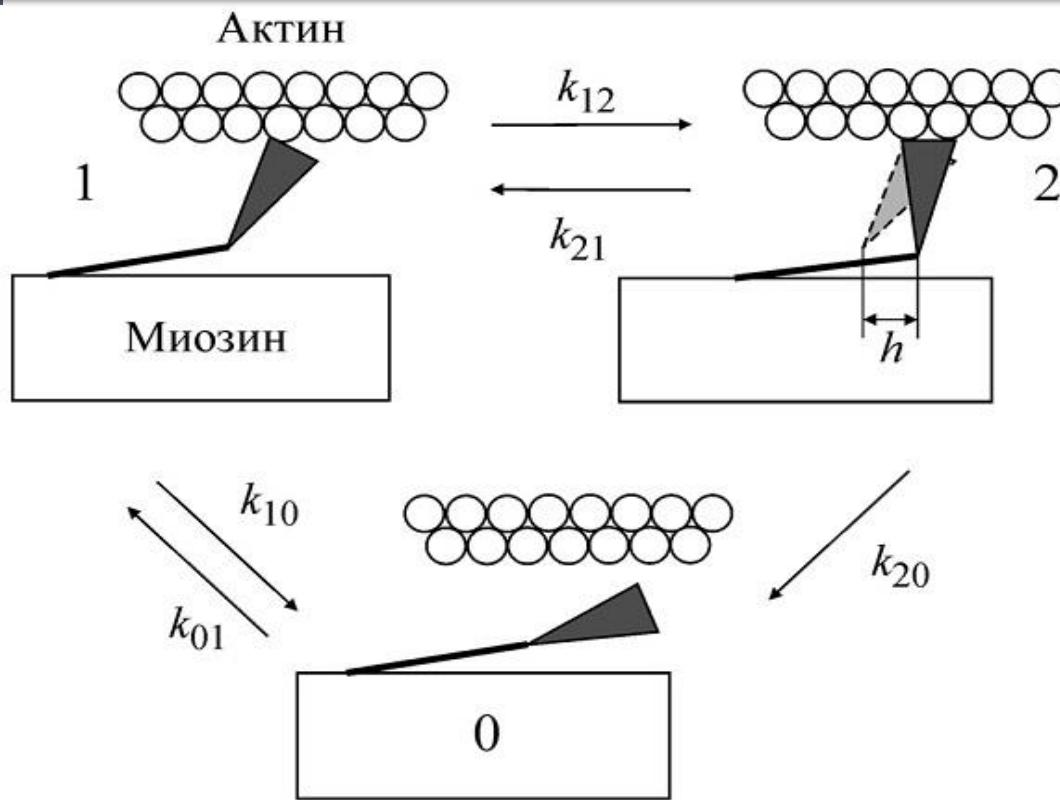


Связывание  $\text{Ca}^{2+}$  с тропонином

Посадочные места для миозина

(б) Сокращение

# Кинетическая модель сокращения мышцы



$$F_{act} = E_{cb} \rho_m N_{cb} ((n_1 + n_2) \delta + n_2 h) W_{over}(L_s)$$

$$\begin{cases} \dot{n}_1 = k_{01}(\delta) \cdot (1 - n_1 - n_2) - k_{10}(\delta) \cdot n_1 - k_{12}(\delta) \cdot n_1 + k_{21}(\delta) \cdot n_2 \\ \dot{n}_2 = k_{12}(\delta) \cdot n_1 - k_{21}(\delta) \cdot n_2 - k_{20}(\delta) \cdot n_2 \\ \frac{d(\delta \cdot (n_1 + n_2))}{dt} = (n_1 + n_2) \cdot (\dot{L}_s - c_{fil} F_{act}) - (k_{10}(\delta) \cdot n_1 + k_{20}(\delta) \cdot n_2) \cdot \delta. \end{cases}$$

$$\frac{\partial n}{\partial t} = k_{01}(\delta) \cdot (A_1 - n) - k_{10}(\delta) n \cdot (1 - \theta) - k_{20}(\delta) n \theta$$

$$\theta = \frac{k_{12}(\delta)}{k_{12}(\delta) + k_{21}(\delta)}$$

$$\frac{\partial \delta}{\partial t} = \dot{L}_s - \frac{k_{01}(\delta) \cdot (1 - n)}{n} \delta$$

$$n = n_1 + n_2$$

$$\theta = \frac{n_2}{n_1 + n_2}$$

$$\frac{\partial A_1}{\partial t} = \begin{cases} \alpha_{01}([Ca^{2+}]) \cdot (1 - A_1)^{1/3} - \alpha_{101}(L_s, n\theta) \cdot A_1^{1/3}, & \frac{\partial W_{ovA}}{\partial t} \leq 0 \\ \alpha_{01}([Ca^{2+}]) \cdot (1 - A_1)^{1/3} - \alpha_{101}(L_s, n\theta) \cdot A_1^{1/3} + \frac{\partial W_{ovA}}{\partial t} \cdot \frac{A_2 - A_1}{W_{ovA}}, & \frac{\partial W_{ovA}}{\partial t} > 0 \end{cases}$$

$$\frac{\partial A_2}{\partial t} = \begin{cases} \alpha_{01}([Ca^{2+}]) \cdot (1 - A_2)^{1/3} - \alpha_{102}(L_s) \cdot A_2^{1/3} - \frac{\partial W_{ovA}}{\partial t} \cdot \frac{A_1 - A_2}{1 - W_{ovA}}, & \frac{\partial W_{ovA}}{\partial t} \leq 0 \\ \alpha_{01}([Ca^{2+}]) \cdot (1 - A_2)^{1/3} - \alpha_{102}(L_s) \cdot A_2^{1/3} & \frac{\partial W_{ovA}}{\partial t} > 0 \end{cases}$$

$$\left( 1 + \frac{k_B B_{Ca}}{(C_{Ca} + k_B)^2} \right) \frac{\partial C_{Ca}}{\partial t} = I_{Ca}(t) - \frac{Y_{1Ca} (C_{Ca}^2 - C_0^2)}{C_{Ca}^2 + Y_{2Ca}^2} - C_{Tn} \cdot \frac{\partial (A_1 W_{ovA} + A_2 (1 - W_{ovA}))}{\partial t}$$

$$F_{act} = E_{cb} N_{cb} \rho_m n \cdot (\delta + \theta h) \cdot W_{over}(L_s)$$

# Определяющее соотношение для напряжения в миокарде

$$\mathbf{T} = 2 \cdot \left( \left( \frac{\partial W}{\partial I_1} + I_1 \frac{\partial W}{\partial I_2} \right) \cdot \mathbf{F} - \frac{\partial W}{\partial I_2} \mathbf{F}^2 \right) + \mathbf{T}_{\text{Act}} + \mathbf{T}_{\text{Tit}} + \mathbf{T}_0,$$

$$\mathbf{G} = \overset{0}{\nabla} \mathbf{R} \begin{pmatrix} \overset{0}{\nabla} \mathbf{R} \end{pmatrix}^T, \quad \mathbf{F} = \begin{pmatrix} \overset{0}{\nabla} \mathbf{R} \end{pmatrix}^T \overset{0}{\nabla} \mathbf{R},$$

$$\mathbf{T}_{\text{Tit}} = \frac{F_{tit}}{L_s / L_{s0}} \mathbf{B}, \quad \mathbf{T}_{\text{Act}} = \frac{F_{act}}{L_s / L_{s0}} \mathbf{B},$$

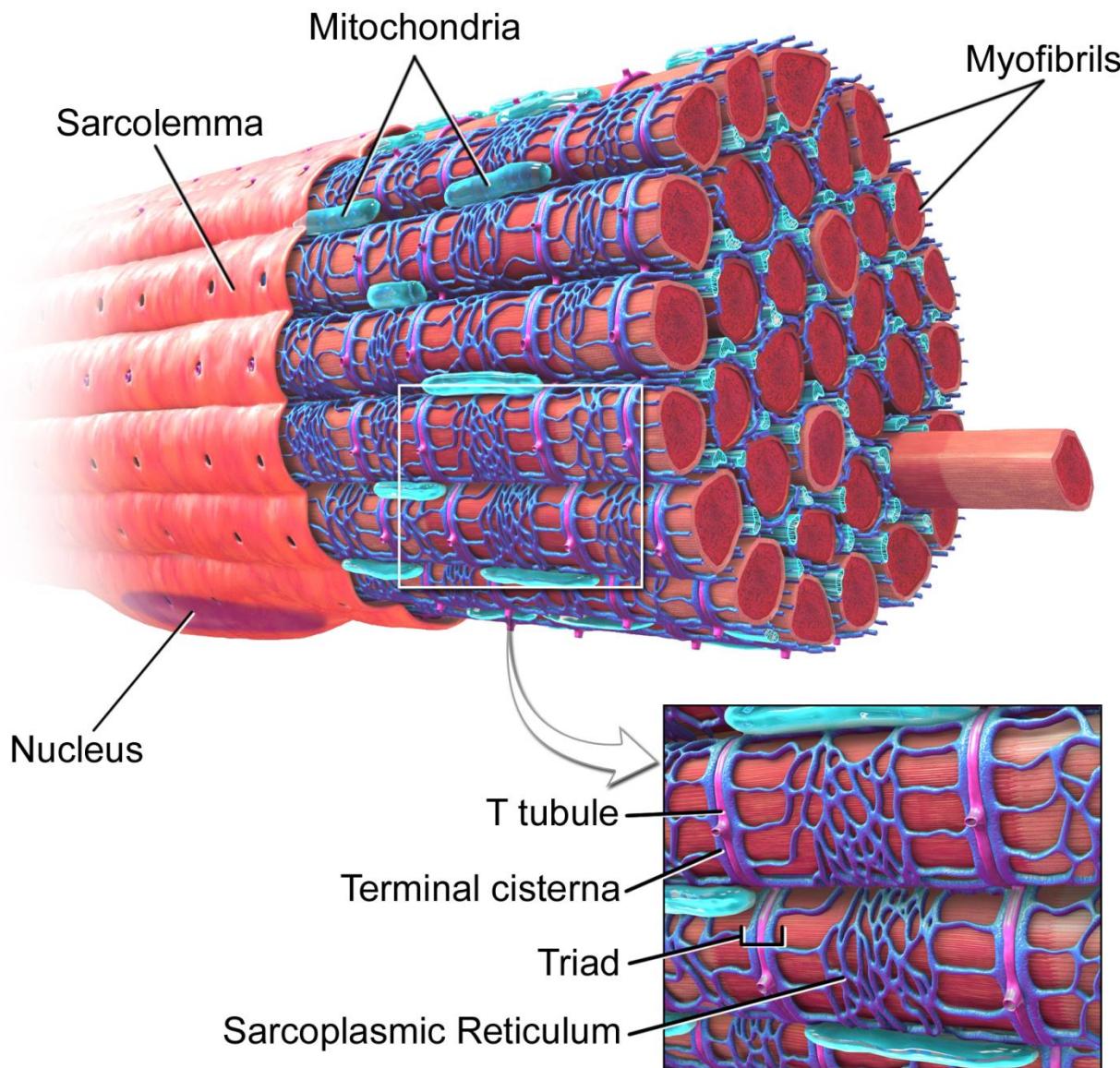
$$\mathbf{T}_0 = -p \mathbf{E}, \quad \mathbf{B} = \mathbf{f} \mathbf{f} = f_0^i f_0^j \mathbf{R}_i \mathbf{R}_j$$

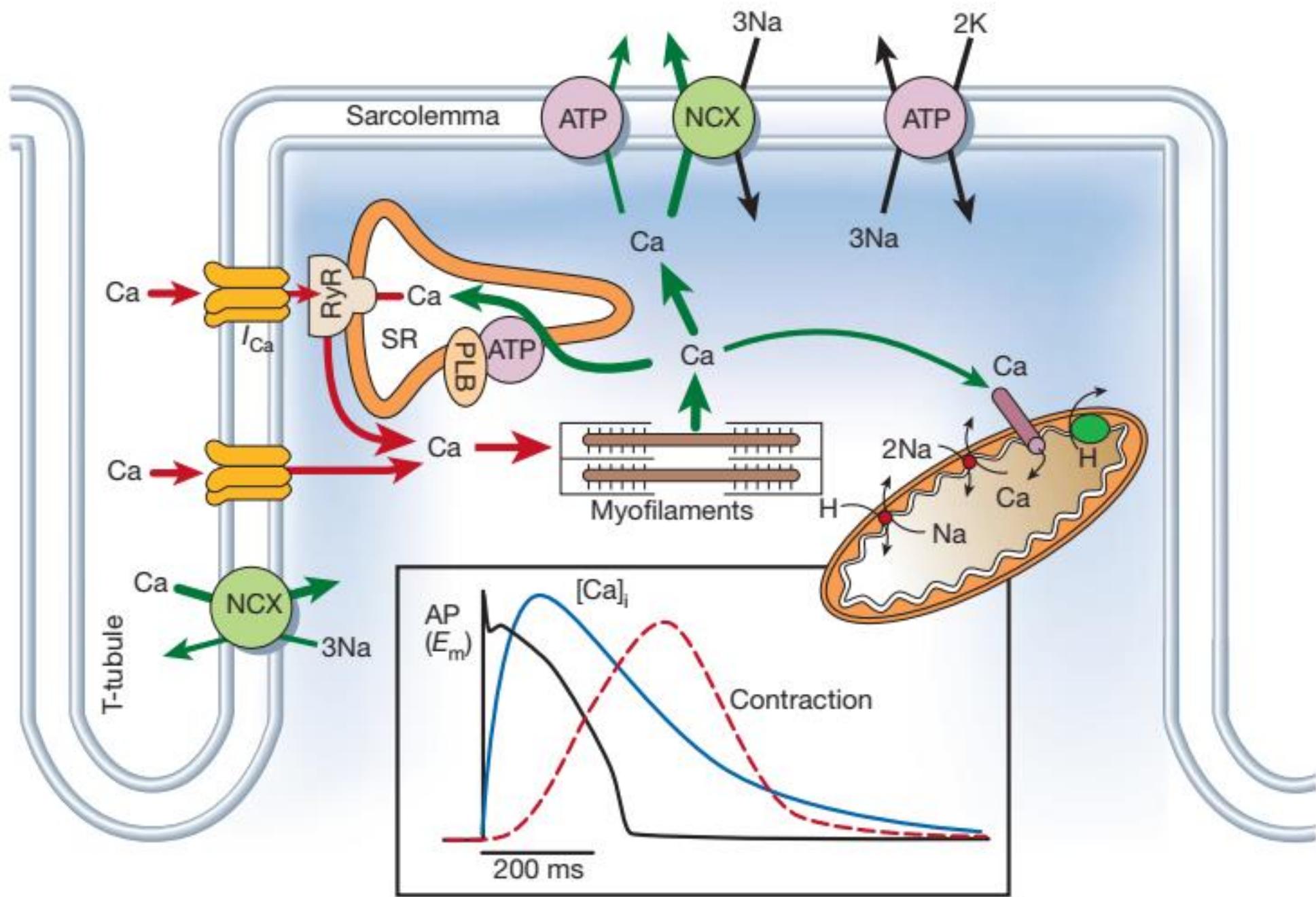
$$W = W(I_1(\mathbf{G}), I_2(\mathbf{G})) = c_1^{is} e^Q, \quad I_3(\mathbf{G}) = 1$$

$$Q = c_2^{is} \cdot \left( 0.25 (I_1 - 3)^2 - 0.5 (I_2 - 2I_1 + 3) \right)$$

$$F_{tit} = \frac{6k_B T \rho_m}{L_p} \cdot \left( \frac{0.25}{\left( 1 - 0.5 \cdot (L_s - L_{s0}) / L_c \right)^2} - 0.25 + \frac{0.5 \cdot (L_s - L_{s0})}{L_c} \right)$$

$L_s = \sqrt{L_{s0} \cdot \mathbf{G} \cdot L_{s0}}$  — длина деформированного волокна



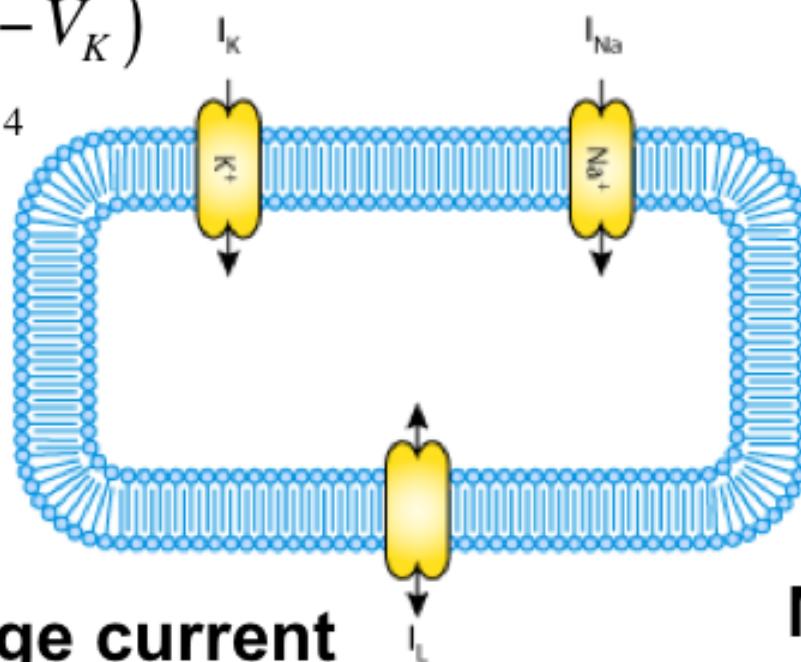


# Модель электрофизиологии клетки Ходжкина-Хаксли

## Potassium current

$$I_K = g_K (V - V_K)$$

$$g_K = g_{K_{max}} n^4$$



## Leakage current

$$I_{leak} = g_{leak_{max}} (V - V_{leak})$$

## Sodium current

$$I_{Na} = g_{Na} (V - V_{Na})$$

$$g_{Na} = g_{Na_{max}} m^3 h$$

## Gates (n,m,h)

$$\frac{dX}{dt} = \alpha_X (1 - X) - \beta_X X$$

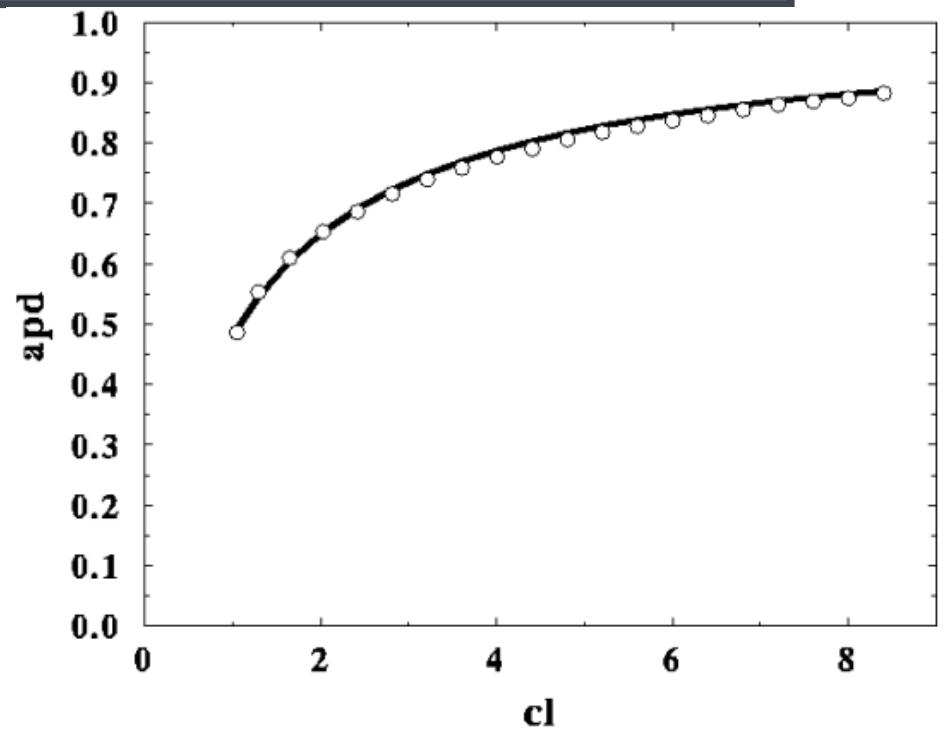
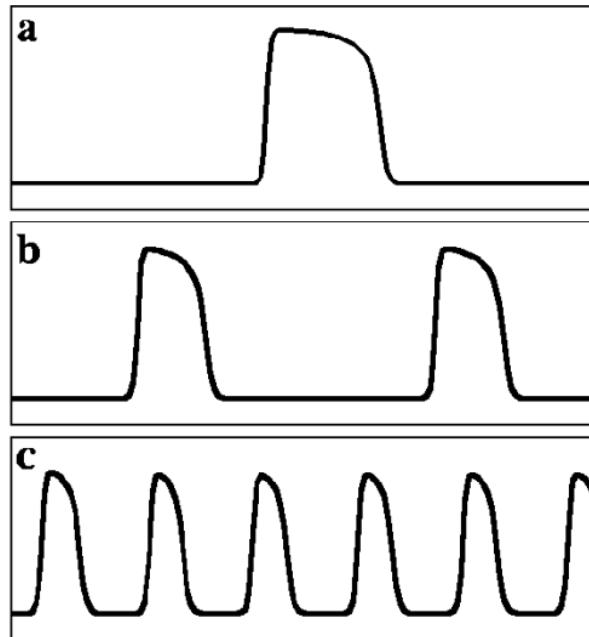
## Membrane potential

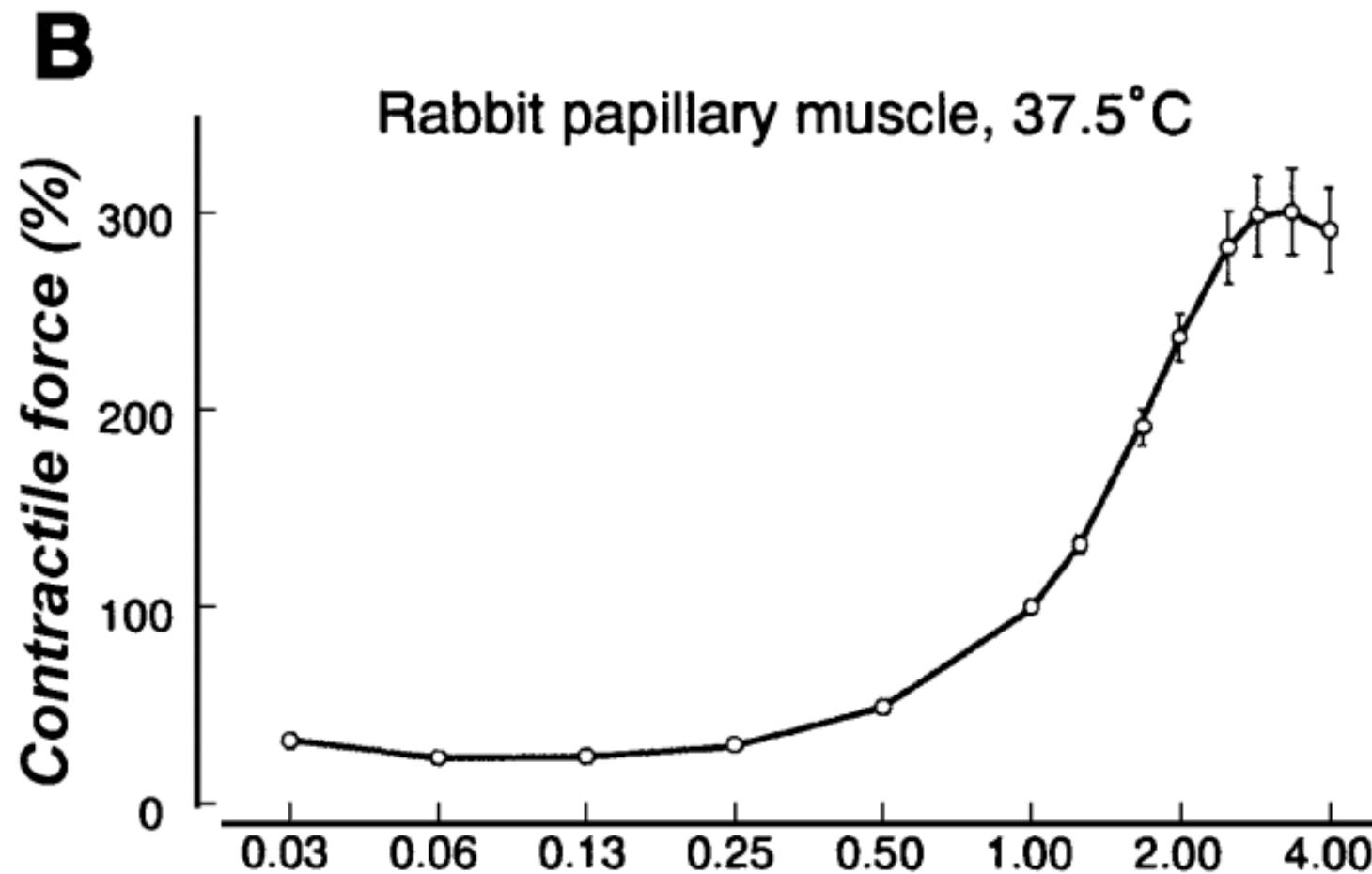
$$\frac{dV}{dt} = \frac{I_{stim} - (I_K + I_{Na} + I_{leak})}{C_m}$$

Hodgkin & Huxley (1952) 'A Quantitative Description of Membrane Current and its Application to Conduction and Excitation in Nerve', J. Physiol. 117: 500-544.

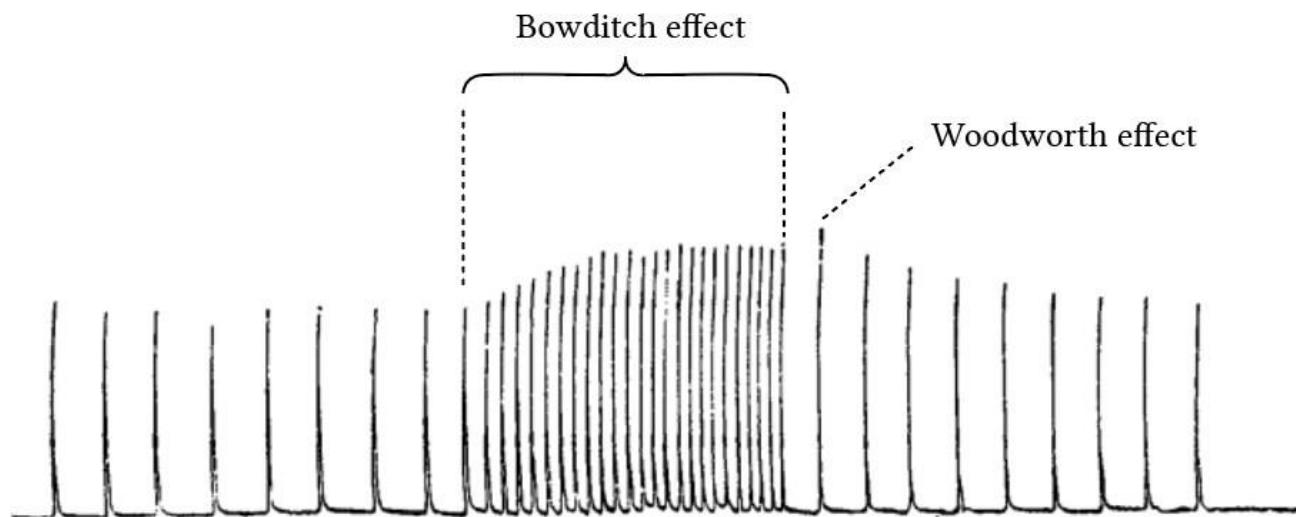
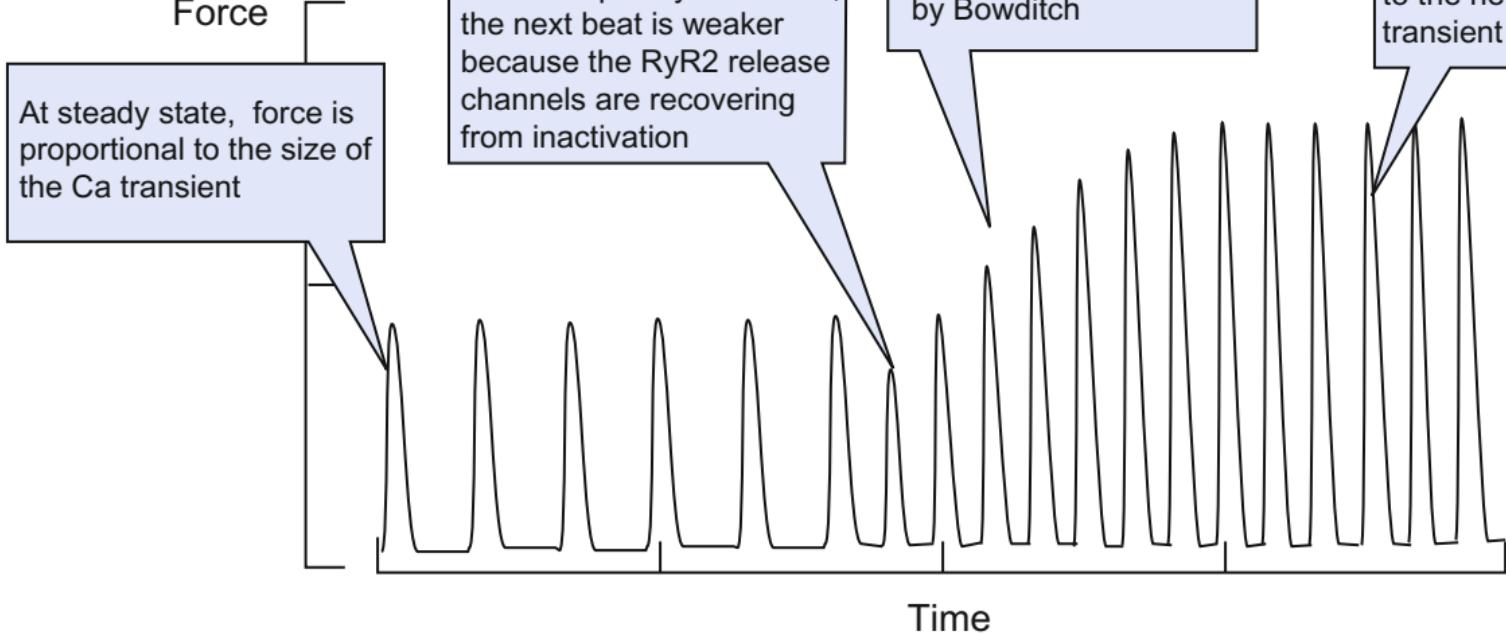
# Модель электрофизиологии кардиомиоцита Алиева-Панфилова

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = \nabla(\mathbf{D} \cdot \nabla \mathbf{u}) - cu(u - \alpha)(u - 1) - vu + I_{stim} \\ \frac{\partial v}{\partial t} = (\gamma + \frac{\mu_1 v}{\mu_2 + u})(-v - cu(u - b - 1)) \end{cases}$$

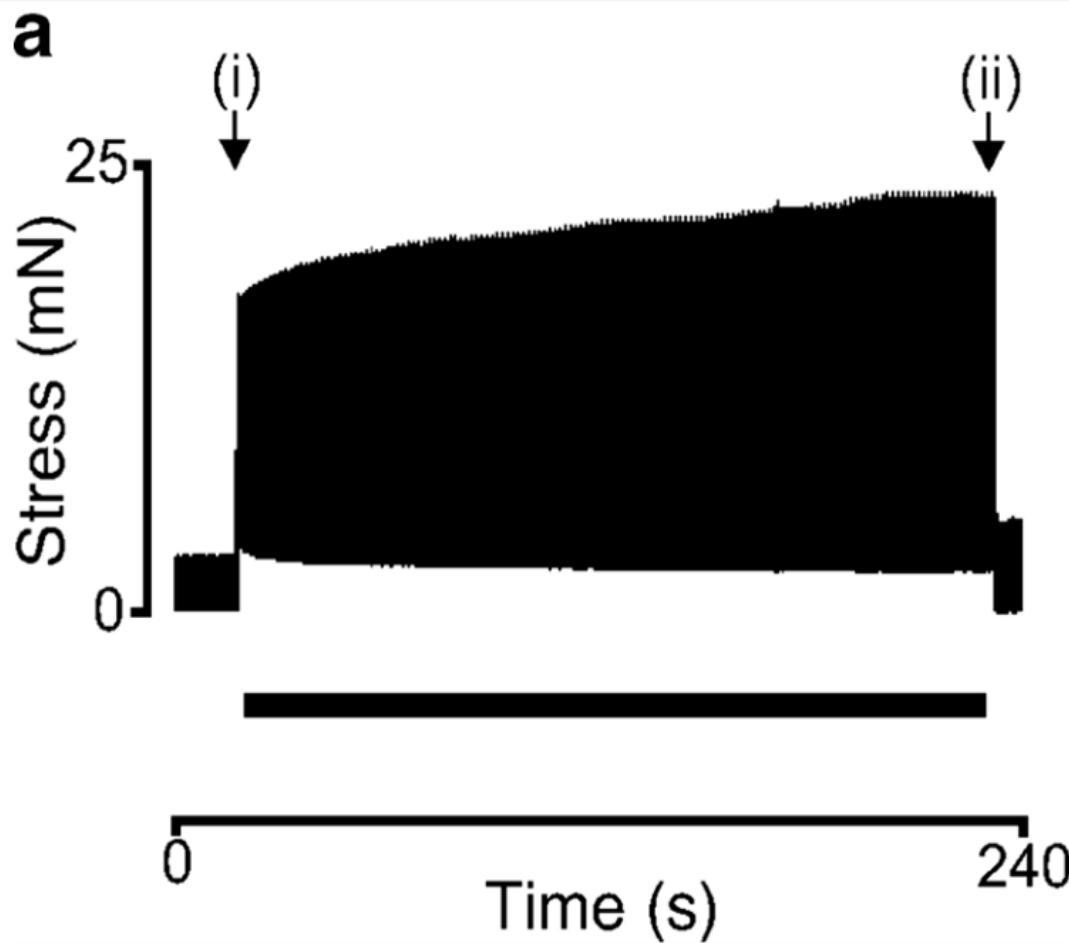




M. Endoh, *European Journal of Pharmacology* 500 (2004) 73–86.  
doi:10.1016/j.ejphar.2004.07.013

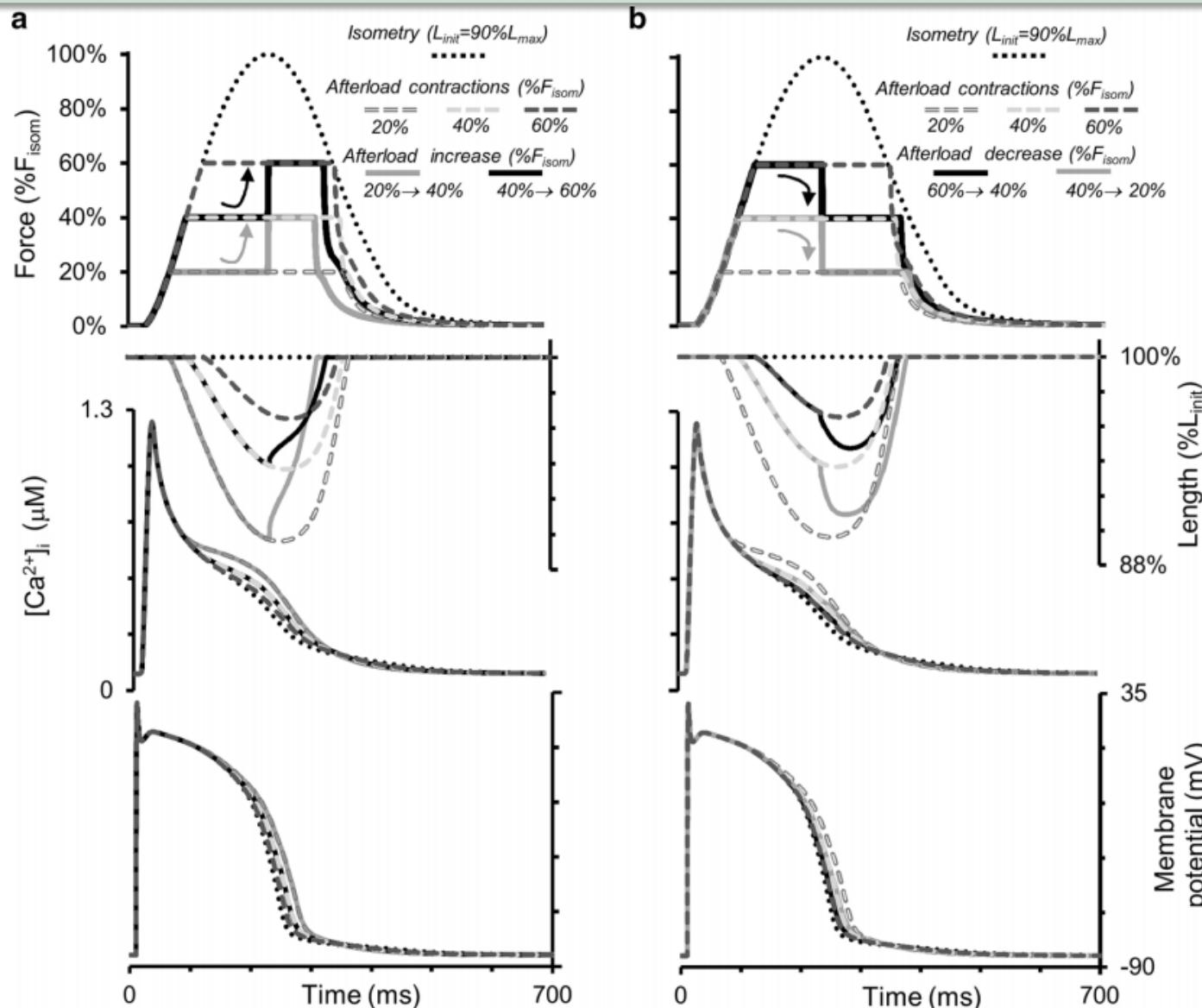


# Медленный ответ на скачкообразное удлинение

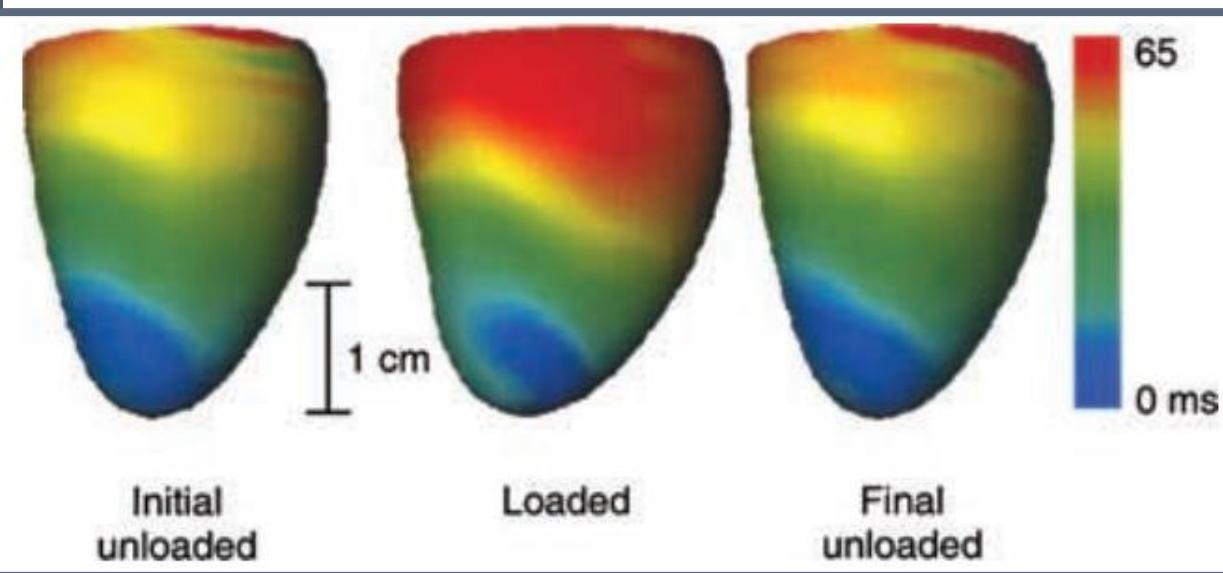


**Fig. 1** Representative slow force response from a rat trabecula. Panel A shows stress before, during (solid bar), and after a step increase in muscle length.

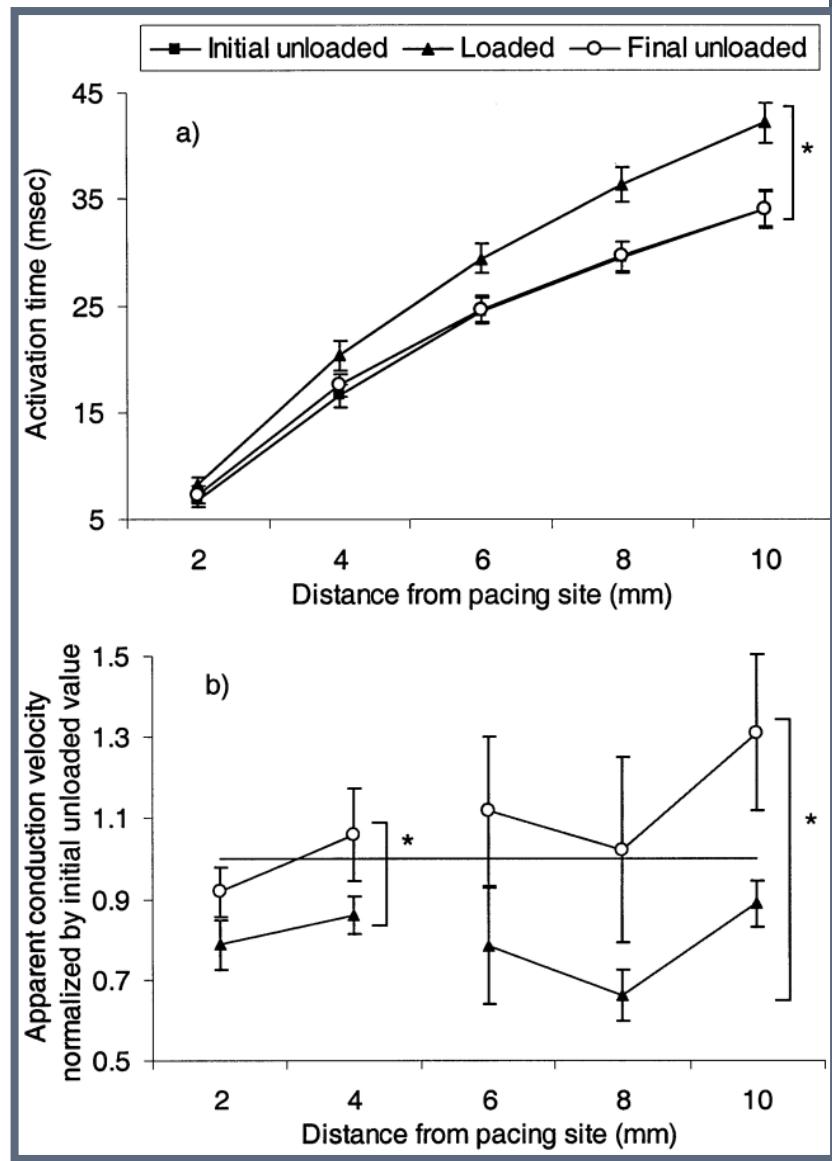
# Механо-кальциевая обратная связь



# Механо-электрическая обратная связь



Sung D. et al. J Cardiovasc  
Electrophysiol 14: 739–749.  
<https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2003.03072.x>



# Упрощённая модель: уравнения баланса кальция

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_C \frac{\partial}{\partial t} \left( C_{Ca} \left( 1 + \frac{B_C}{C_{Ca} + K_B} \right) + C_{TnC} \left( \frac{WA_1}{l_a} + \frac{(l_a - W)A_2}{l_a} \right) \right) = \\ = - \frac{4p(t)^2 G_{uptake} C_{Ca}^2}{C_{Ca}^2 + 4p(t)^2 K_{Ca}^2} + G_{leak} C_{SR} - I_{pCa} - I_{bCa} + I_{CaL}(u) + u K_{TC} C_{TC}, \\ \alpha_{TC} \frac{\partial}{\partial t} \left( C_{TC} \left( 1 + \frac{B_{CaS}}{C_{TC} + K_{CaS}} \right) \right) = -u K_{TC} C_{TC} + G_{TCSR} \cdot (C_{SR} - C_{TC}), \\ \alpha_{SR} \frac{\partial C_{SR}}{\partial t} = G_{TCSR} \cdot (C_{TC} - C_{SR}) + \frac{4p(t)^2 G_{uptake} C_{Ca}^2}{C_{Ca}^2 + 4p(t)^2 K_{Ca}^2} - G_{leak} C_{SR}. \end{array} \right.$$

$$\frac{\partial p}{\partial t} = k_p \cdot (C_{Ca} - p(t)(C_{Ca} + K_p))$$

# Кальциевые токи через мембрану

$$I_{pCa} = \frac{G_{pCa} C_{Ca}}{K_{pCa} + C_{Ca}},$$

активный транспорт ионов кальция из клетки

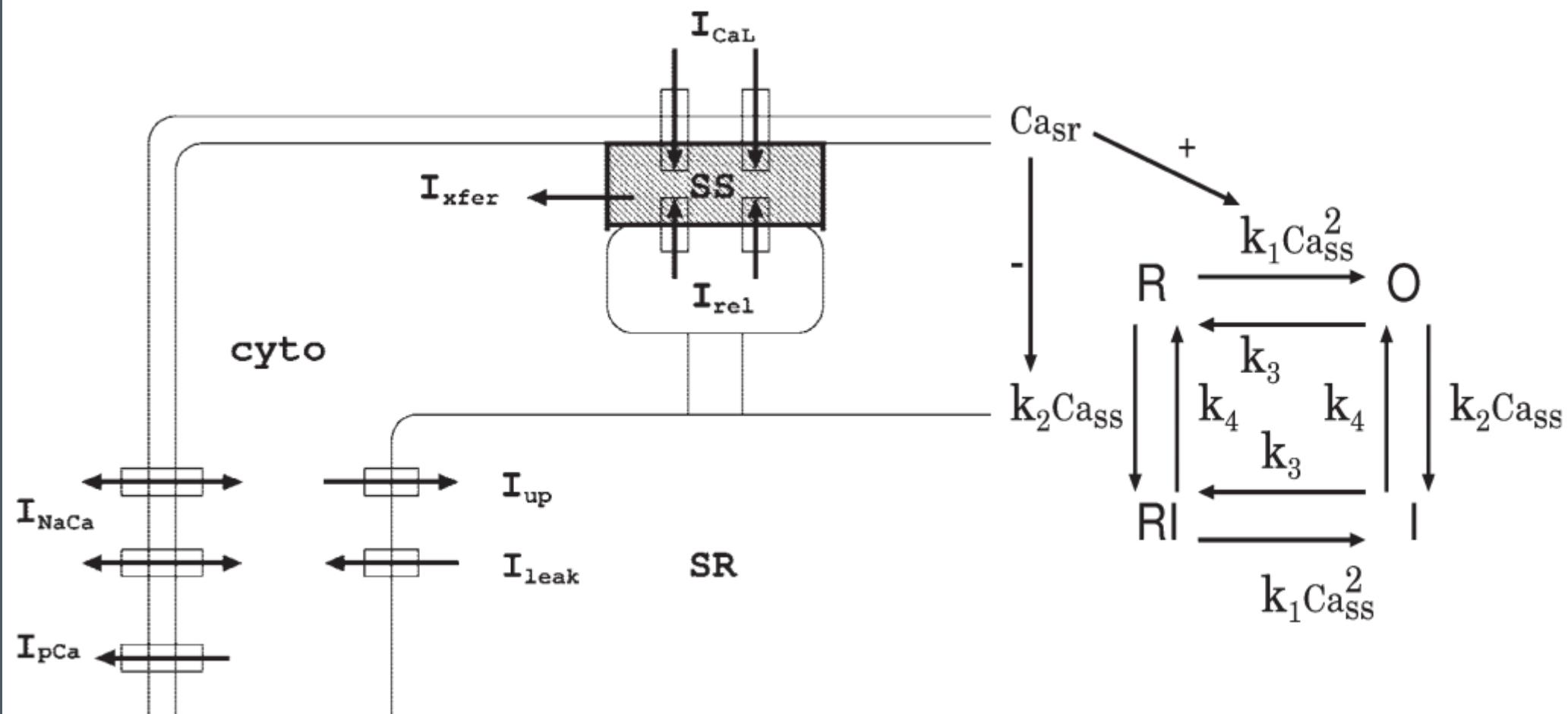
$$I_{bCa} = G_{bCa} (-80 + 100 \cdot u - K_{bCa} \ln \frac{C_{a_{out}}}{C_{Ca}}),$$

утечка через мембрану

$$I_{CaL} = \frac{G_{CaL} \cdot C_{a_{out}} \cdot u}{1 + \exp(a_{CaL} - b_{CaL} \cdot u)}.$$

ток внутрь клетки через L-каналы

# Кальций инициированное высвобождение кальция



Tusscher K.H. ten, Panfilov A.V. Am J Physiol Heart Circulatory Physiol  
291(3): H1088–H1100 (2006). <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00109.2006>

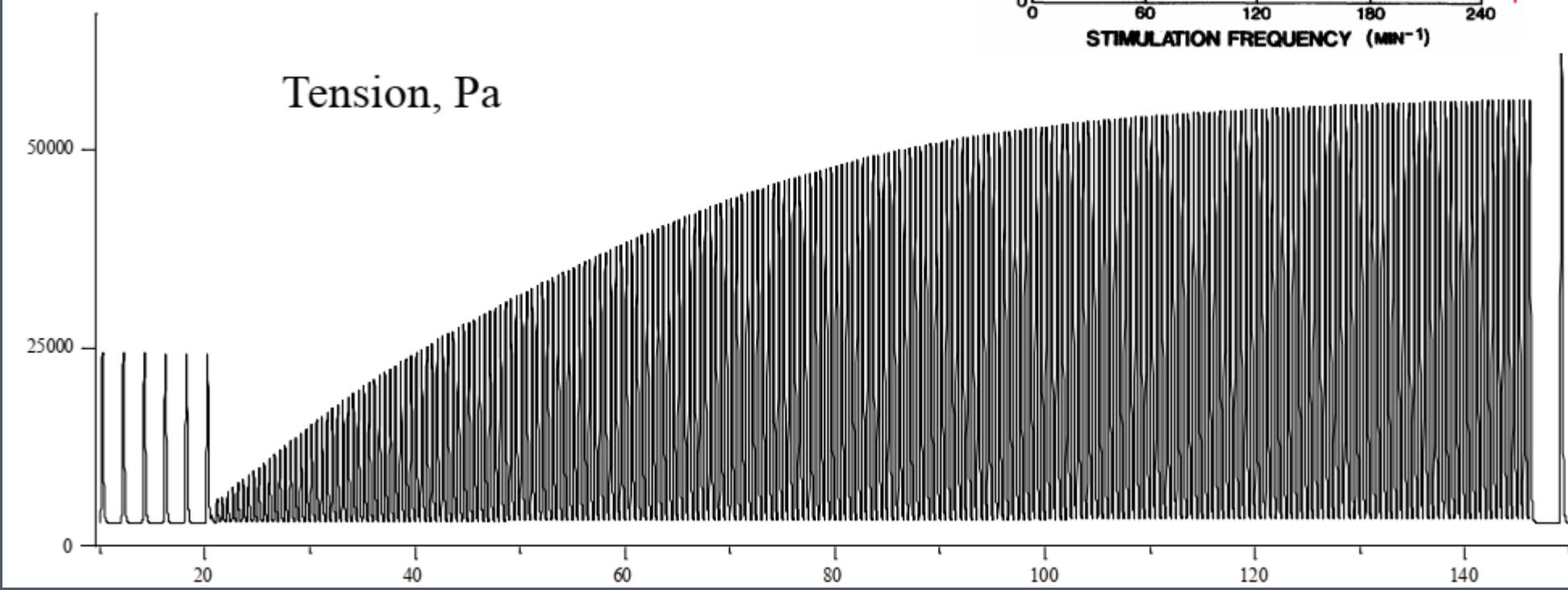
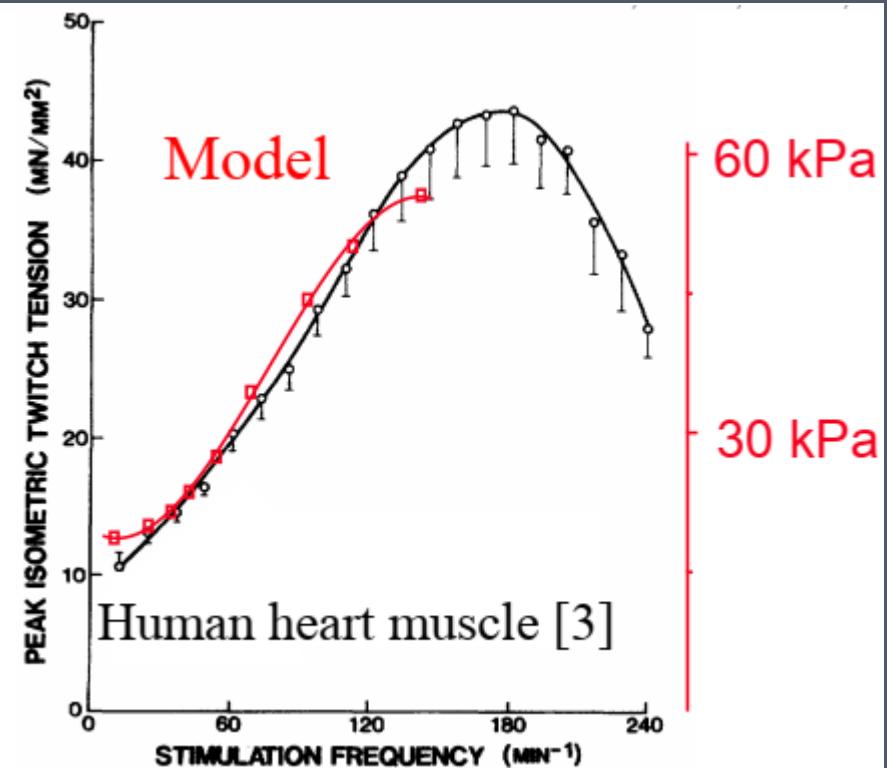
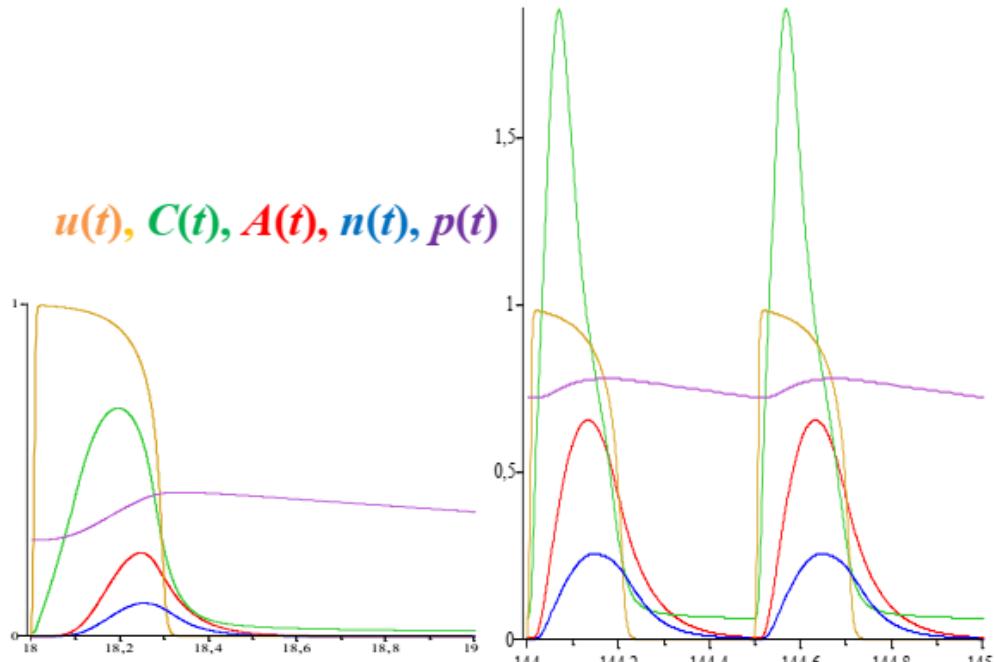
## Натрий-кальциевый обмен (модель Luo and Rudy (1994))

$$I_{NCX} = G_{NCX} \frac{K_{NCX1} \cdot \exp(\eta Ve / k_B T) - K_{NCX2} \cdot C_{Ca} \cdot \exp((\eta - 1)Ve / k_B T)}{1 + K_{sat} \cdot \exp((\eta - 1)Ve / k_B T)}$$

Кальций-инициированное кальций высвобождение  
(ten Tusscher and Panfilov 2006)

$$I_{rel} = G_{rel} \cdot R(C_{SR}) \cdot (C_{SR} - C_{ss}) \frac{C_{ss}^2}{C_{ss}^2 + K_{rel}^2 \cdot (1 - \zeta(C_{SR}^2 / (C_{SR}^2 + K_{SR})))}$$

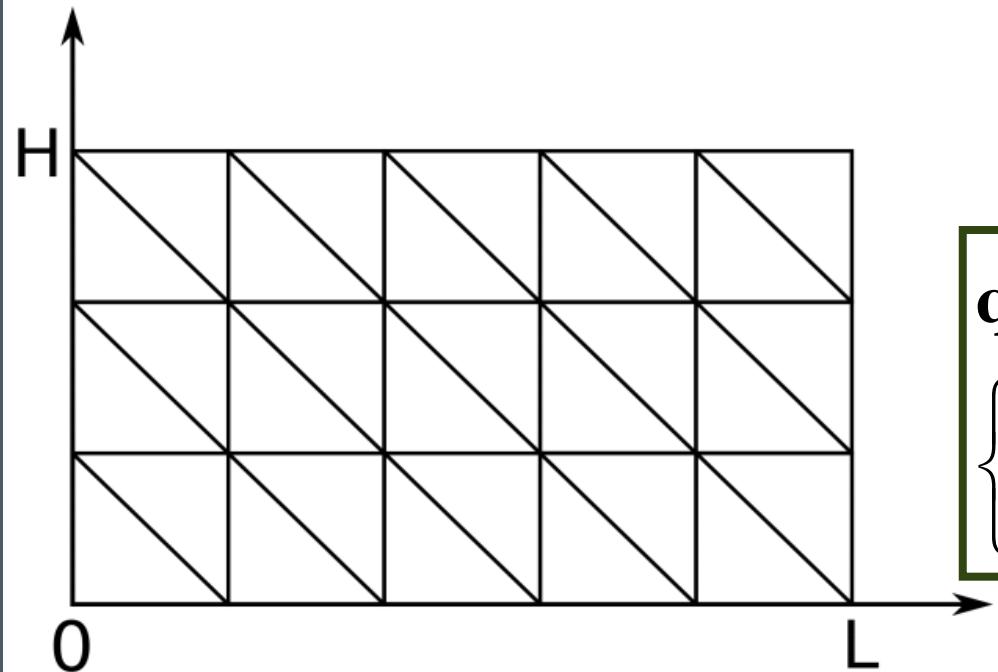
$$\alpha_{ss} \frac{\partial}{\partial t} \left( C_{ss} + \frac{C_{ss} B_{ss}}{C_{ss} + K_{ss}} \right) = I_{rel} + I_{CaL} - G_{xfer} \cdot (C_{ss} - C_{Ca})$$



# Предварительные выводы

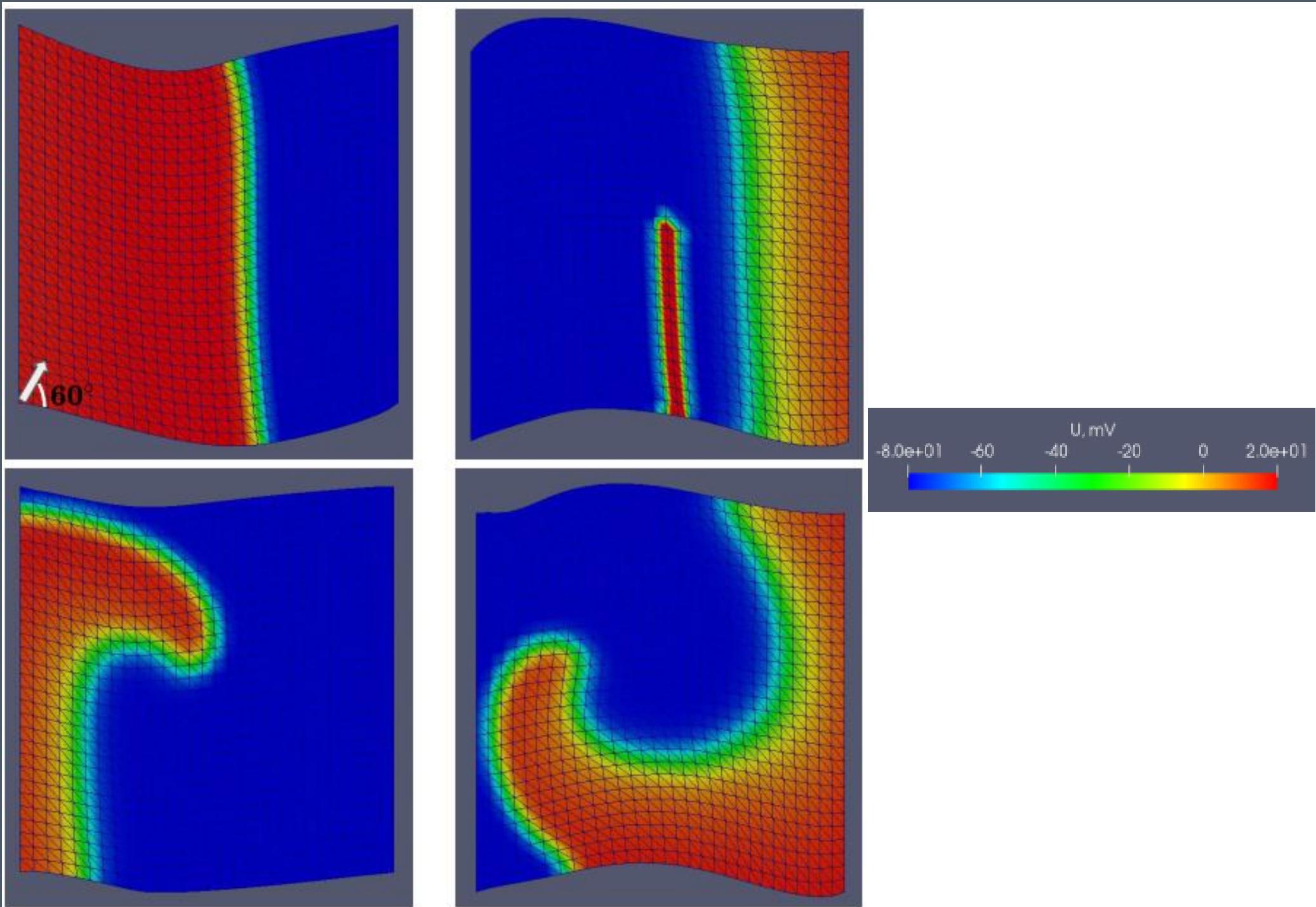
- Построен прототип модели электромеханики миокарда путём сопряжения новой детальной модели механики сердечной мышцы с электрофизиологической моделью Алиева-Панфилова.
- Выполнены численные одноосные эксперименты на волокне мышцы. Модель воспроизводит некоторые важные эффекты сокращения: рост пикового напряжения и ускорение расслабления с частотой сокращений, лестницу Боудича.

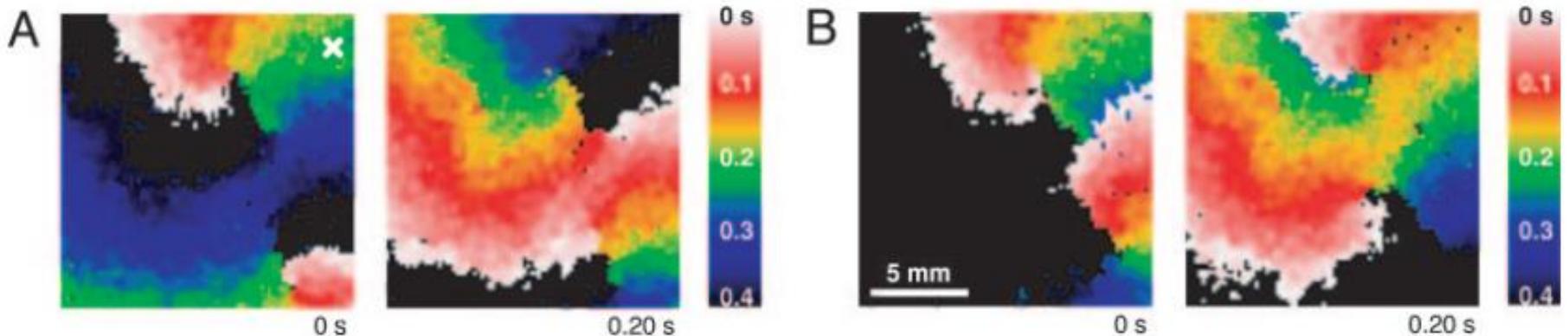
# Сокращение двумерного образца миокарда



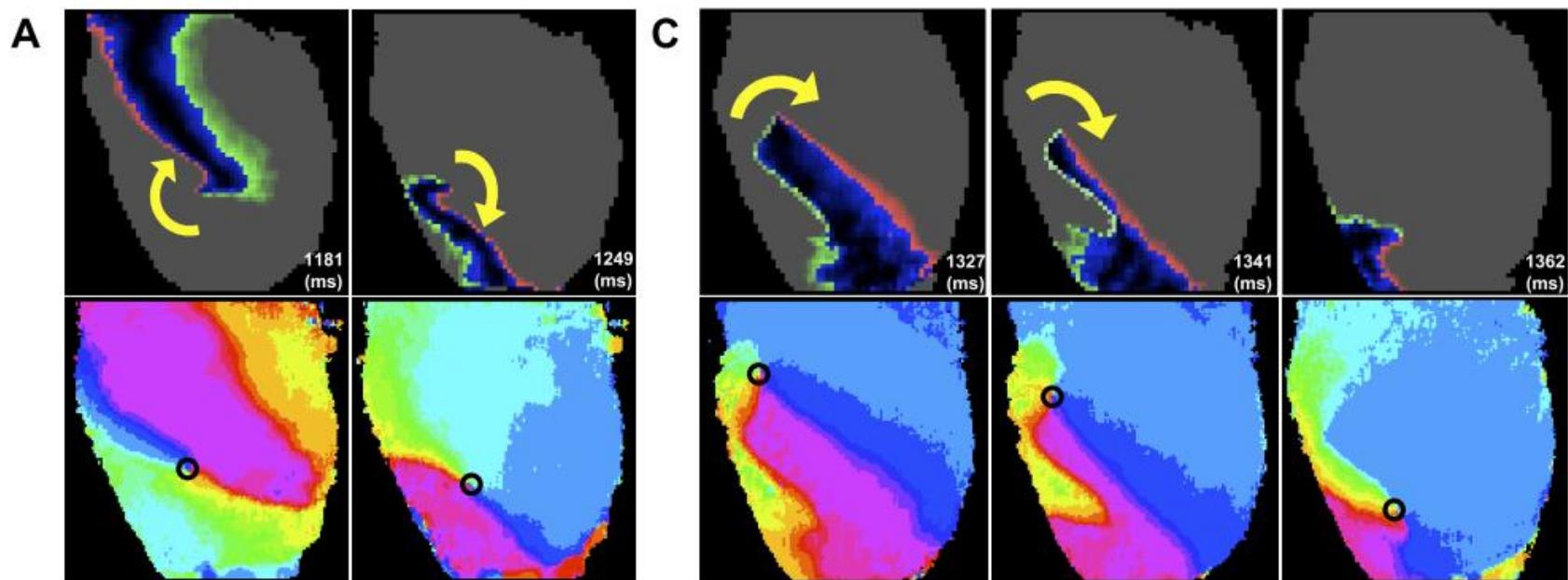
$$\mathbf{q} \cdot \mathbf{n} \Big|_{\Sigma} = 0, \quad \mathbf{q} = -\mathbf{D} \cdot \nabla \mathbf{u}, \quad \mathbf{D} = d_1 \mathbf{E} + d_2 \mathbf{B}$$
$$\begin{cases} \mathbf{w}(0, y) = 0 \\ \mathbf{w}(L, y) = 0 \end{cases}, \quad \begin{cases} \mathbf{P}(x, 0) = 0 \\ \mathbf{P}(x, H) = 0 \end{cases}$$

$$\begin{cases} \sum_{e=1}^{n_e} \int_{B_e} (N^I \frac{u_{n+1} - u_n}{\Delta t} - \nabla \mathbf{N}^I \cdot \mathbf{q}) dV + \int_{\partial B_e} N^I \mathbf{q} \cdot \mathbf{n} dA - \int_{B_e} N^I (f^\phi(u, v)) dV - I_{stim}^I = 0 \\ \mathbf{P}_I = \sum_{i=1}^{n_e} \int_{B_e} T^{mj} N_{I,m} (\delta_{ij} + N_{M,j} w_i^M) dV \end{cases}$$





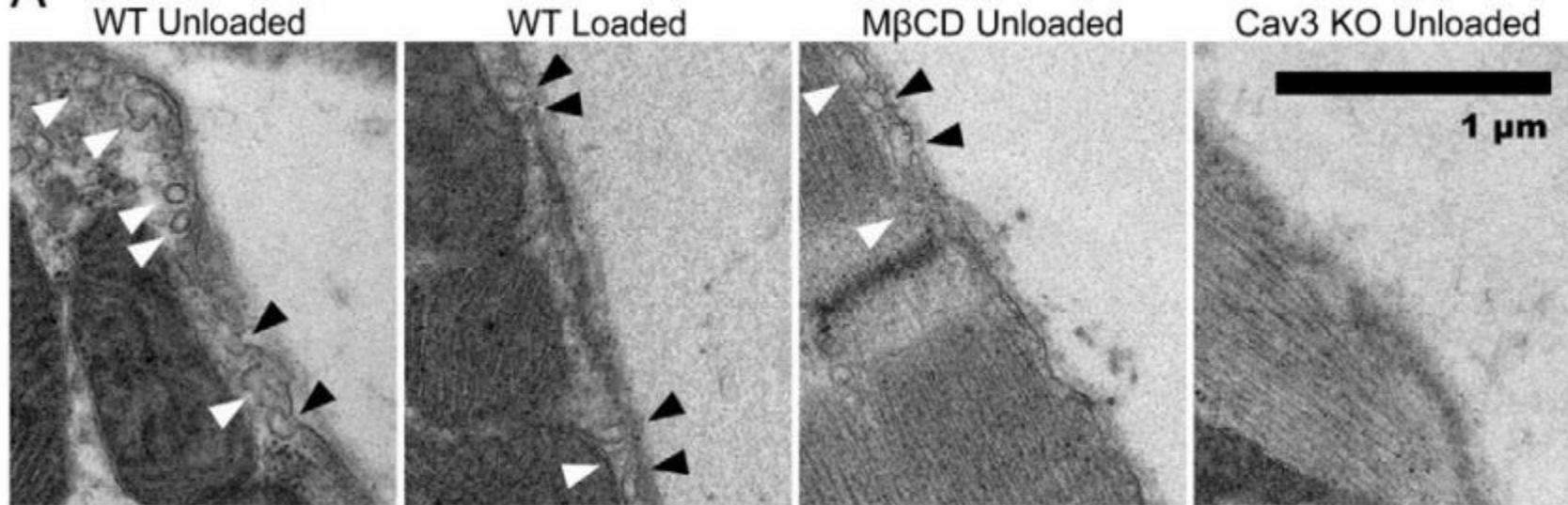
Seong-min Hwang, Tae Yun Kim, Kyoung J. Lee. Proceedings of the National Academy of Sciences Jul 2005, 102 (29) 10363-10368; DOI: 10.1073/pnas.0501539102



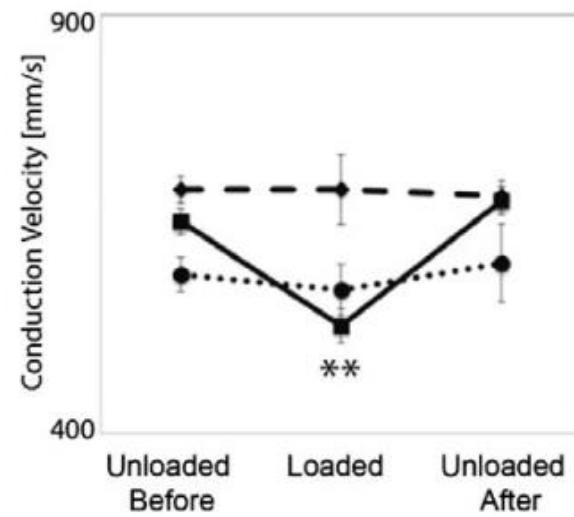
Yamazaki, Masatoshi & Honjo, Haruo & Nakagawa, Harumichi & Ishiguro, Yuko & Okuno, Yusuke & Amino, Mari & Sakuma, Ichiro & Kamiya, Kaichiro & Kodama, Itsuo. (2007). American journal of physiology. Heart and circulatory physiology. 292. H539-48. 10.1152/ajpheart.00640.2006.

# Кавеолы и ёмкость мембран

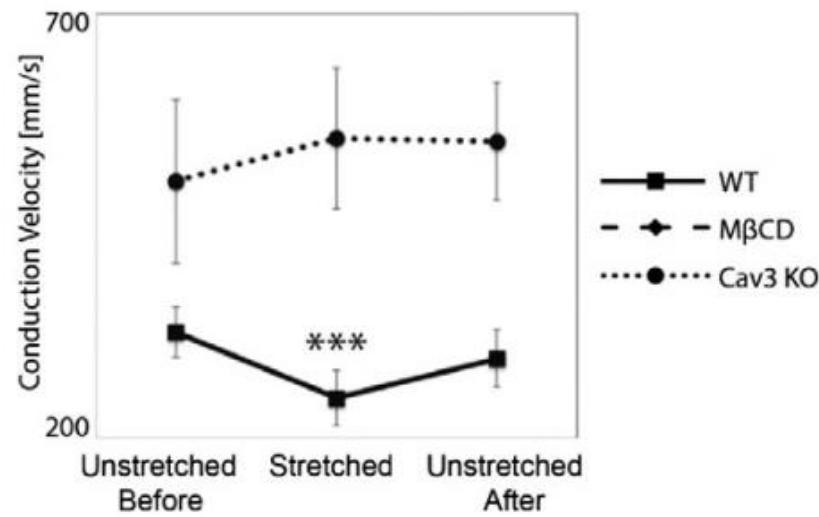
A



A



B



# Модель зависимости скорости проведения от деформации

$$\chi \left( C_m \frac{\partial v}{\partial t} + I_{ion}(v, s, \lambda) \right) = \nabla \cdot (\sigma \nabla v),$$

$$\frac{\partial s}{\partial t} = f(v, s, \lambda),$$

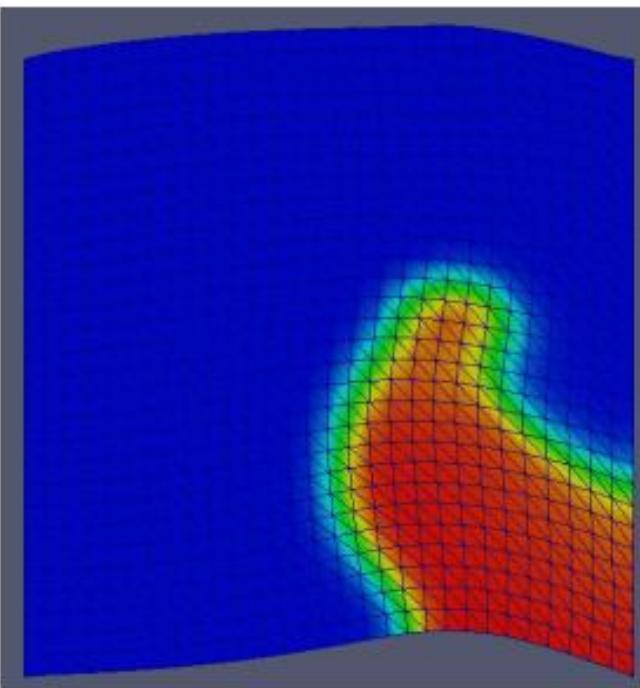
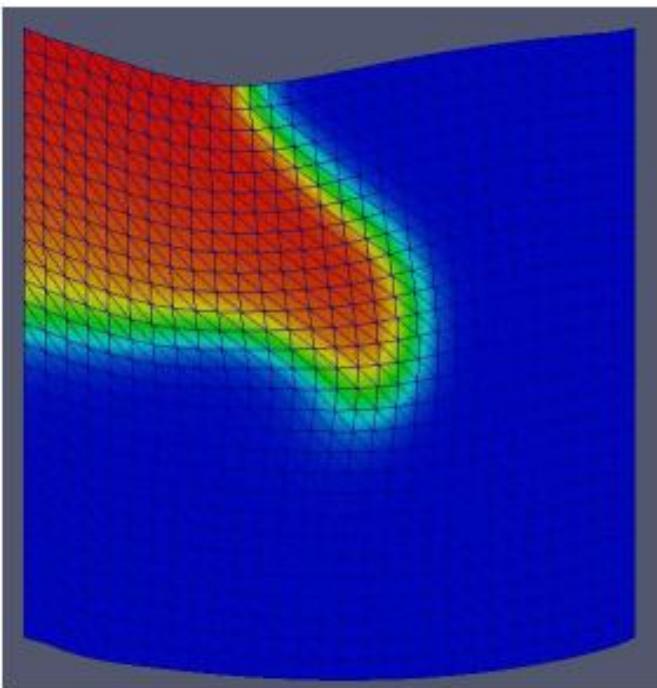
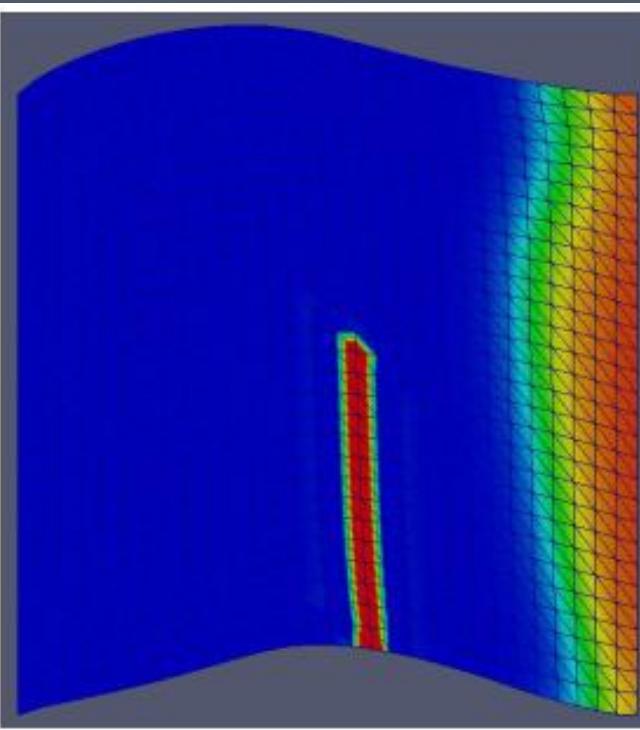
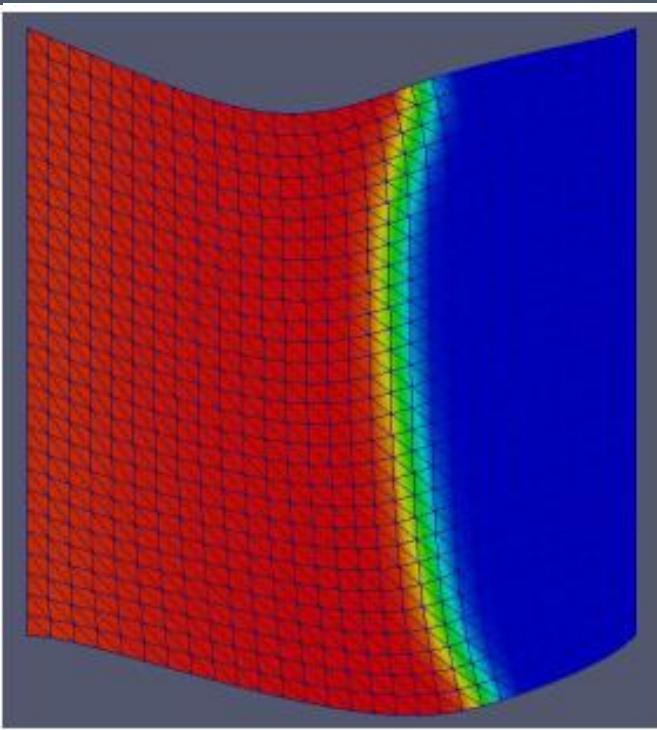
$$C_m = C_{m0} + H_C(\lambda)$$

$$\Lambda = \Lambda_0 + H_\Lambda(\lambda),$$

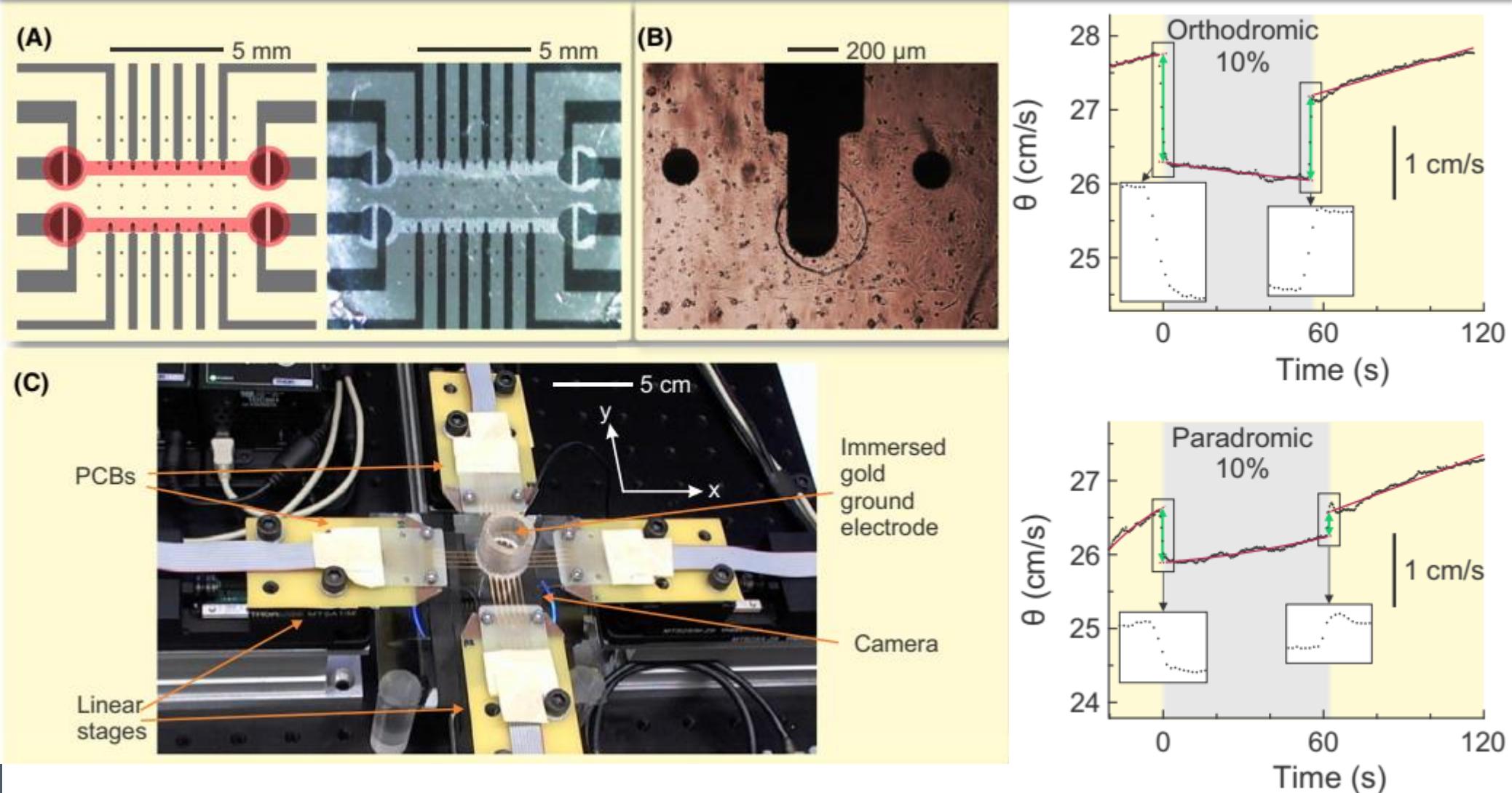
$$\begin{aligned} H_i(\lambda) &= \Delta_i \frac{(\lambda-1)^{n_i}}{K_i^{n_i} + (\lambda-1)^{n_i}}, & \text{if } \lambda > 1, \\ H_i(\lambda) &= 0, & \text{if } \lambda \leq 1, \end{aligned}$$

$$\Lambda = \sqrt{\frac{R_m}{(1/\sigma_i + 1/\sigma_e)\chi}} = \sqrt{\frac{R_m \sigma}{\chi}}$$

de Oliveira B.L. et al. Cell Mol Bioeng 8(2):237 – 246 (2015).  
<https://doi.org/10.1007/s12195-015-0384-9>



# Анизотропия влияния деформаций на скорость проведения



Buccarello A., et al. Acta Physiol. 2018;223:e13026.  
<https://doi.org/10.1111/apha.13026>

# Выводы

- Построен прототип модели электромеханики миокарда путём сопряжения новой детальной модели механики сердечной мышцы с электрофизиологической моделью Алиева-Панфилова.
- Выполнены численные одноосные эксперименты на волокне мышцы. Модель воспроизводит некоторые важные эффекты сокращения: рост пикового напряжения и ускорение расслабления с частотой сокращений, лестницу Боудича.
- Поставлена и решена задача о распространении волны возбуждения по 2D образцу миокарда с формированием спиральных волн.
- Показано влияние механо-электрической обратной связи на распространение спиральных волн.