

Особенности математических моделей
электромеханики миокардиальной ткани,
применяемых для персонализированного
моделирования камер сердца

Ф.А. Сёмин

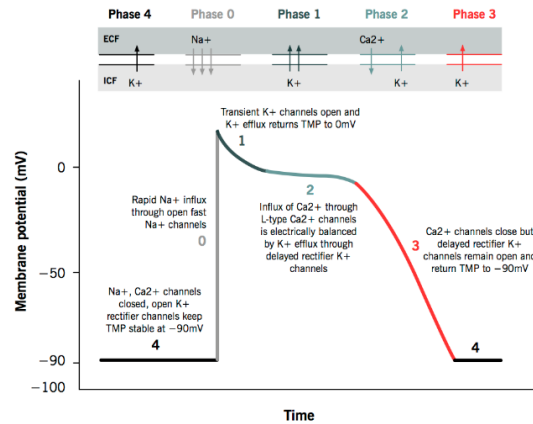
*Научно-исследовательский институт механики,
МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва*

Моделирование на уровне клетки

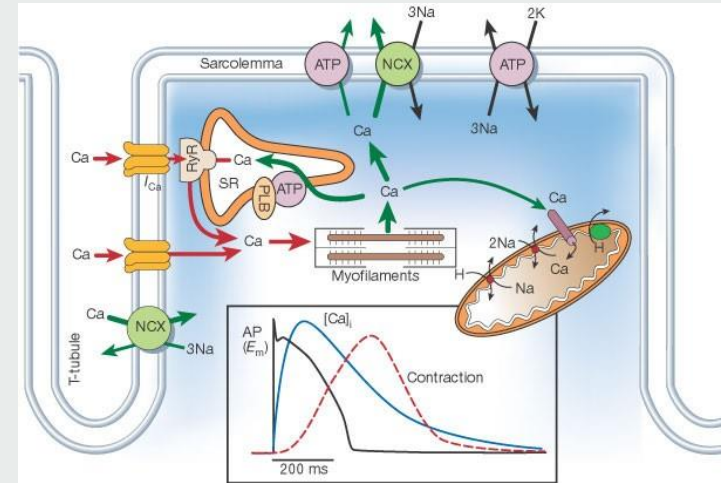
Трансмембранный потенциал

Action potential of cardiac muscles

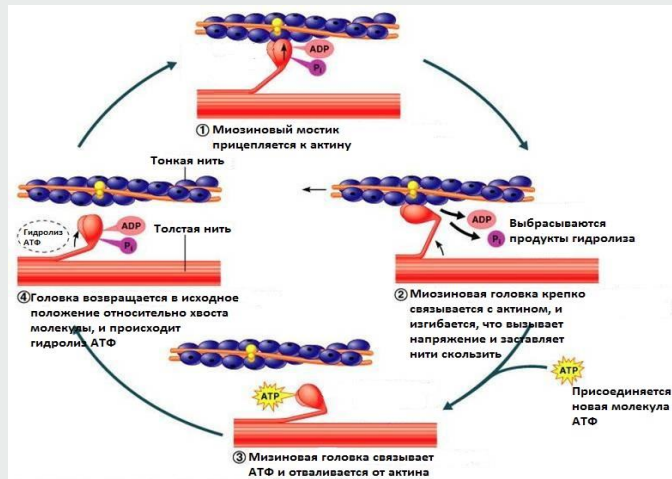
Grigoriy Ikonnikov and Eric Wong



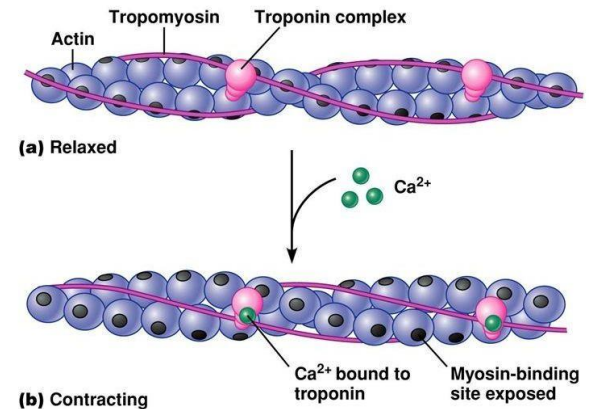
Электромеханическое сопряжение



Взаимодействие сократительных белков



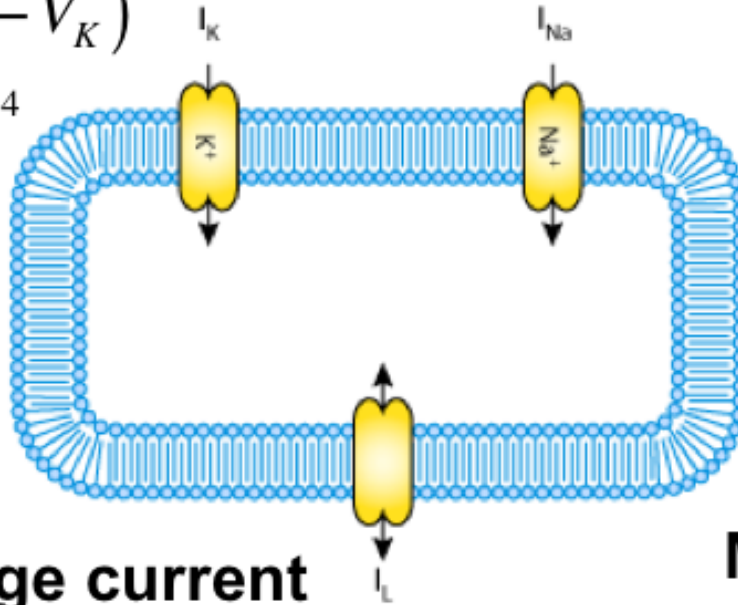
Регуляция сокращения ионами кальция



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

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

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

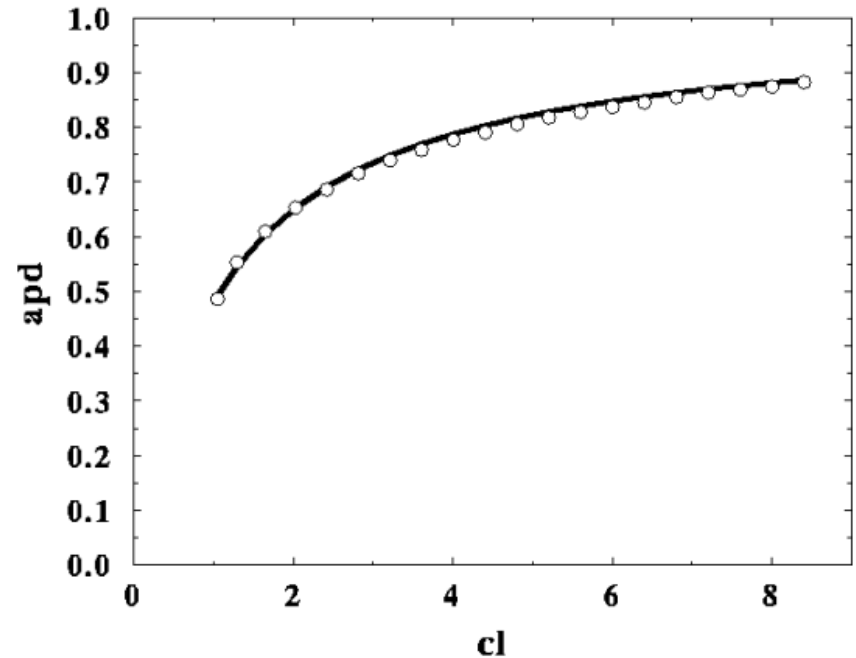
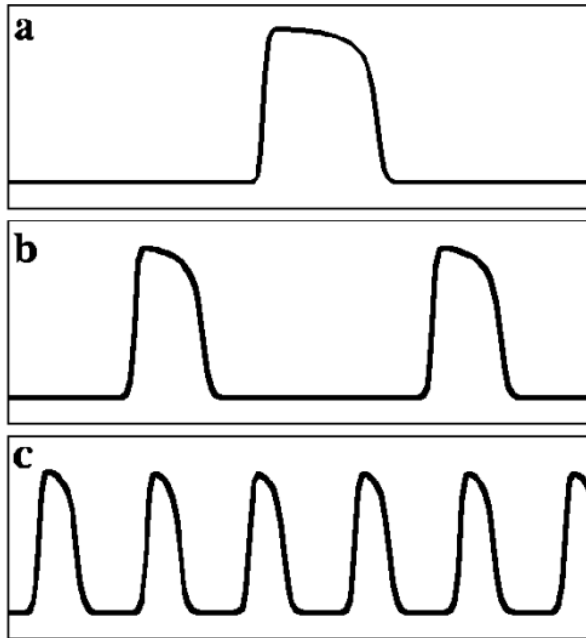
Gates (n,m,h)

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

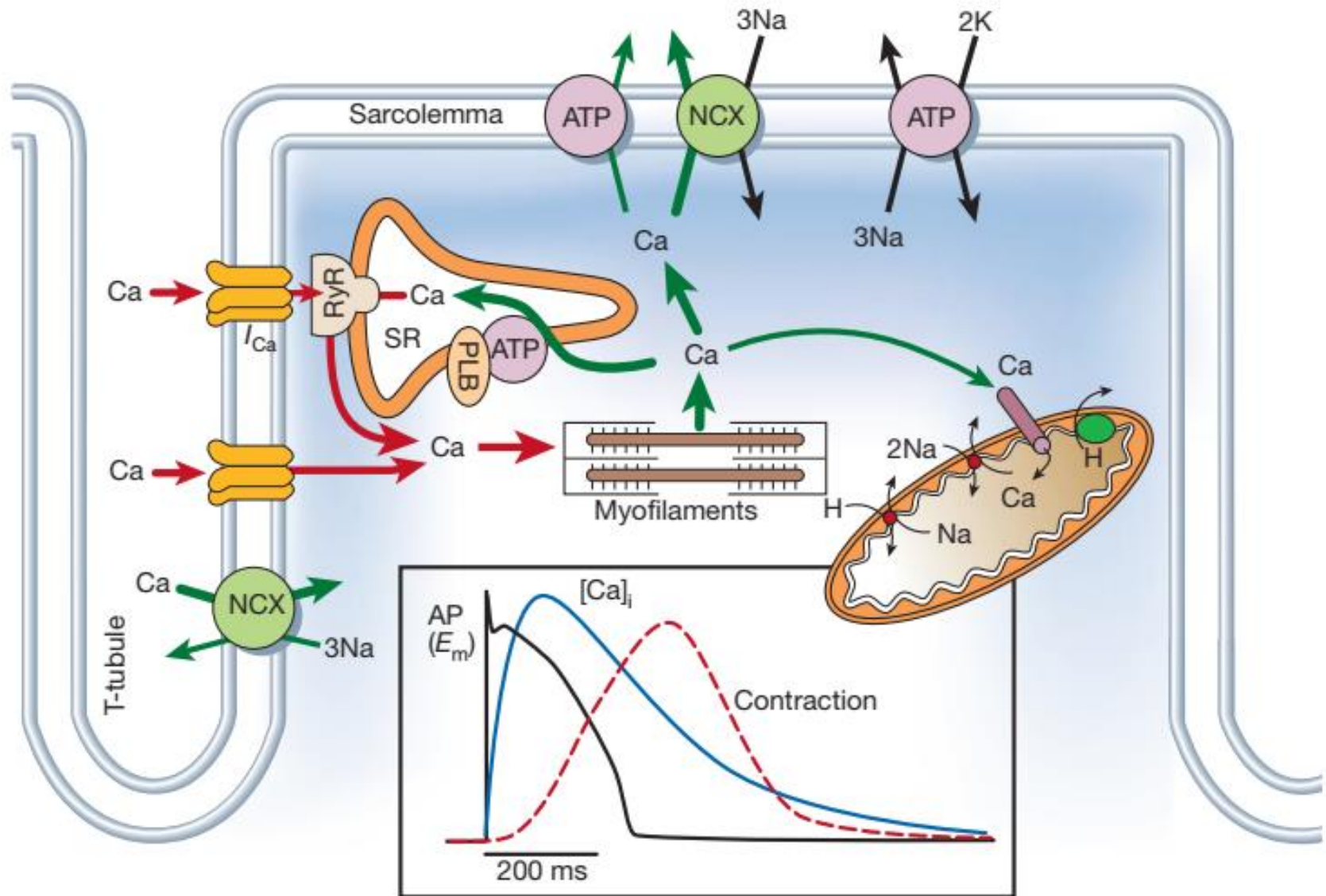
Membrane potential

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

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

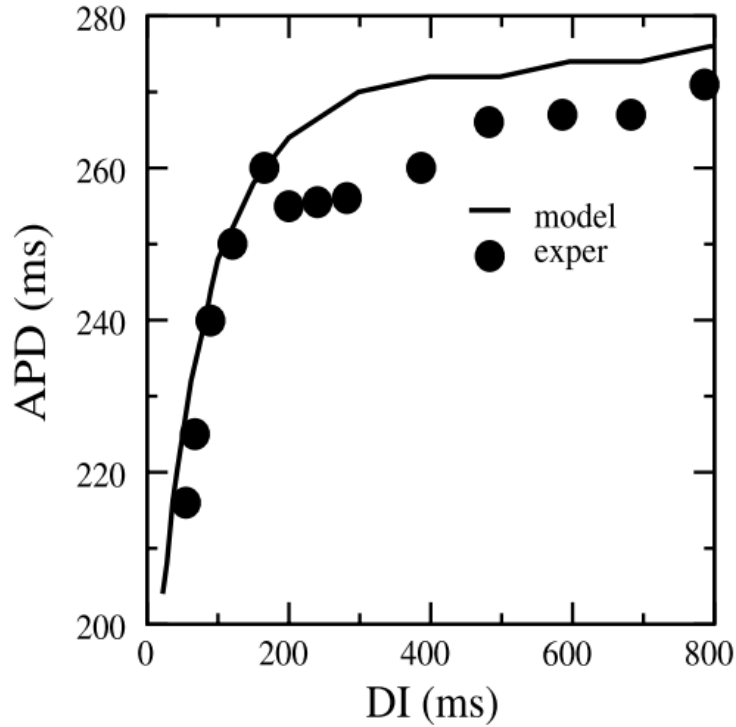


Модель электромеханического сопряжения



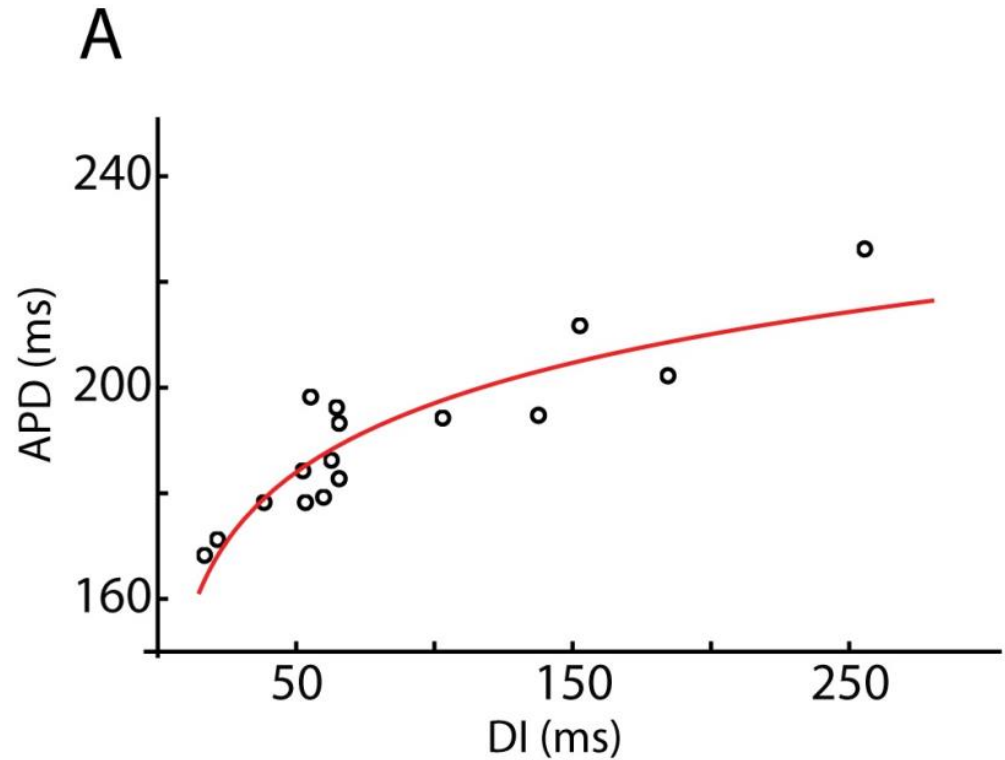
Bers D. Nature 415, 198–205 (2002).
<https://doi.org/10.1038/415198a>

Особенности динамики потенциала действия: зависимость длительности потенциала действия (APD) от частоты



Желудочек

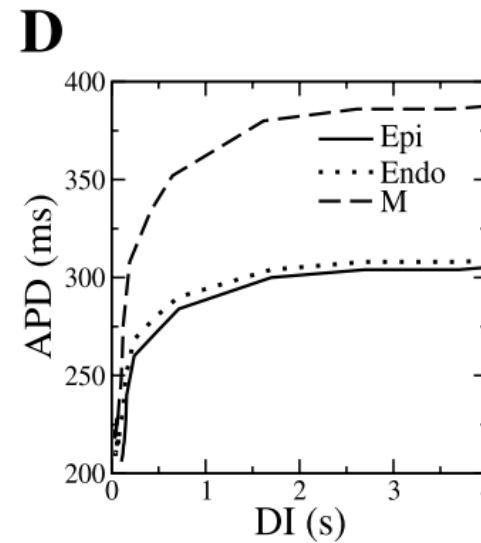
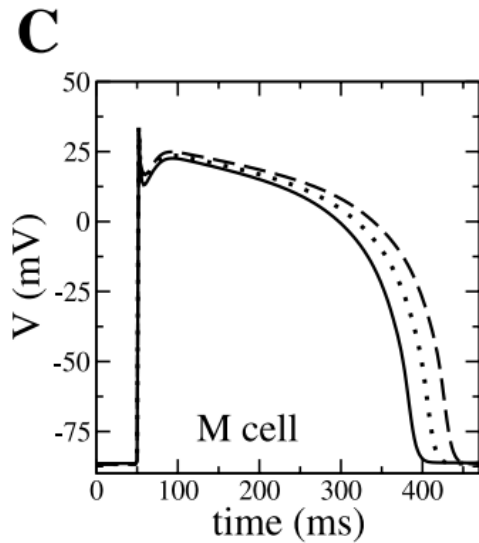
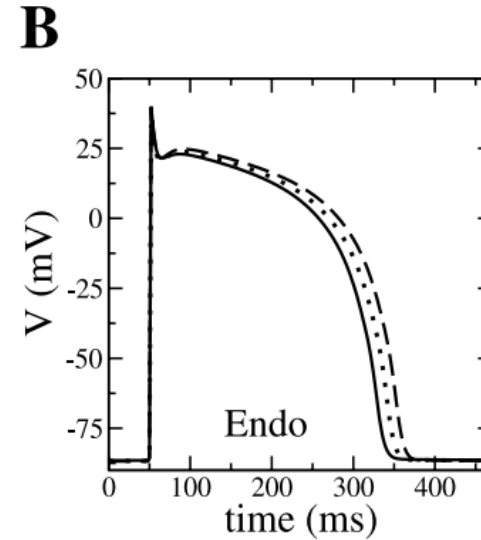
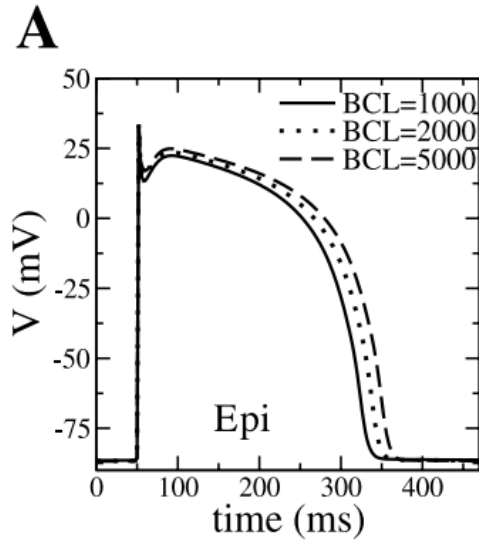
K. H. W. J. ten Tusscher, D. Noble, P. J. Noble, and A. V. Panfilov, Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004



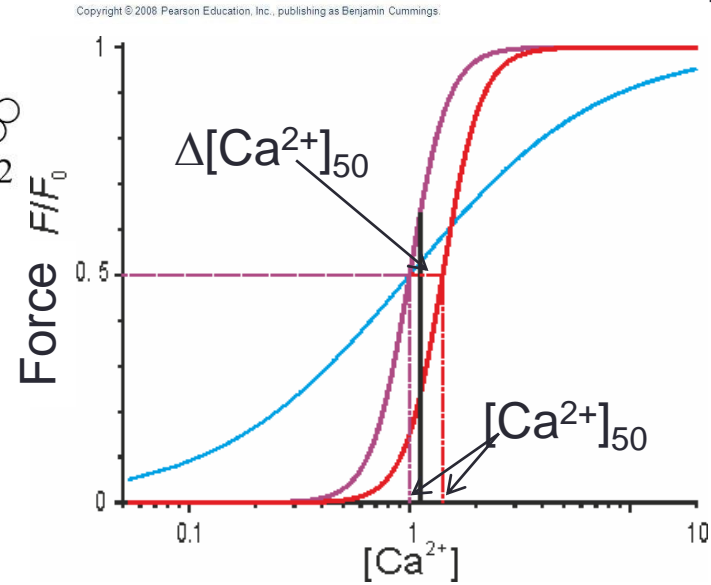
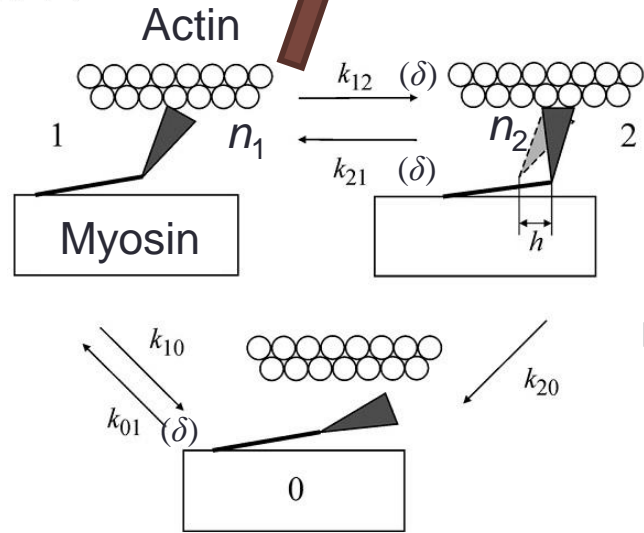
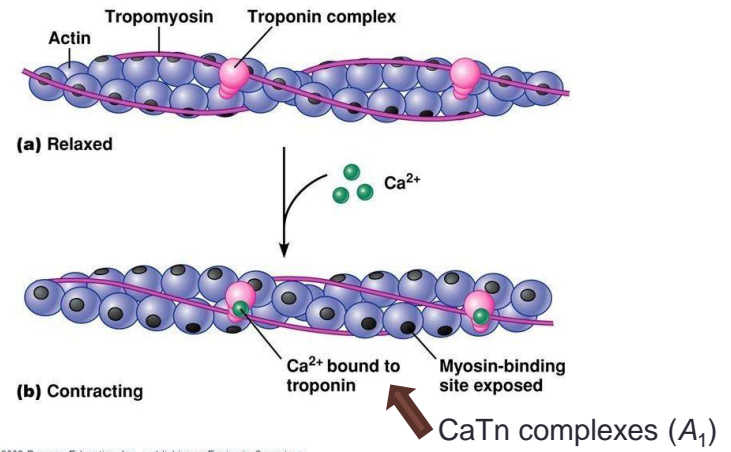
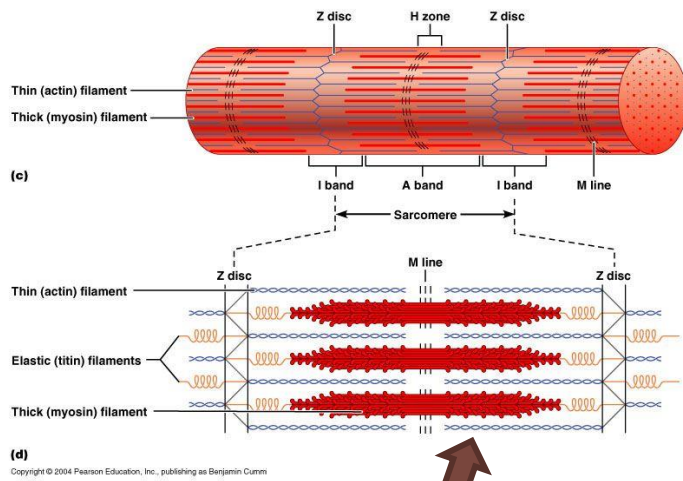
Предсердие

Lombardo DM, Fenton FH, Narayan SM, Rappel WJ (2016) PLOS Computational Biology

Особенности динамики потенциала действия: свойства миокарда различны в разных слоях желудочка

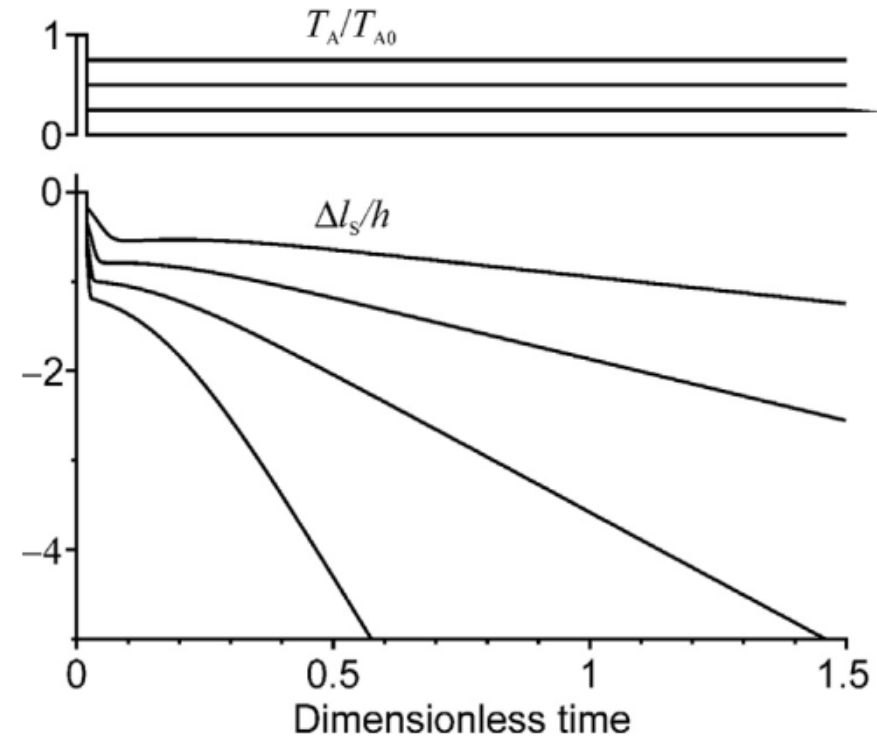
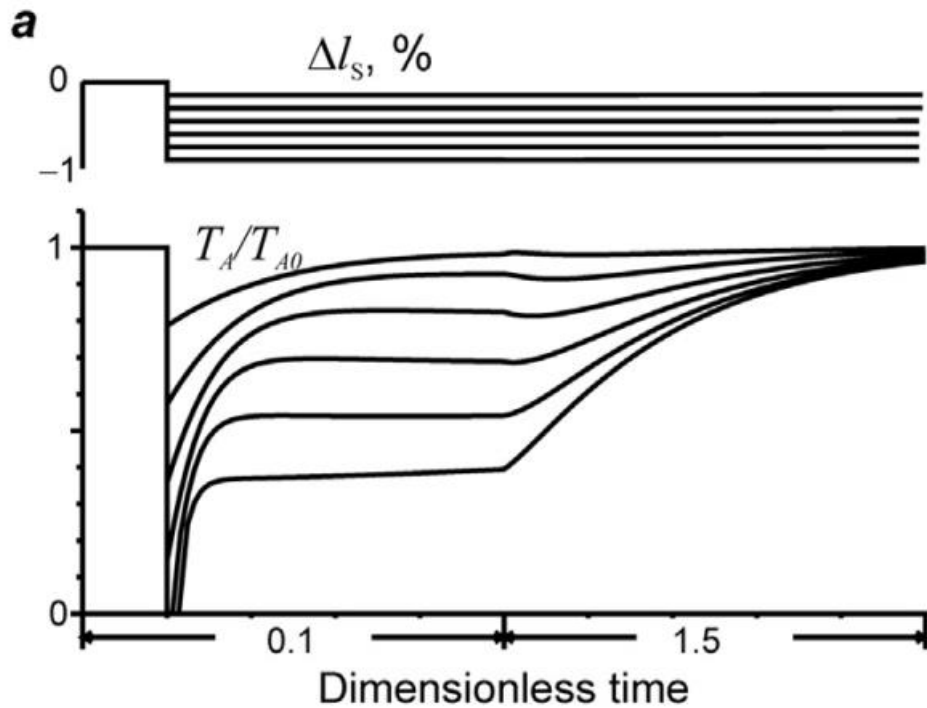


K. H. W. J. ten Tusscher, D. Noble, P. J. Noble, and A. V. Panfilov, Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004



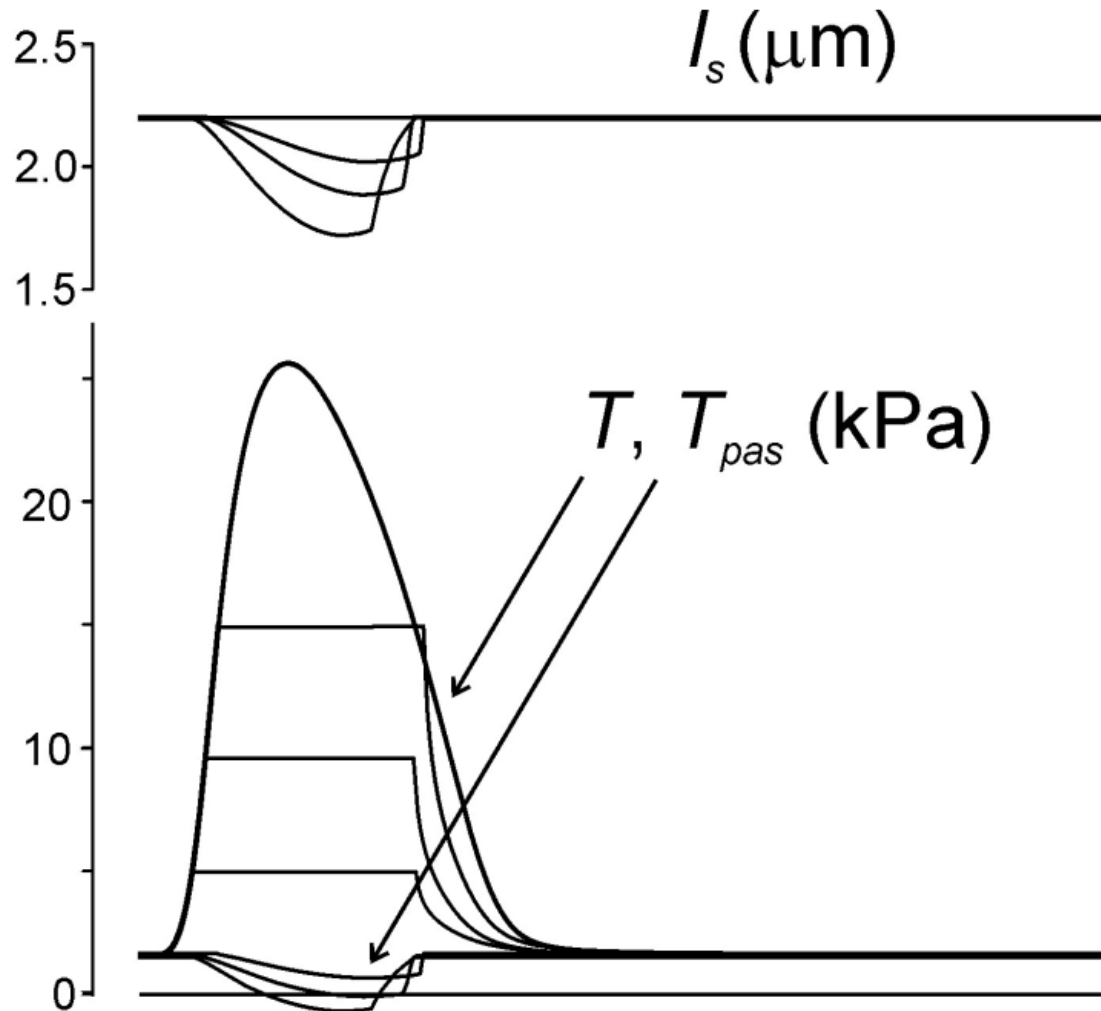
- F_{act} зависит от числа поперечных мостиков $n = n_1 + n_2$, их среднего по ансамблю смещения δ и длины зоны перекрытия;
- Образование мостиков зависит от концентрации комплексов CaTn кальция с регуляторными белками A_1 ;
- Кинетика CaTn зависит от концентрации Ca^{2+} , A_i и n_2 (кооперативность активации) и длин саркомеров (зависимость активации от длины).

Модель механики миокарда: ответы на резкие изменения нагрузки и длины



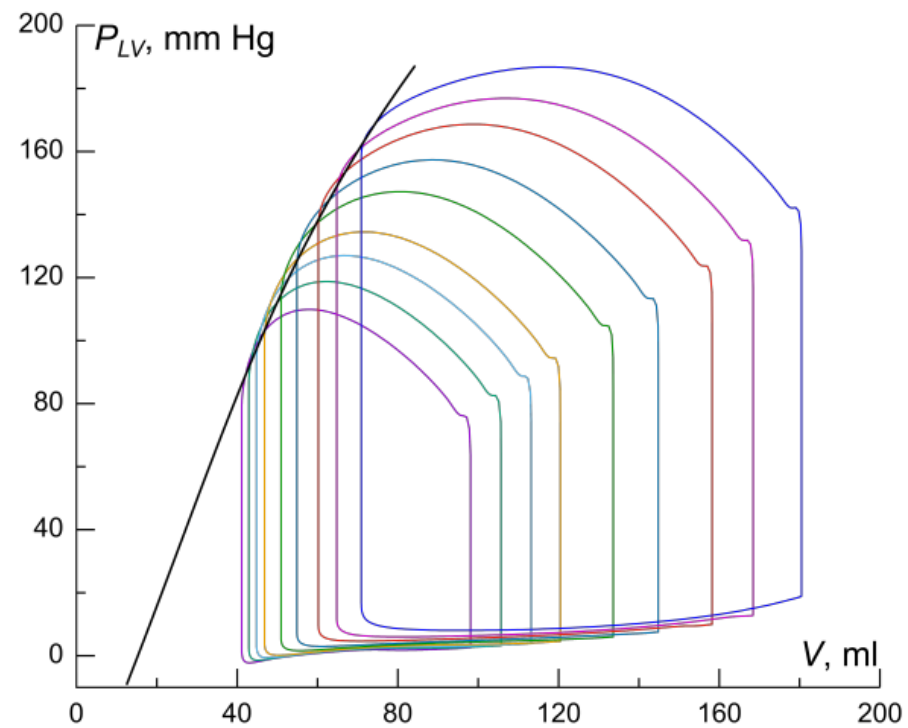
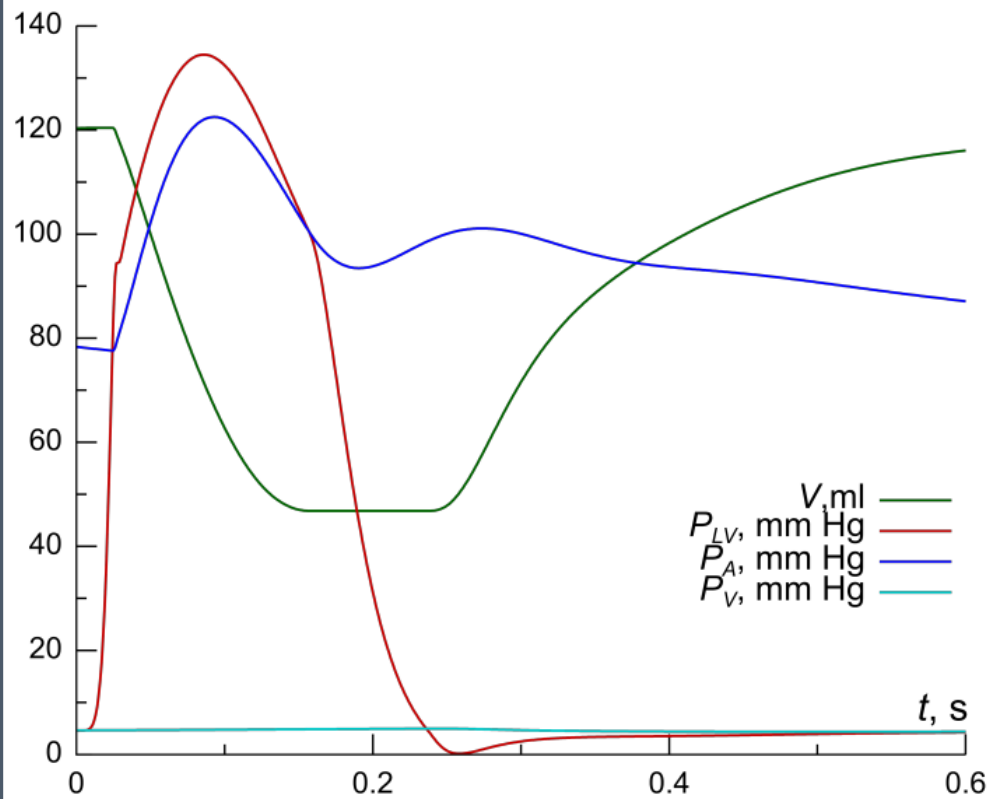
Fyodor A. Syomin, Andrey K. Tsaturyan. J Theor Biol 420 (2017)

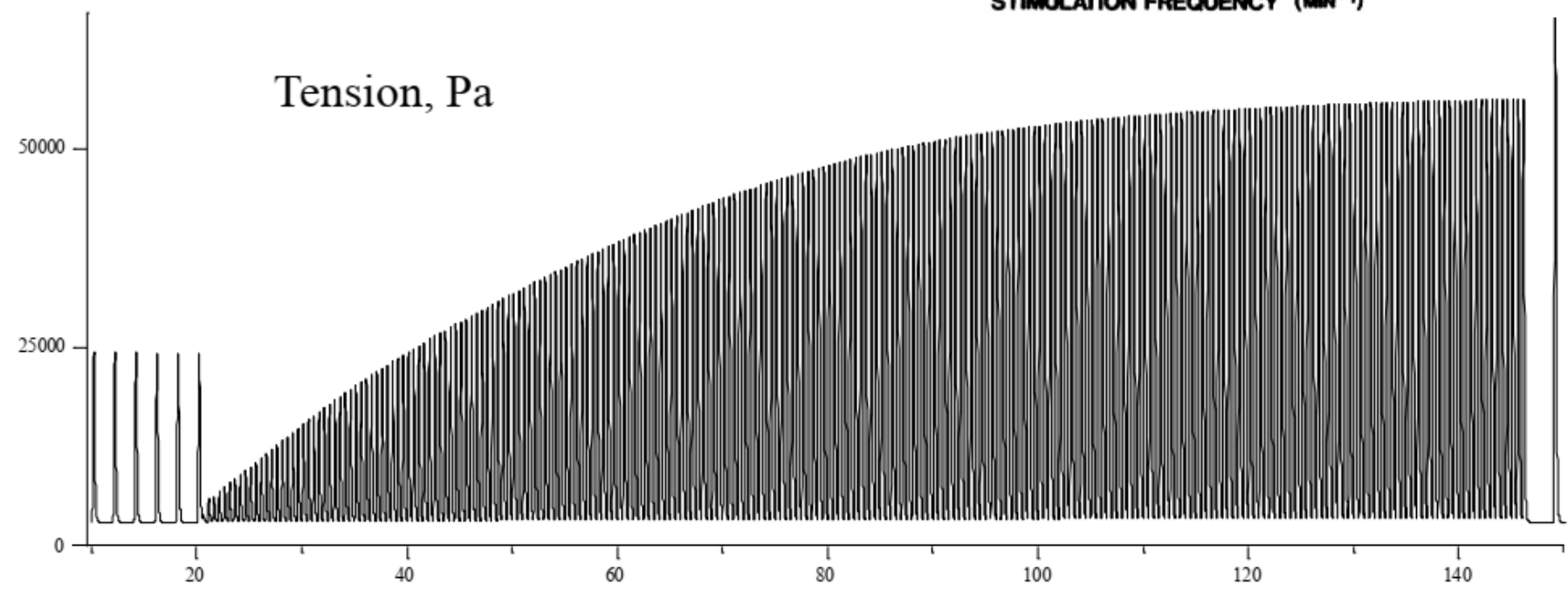
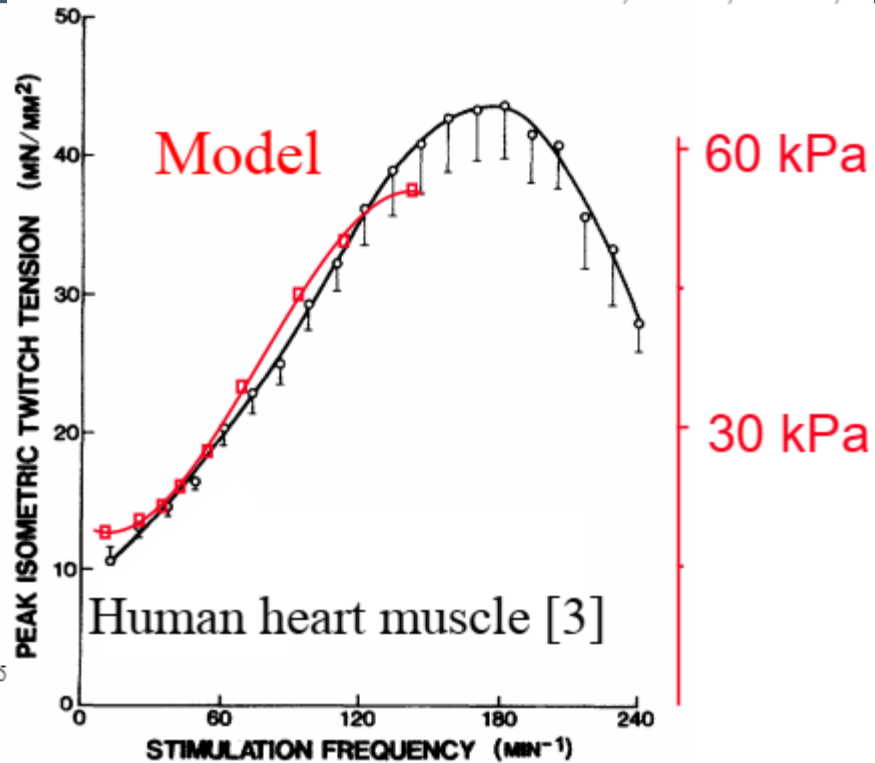
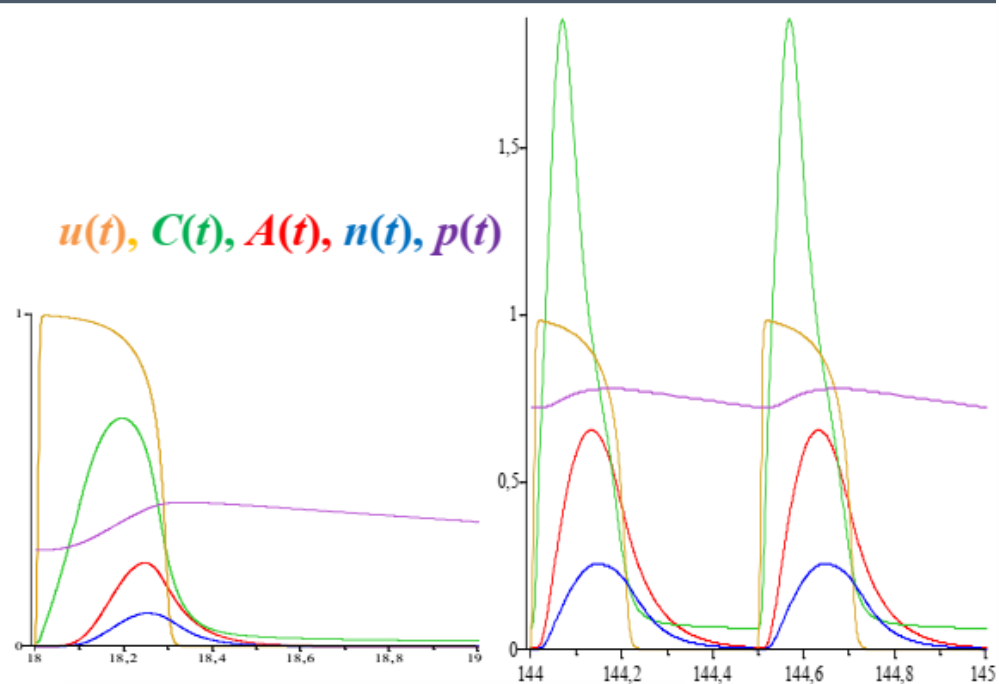
Модель механики миокарда: грузозависимое расслабление



Fyodor A. Syomin, Andrey K. Tsaturyan. J Theor Biol 420 (2017)

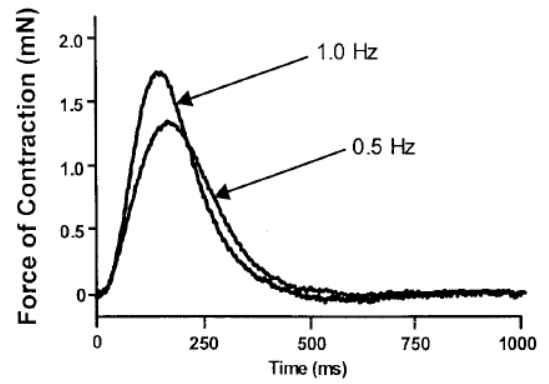
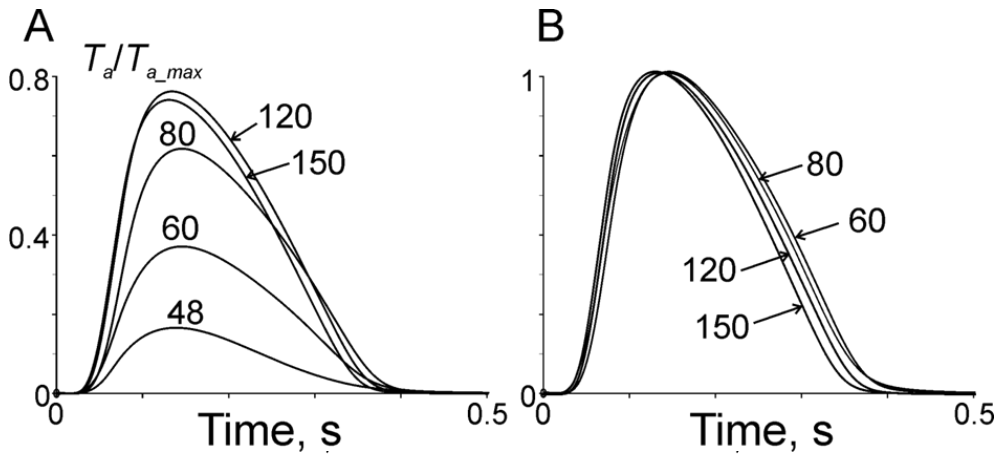
Резкие изменения нагрузки и длины во время сердечного цикла



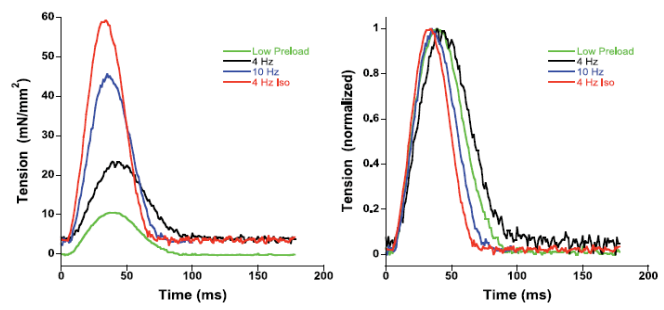
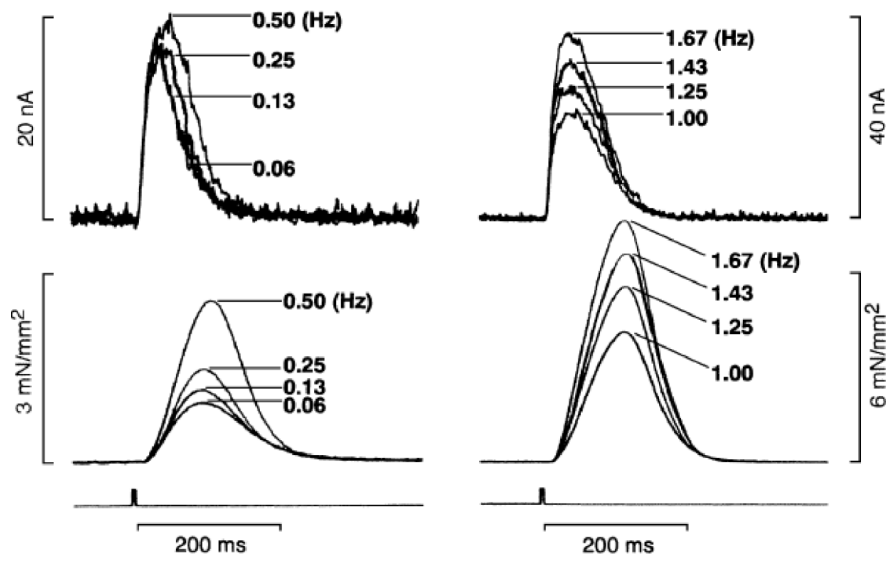


ЗАВИСИМОСТЬ ПИКОВОЙ СИЛЫ И СКОРОСТИ РЕЛАКСАЦИИ ОТ ЧАСТОТЫ СТИМУЛЯЦИИ

Syomin F, Osepyan A, Tsaturyan A (2021) Computationally efficient model of myocardial electromechanics for multiscale simulations. PLOS ONE 16(7): e0255027. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255027>

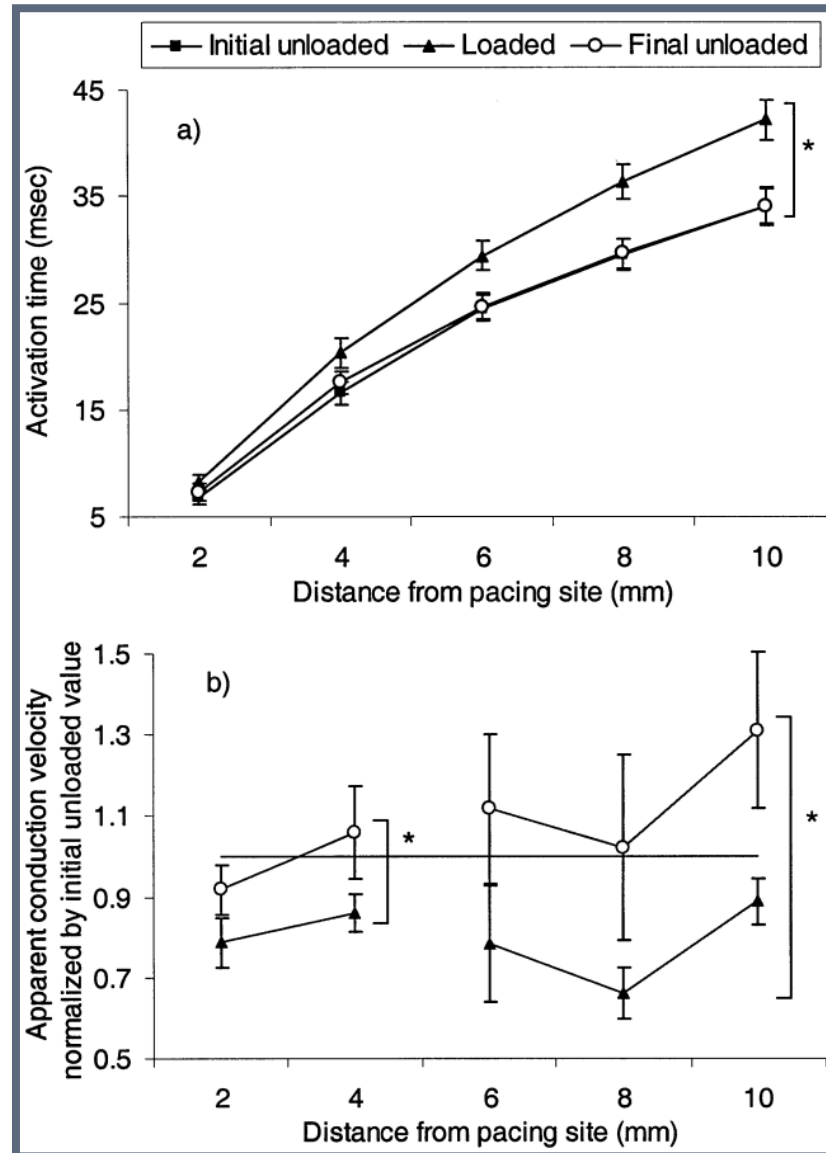
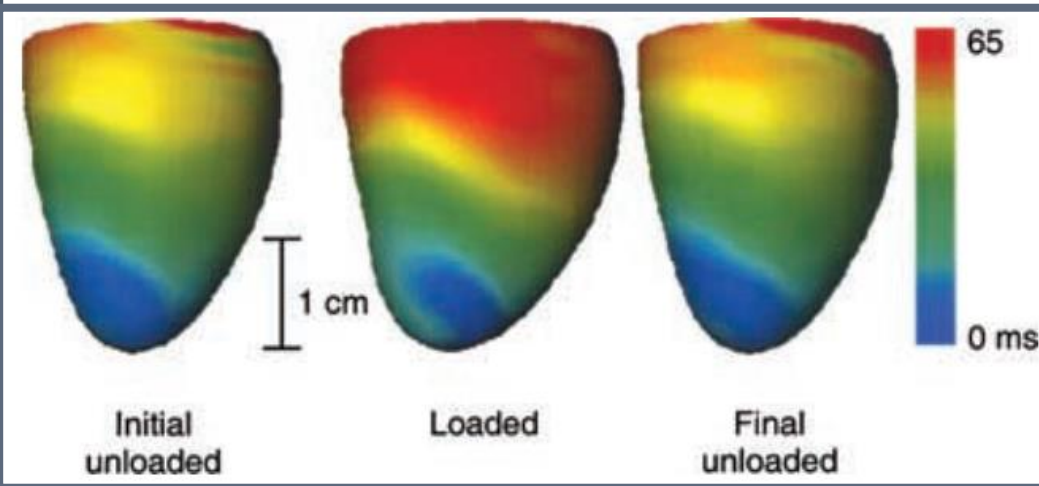


Brixius et al., J Card Fail., 2001



Janssen, Am J Physiol, 2010
Endoh, Europ J Pharm., 2004

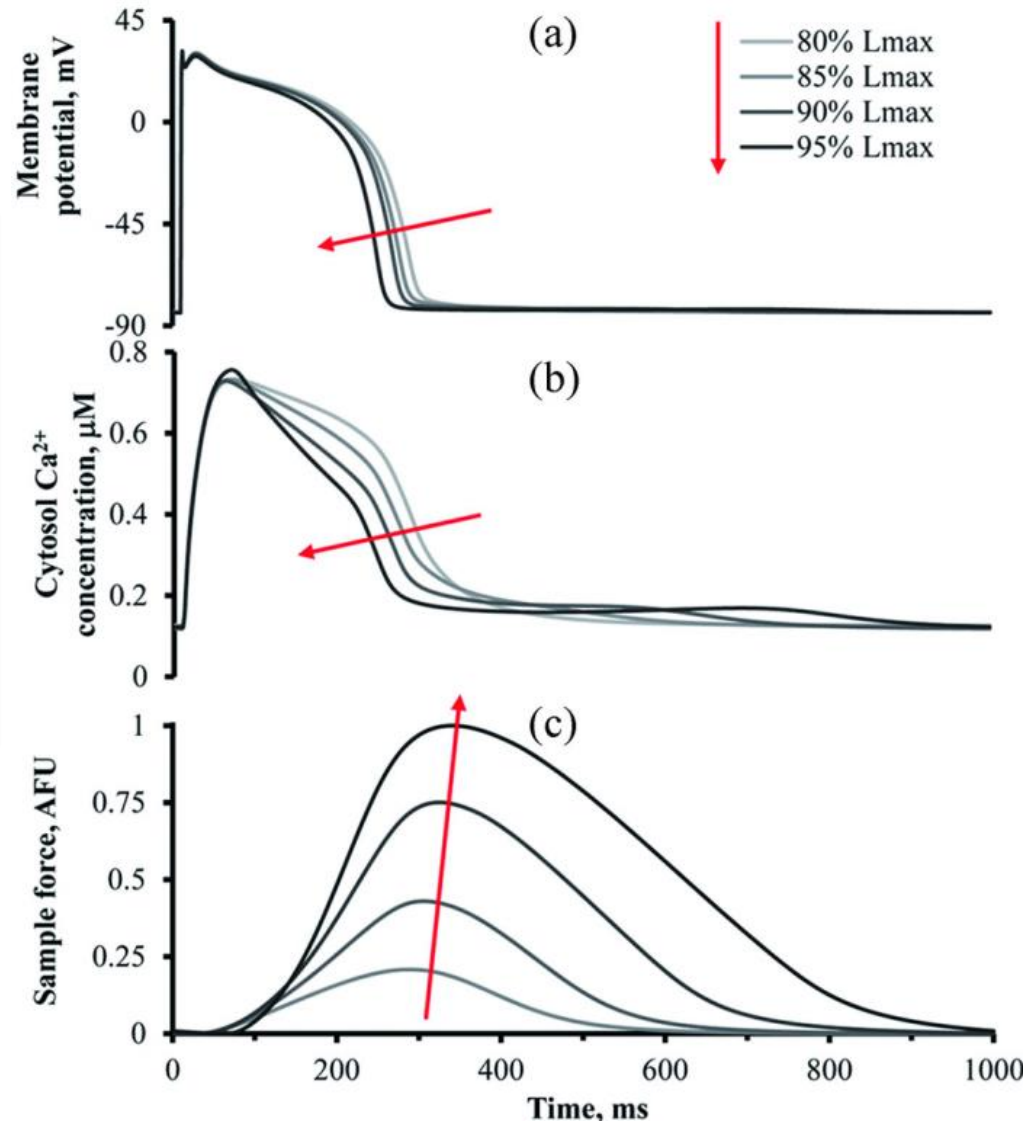
Механо-электрическая обратная связь



Sung D. et al. J Cardiovasc Electrophysiol
14: 739–749.

Механо-электрическая обратная связь: влияние через механо-кальциевую обратную связь

Изменения в деформации и нагрузке приводят к изменениям во взаимодействии ионов кальция с регуляторными белками; -> изменения в токах ионов кальция приводят к изменению динамики трансмембранного потенциала.



Механо-электрическая обратная связь: ионные каналы, активируемые растяжением

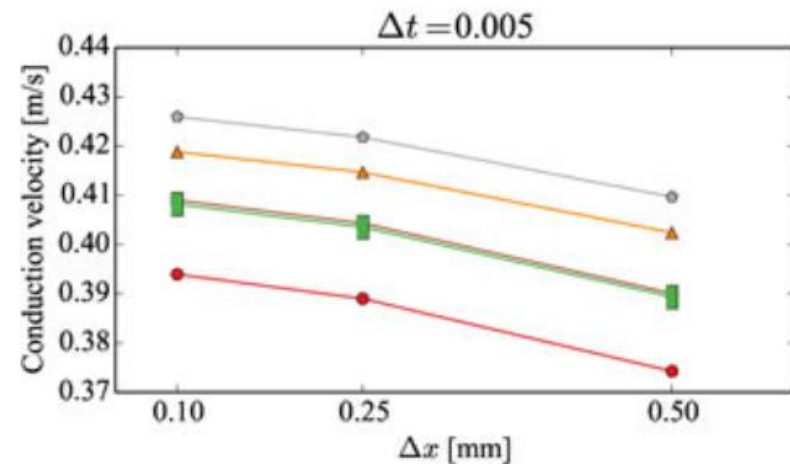
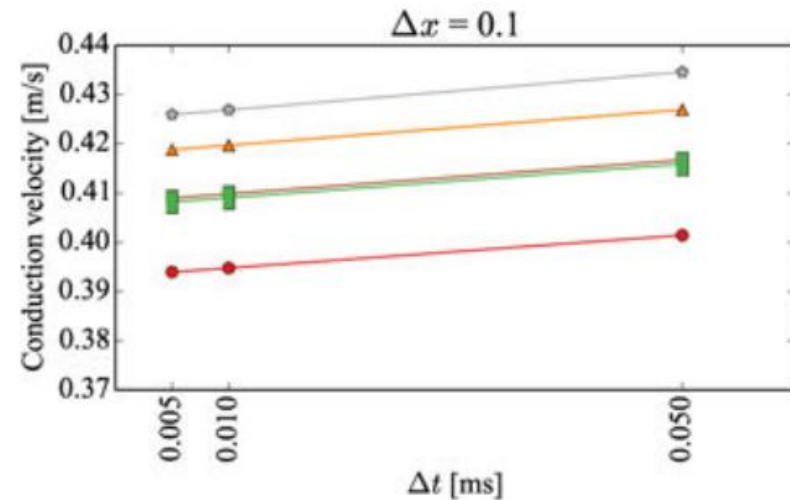
В моделях предполагается зависимость проводимости некоторых кальциевых каналов от тензора деформации или относительной деформации мышечных волокон

$$F^\Phi = F_e^\Phi + F_m^\Phi$$

$$F_e^\Phi = c_1 \Phi [\Phi - \alpha] [\Phi - 1] - c_2 r \Phi$$

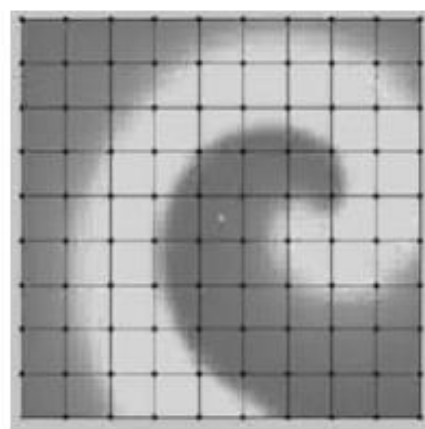
$$F_m^\Phi = G_s \theta [\lambda - 1] [\Phi_s - \Phi]$$

Costabal FS, Concha FA, Hurtado DE, Kuhl E. Comput Methods Appl Mech Eng. 2017; 320:352–368

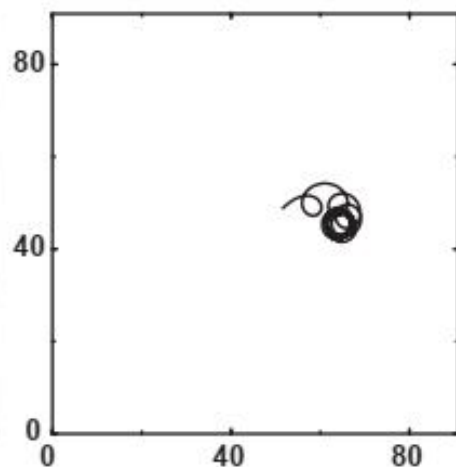


Механо-электрическая обратная связь: изменения проводимости клетки и мембраны при деформации

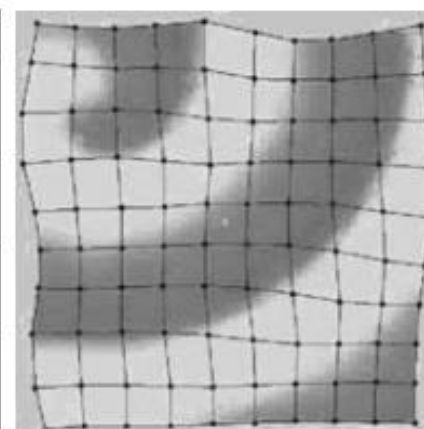
$$C_m \frac{\partial V}{\partial t} = \frac{1}{\sqrt{C}} \frac{\partial}{\partial X^M} \left(\sqrt{C} D_N^M C^{NL} \frac{\partial V}{\partial X^L} \right) - kV(V - a)(V - 1) - rV + I_s$$



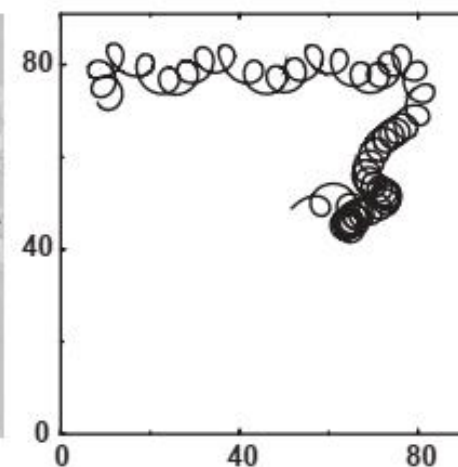
(a)



(b)



(c)



(d)

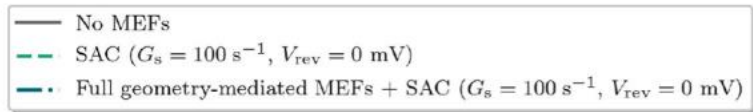
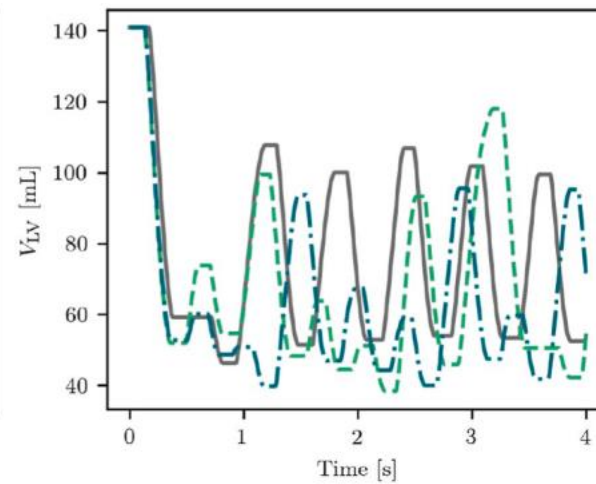
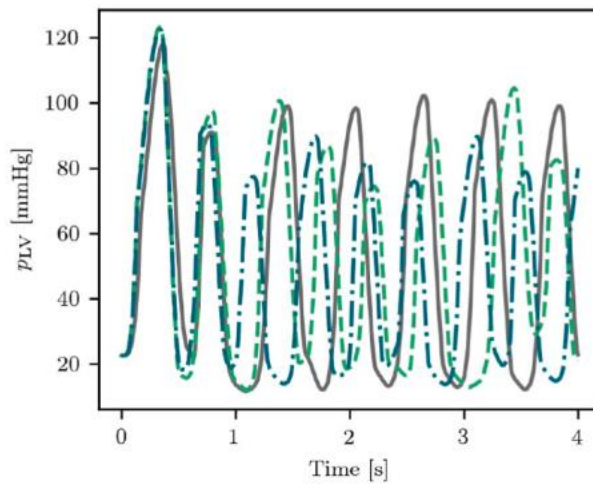
M.P. Nash, A.V. Panfilov / Progress in Biophysics & Molecular Biology 85 (2004) 501–522

Проводимость цитоплазмы и проводимость мембраны по-разному зависят от деформаций. И тензор проводимости, и его изменение при деформации анизотропны.

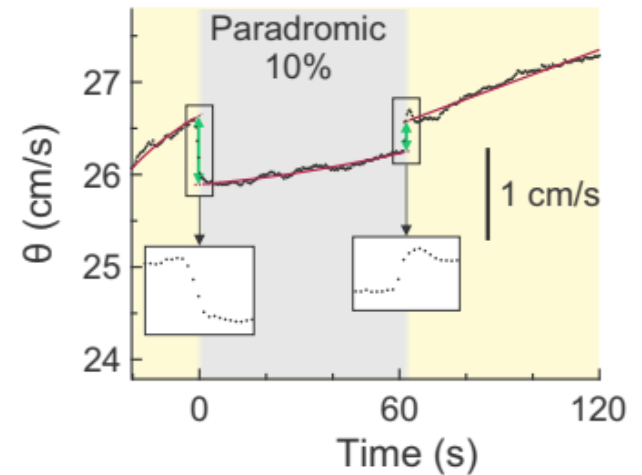
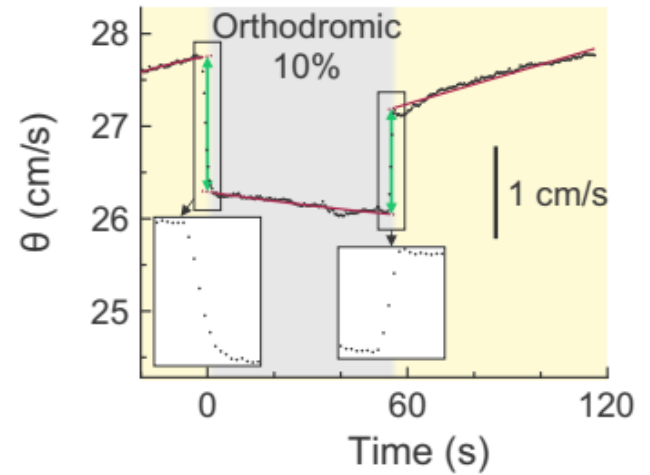
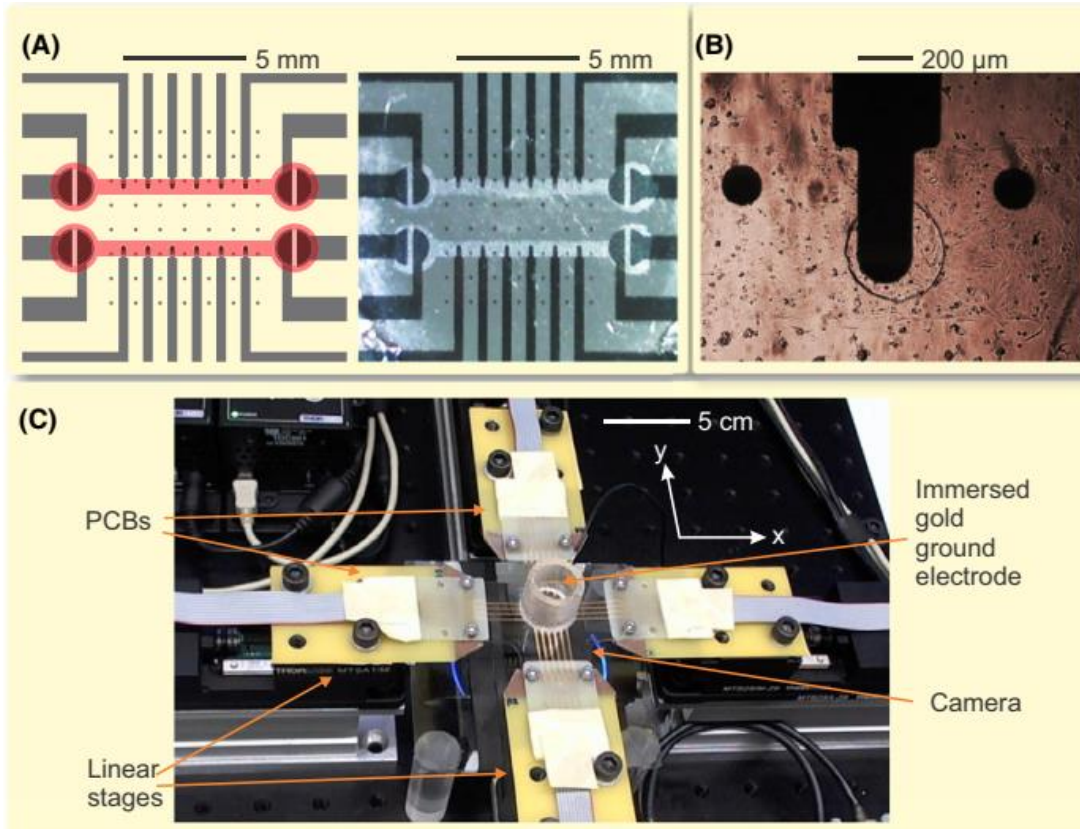
Model name

Equation

$$\begin{aligned}
 (\mathcal{E}) & \quad \chi_m \left[C_m \frac{\partial u}{\partial t} + \mathcal{I}_{\text{ion}}(u, \mathbf{w}) \right] - \nabla \cdot (\mathbf{D}_I \nabla u) = \chi_m \mathcal{I}_{\text{app}}(t) \\
 (\mathcal{E}_{\text{gMEF-minimal}}) & \quad \chi_m \left[C_m \frac{\partial u}{\partial t} + \mathcal{I}_{\text{ion}}(u, \mathbf{w}) \right] - \nabla \cdot (\mathbf{JF}^{-1} \mathbf{D}_I \mathbf{F}^{-T} \nabla u) = \chi_m \mathcal{I}_{\text{app}}(t) \\
 (\mathcal{E}_{\text{gMEF-enhanced}}) & \quad \chi_m \left[C_m \frac{\partial u}{\partial t} + \mathcal{I}_{\text{ion}}(u, \mathbf{w}) \right] - \nabla \cdot (\mathbf{JF}^{-1} \mathbf{D} \mathbf{F}^{-T} \nabla u) = \chi_m \mathcal{I}_{\text{app}}(t) \\
 (\mathcal{E}_{\text{gMEF-full}}) & \quad J\chi_m \left[C_m \frac{\partial u}{\partial t} + \mathcal{I}_{\text{ion}}(u, \mathbf{w}) \right] - \nabla \cdot (\mathbf{JF}^{-1} \mathbf{D} \mathbf{F}^{-T} \nabla u) = J\chi_m \mathcal{I}_{\text{app}}(t) \\
 (\mathcal{E}_{\text{SAC}}) & \quad \chi_m \left[C_m \frac{\partial u}{\partial t} + \mathcal{I}_{\text{ion}}(u, \mathbf{w}) + \mathcal{I}_{\text{SAC}}(u, \mathbf{F}) \right] - \nabla \cdot (\mathbf{D}_I \nabla u) = \chi_m \mathcal{I}_{\text{app}}(t) \\
 (\mathcal{E}_{\text{gMEF-full, SAC}}) & \quad J\chi_m \left[C_m \frac{\partial u}{\partial t} + \mathcal{I}_{\text{ion}}(u, \mathbf{w}) + \mathcal{I}_{\text{SAC}}(u, \mathbf{F}) \right] - \nabla \cdot (\mathbf{JF}^{-1} \mathbf{D} \mathbf{F}^{-T} \nabla u) = \\
 & \quad J\chi_m \mathcal{I}_{\text{app}}(t)
 \end{aligned}$$

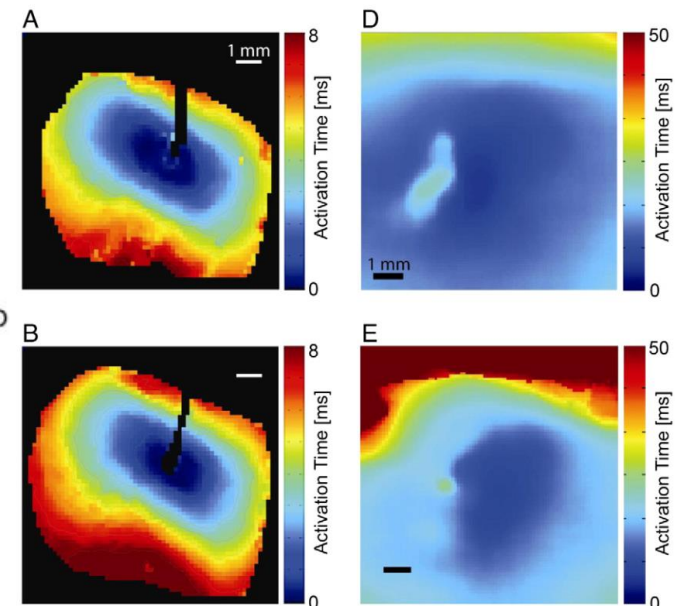
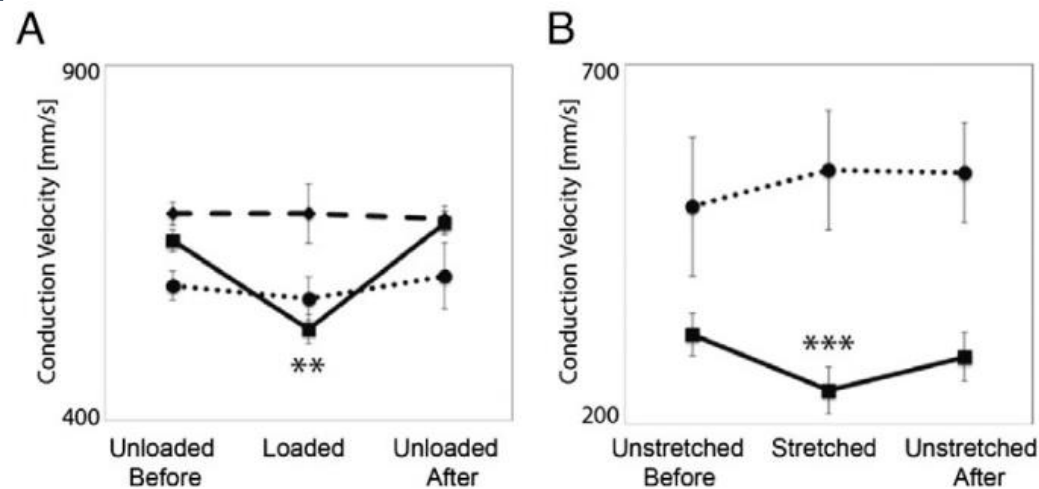
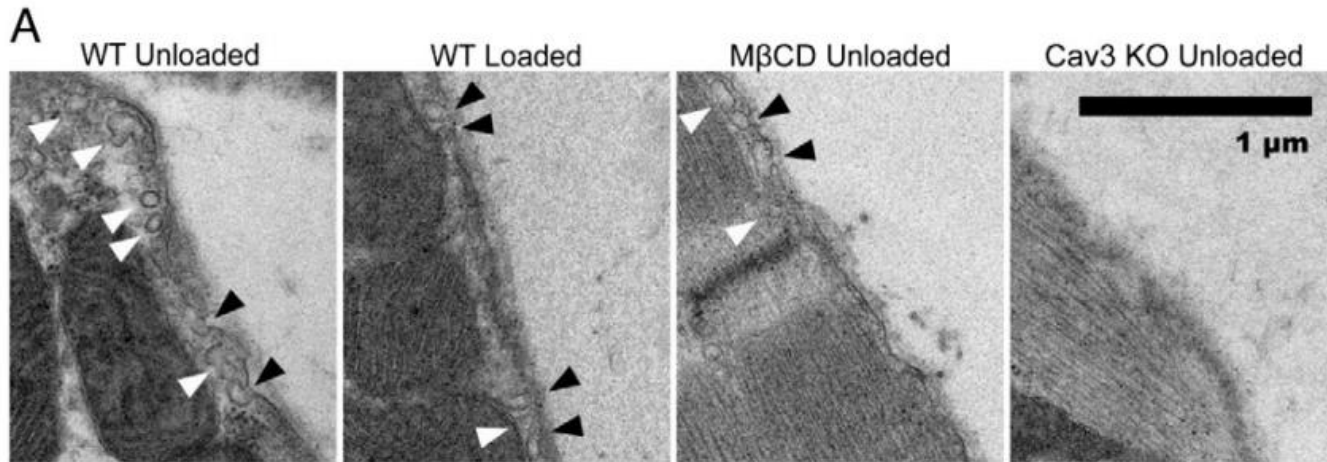


Анизотропия влияния деформаций на скорость проведения



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

Влияние растяжения на ёмкость мембраны



Pfeiffer, E.R. et al. J Mol Cell Cardiol 76: 265–274 (2014).
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.09.014>

Зависимость проводимости клетки и ёмкости её мембраны от деформаций

$$\tau \frac{\partial(uC(\chi))}{\partial t} = \nabla_j(D^{ij}\nabla_i u) - ku(u-a)(u-1) - uv + I_{stim}$$

$$\tau \frac{\partial v}{\partial t} = \left(\varepsilon + \frac{\mu_1 v}{\mu_2 + u} \right) (-v - ku(u-a-1))$$

Выражение для тензора
клеточной проводимости:

$$\mathbf{D} = \mathbf{D}_m(\mathbf{D}_m + \mathbf{D}_c)^{-1}\mathbf{D}_c$$

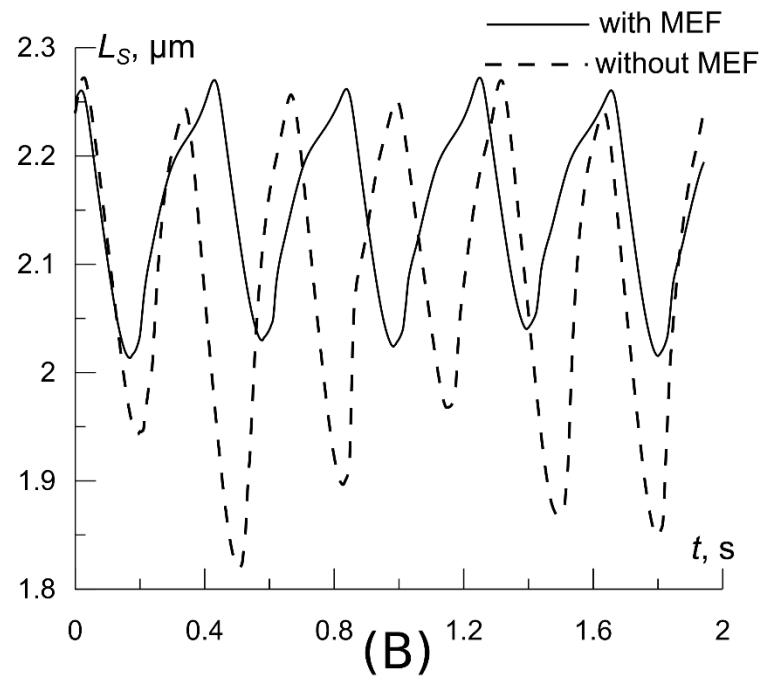
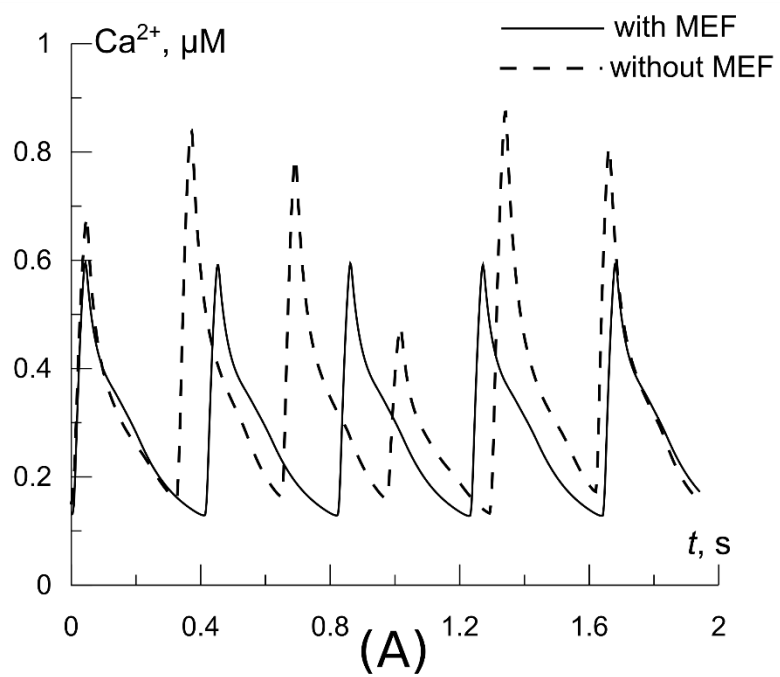
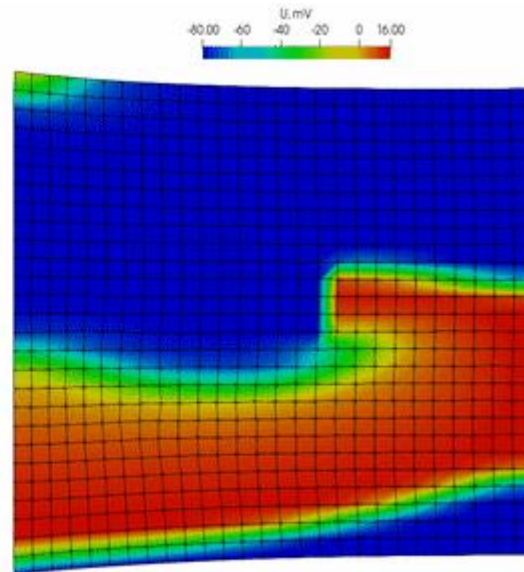
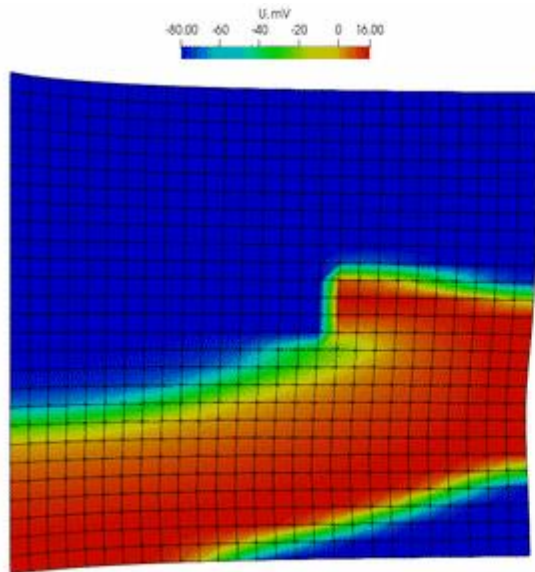
$$\mathbf{D}_c = D_{ci}\mathbf{E} + (D_{ca} - D_{ci})\frac{\mathbf{V}_f}{\mathbf{f}_0 \cdot \mathbf{C} \cdot \mathbf{f}_0} \quad \text{- проводимость по цитоплазме клетки «жидкого» типа}$$

$$\mathbf{D}_m = D_{mi}\mathbf{B} + (D_{ma} - D_{mi})\mathbf{V}_f \quad \text{- проводимость по мембране клетки}$$

Выражение для ёмкости клеточной
мембраны:

$$C(\chi) = 1 + K_\chi \chi, \quad \frac{\partial \chi}{\partial t} = k_\chi(\chi_0(\lambda) - \chi),$$

$$\chi_0(\lambda) = \begin{cases} 0, & \lambda \leq 1 \\ \lambda - 1, & \lambda > 1 \end{cases}$$



Электрофизиологические и механические клеточные процессы, приводящие к активации и сокращению камер сердца, существенно влияют друг на друга. Поэтому в используемых для моделирования целого органа клеточных моделях хотелось бы наблюдать следующие механизмы.

- зависимость концентрации внутриклеточного кальция и пиковой силы сокращения от частоты и длительности пауз в стимуляции, полученную за счёт корректного описания электромеханического сопряжения;
- гетерогенность динамики ПД в миокарде камер сердца, достигаемая за счёт изменения как параметров электрофизиологических моделей, так и параметров электромеханического сопряжения и регуляции;
- влияние деформаций на динамику ПД через изменения в нескольких различных процессах, принимая во внимание анизотропный характер такого влияния.