

Приложение клеточной модели  
электромеханики миокарда к моделированию  
некоторых патологий возбуждения и  
сокращения левого желудочка

Хабибуллина А. Р., Семин Ф.А.

НИИ механики МГУ

Москва, 02.11.2023

# Строение и сокращение сердечной мышцы

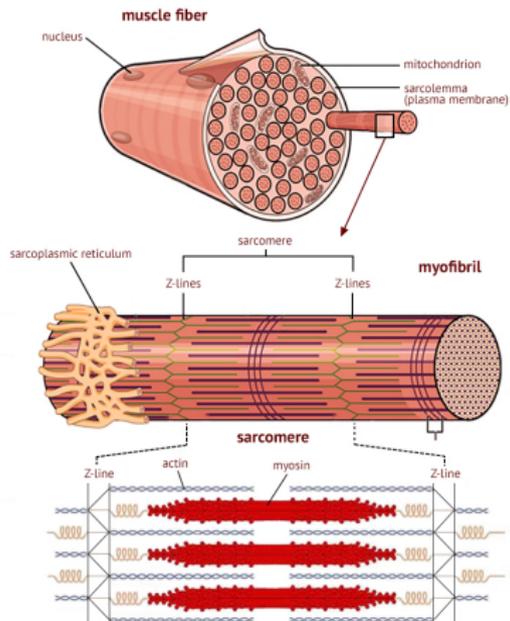


Рис. 1: строение сердечной мышцы

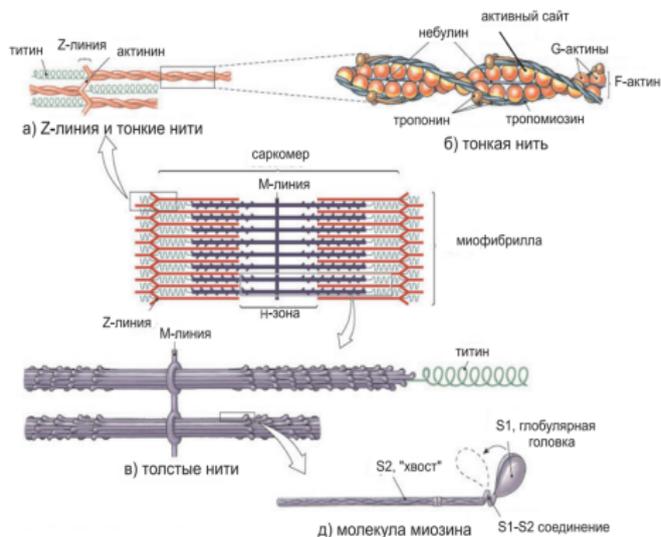


Рис. 2: саркомер

# Ионы кальция в мышечной клетке

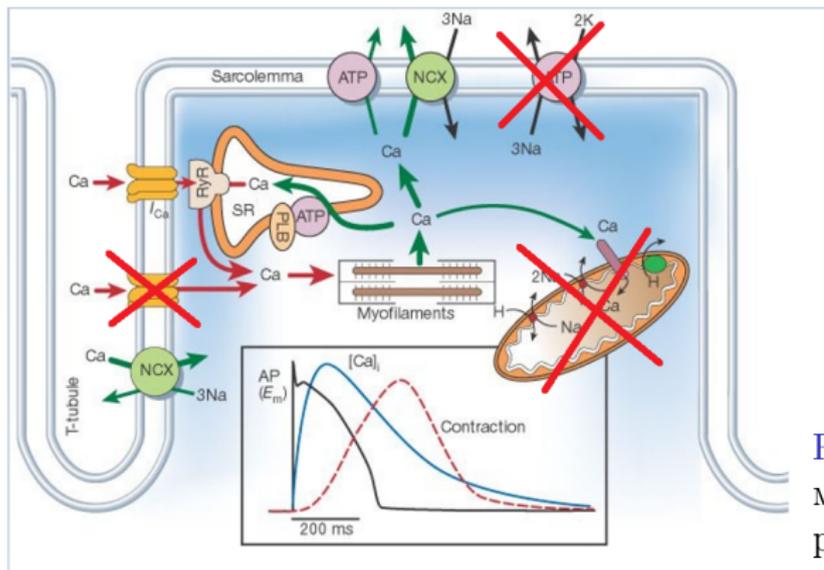


Рис. 3: динамика ионов кальция в мышечной клетке

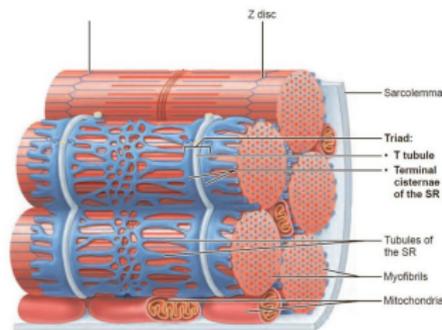


Рис. 4: Саркоплазматический ретикулум, оплетающий миофибриллы

Работу левого желудочка сердца моделировали в 2 этапа:

- ▶ сначала решали задачу о распространении волны электрической активации в недеформированном желудочке,
- ▶ затем решали задачу его механического сокращения в системе кровообращения, в которой в качестве управляющего сигнала задаётся изменение мембранного потенциала в различных точках желудочка, полученное из решения первой задачи.

# Модель распространения волны электрической активации по миокарду

Уравнения для безразмерной разности потенциалов внутри и вне клетки  $u$  и уравнения для безразмерной кинетической переменной  $v$ <sup>1</sup>:

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = \nabla_j (D^{ij} \nabla_i u) - ku(u - a \cdot g(z, \gamma))(u - 1) - uv \cdot f(z, \gamma) + I_{stim}, \\ \frac{\partial v}{\partial t} = (\epsilon + \frac{\mu_1 v}{\mu_2 + u})(-v - ku(u - a - 1)) \end{cases} \quad (1)$$

где  $I_{stim}$  – стимулирующий ток,  $D^{ij}$  – компоненты тензора проводимости  $\tilde{D}$ :

$$\tilde{D} = d_0 \tilde{E} + (d_1 - d_0) \tilde{B}, \quad (2)$$

$\tilde{B}$  – тензор, описывающий анизотропию материала,  $\vec{l}_0$  – единичный вектор, направленного вдоль мышечного волокна,  $z$  – переменная, характеризующий высоту,  $\gamma$  – переменная, характеризующая толщину.

<sup>1</sup>[Aliev, Panfilov, 1996]

# Начальные и граничные условия

- ▶ В начальный момент времени подавали стимулирующий ток  $I_{stim}$  в область верхушки левого желудочка. В этой области в одном из узлов на внутренней границе периодически подавали кратковременный внешний стимул.
- ▶ На границе задавали условие непротекания:

$$\tilde{D}\nabla u \cdot \vec{n}|_{\gamma} = 0.$$

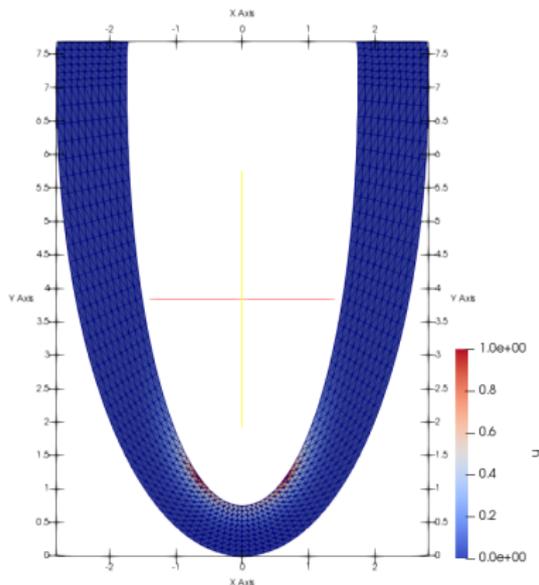


Рис. 5: распределение  $u$  по стенке левого желудочка сердца спустя 3 мс после начала волны активации

# Распространение ПД

- ▶ Вводили параметры проводимости по волокнам Пуркинье  $V_1 \approx 184,4 \text{ см}^2/\text{с}$ , поперек мышечных волокон  $V_2 \approx 7,38 \text{ см}^2/\text{с}$  и вдоль мышечных волокон  $V_3 \approx 68,85 \text{ см}^2/\text{с}$ .
- ▶ В области, где располагаются волокна Пуркинье  $d_1 = V_1, d_0 = V_2$ .
- ▶ Для остальной стенки левого желудочка  $d_1 = V_3, d_0 = V_2$ .

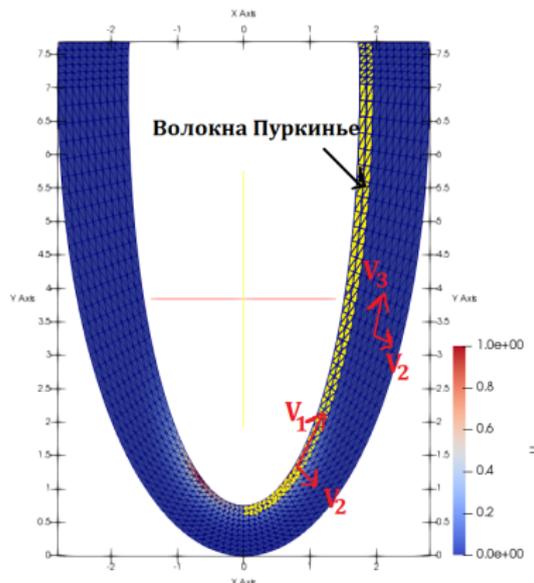


Рис. 6: Область расположения волокон Пуркинье (желтым) в стенке левого желудочка сердца. Слева эта область расположена симметрично оси X.

# Постановка задачи о сокращении ЛЖ

Система уравнений:

$$\left\{ \begin{array}{l} \nabla \tilde{T} = 0, \\ \tilde{T} = \tilde{T}_{is} - p \cdot \tilde{E} + \tilde{B}(T_a + T_{tit}), \\ T_{is}, T_{tit} | \tilde{G}, \tilde{B}, \\ T_a | \bar{a}, \tilde{G}, \tilde{B}, \\ \frac{\partial \bar{a}}{\partial t} = \bar{f}(\bar{a}, \tilde{G}, \tilde{B}, u). \end{array} \right.$$

$\tilde{T}$  – тензор напряжений,

$\tilde{G}$  – тензор деформаций,

$\bar{a}$  – вектор переменных, связанных с актин-миозиновыми мостиками, комплексами регуляторных белков с ионами  $Ca^{2+}$ , концентрациями  $Ca^{2+}$  в различных структурах клетки и др.

Граничные условия:

$$\left\{ \begin{array}{l} \tilde{T} \cdot \bar{n} |_{\gamma_{int}} = -P_{LV}(t) \cdot \bar{n}, \\ \tilde{T} \cdot \bar{n} |_{\gamma_{out}} = 0, \end{array} \right.$$

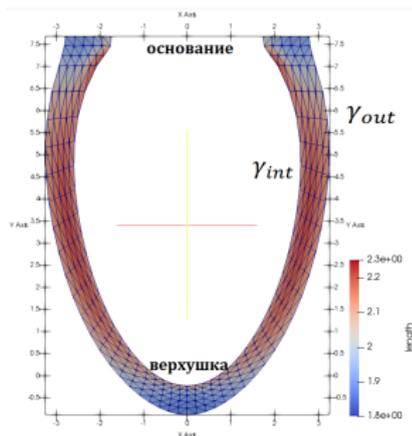


Рис. 7: Начальное распределение длин саркомеров ЛЖ.

# Система кровообращения человека

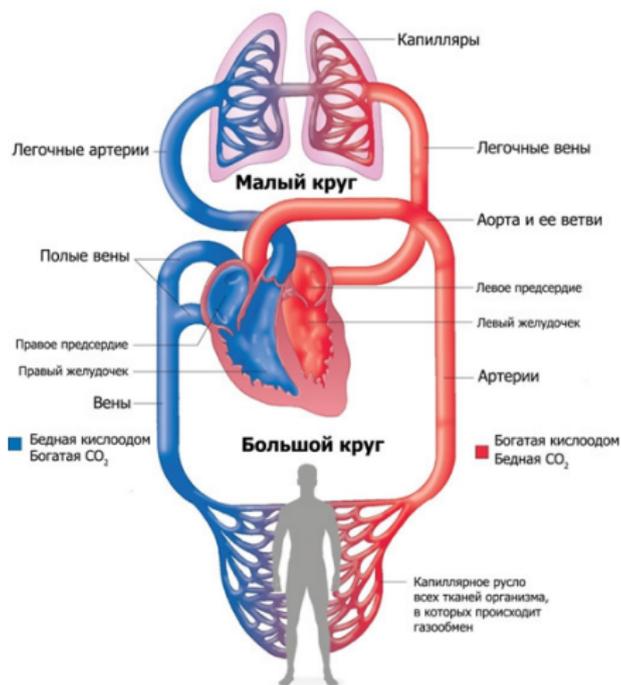
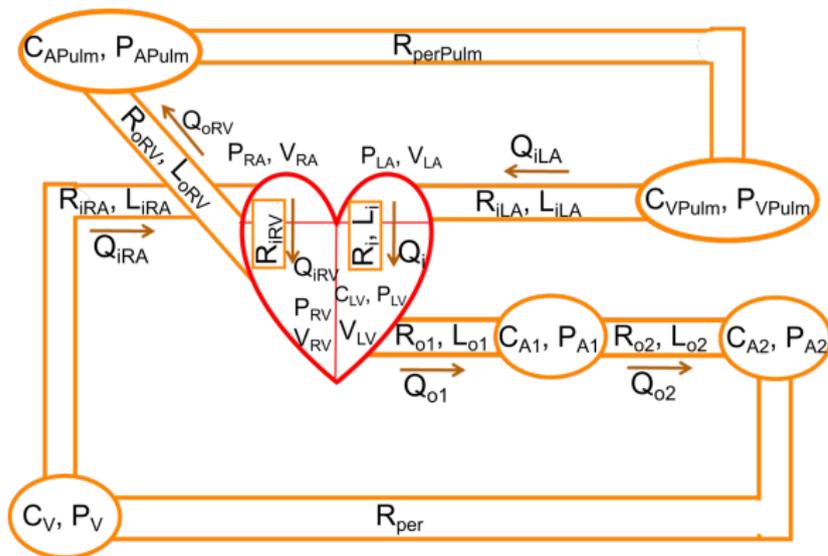


Рис. 8: большой и малый круги кровообращения

# Система кровообращения в модели



$$\begin{cases} \frac{dV}{dt} = Q_i - Q_o, \\ L \frac{dQ}{dt} + RQ = P_1 - P_2, \\ C \frac{dP}{dt} = Q_i - Q_o, \end{cases}$$

Рис. 9: схема модели кровообращения

# Гемодинамика 1 и 2 Гц

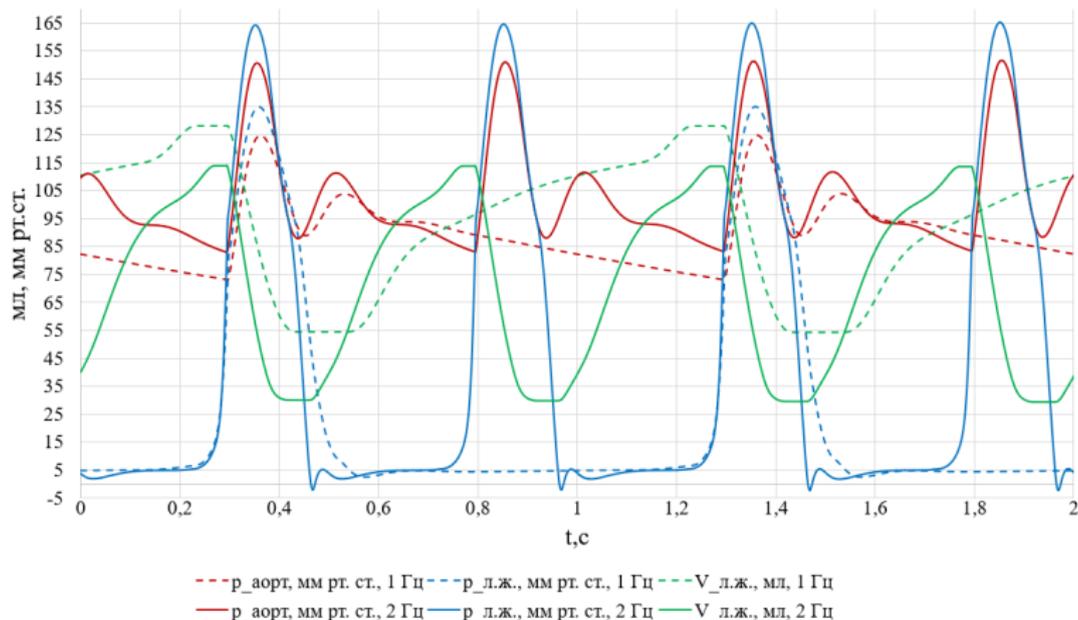


Рис. 10: Сравнение основных гемодинамических переменных левого желудочка сердца и аорты при частоте сердцебиения 1 и 2 Гц. По вертикальной оси отложены мм рт. ст. для давлений и мл для объема.

# $Ca^{2+}$ в клетке при атрио-вентрикулярной блокаде

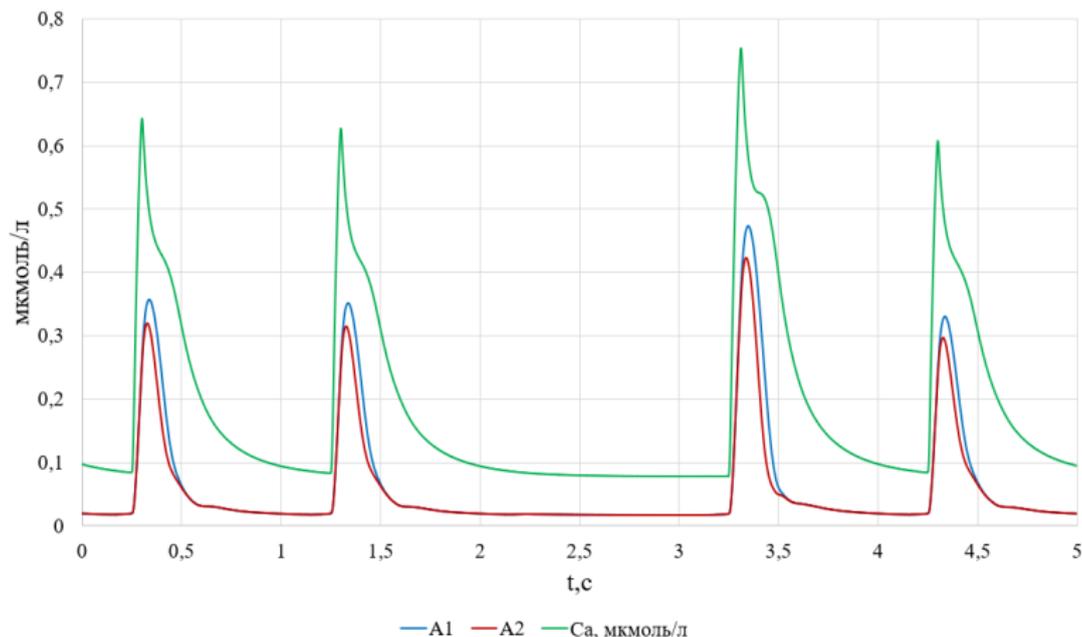
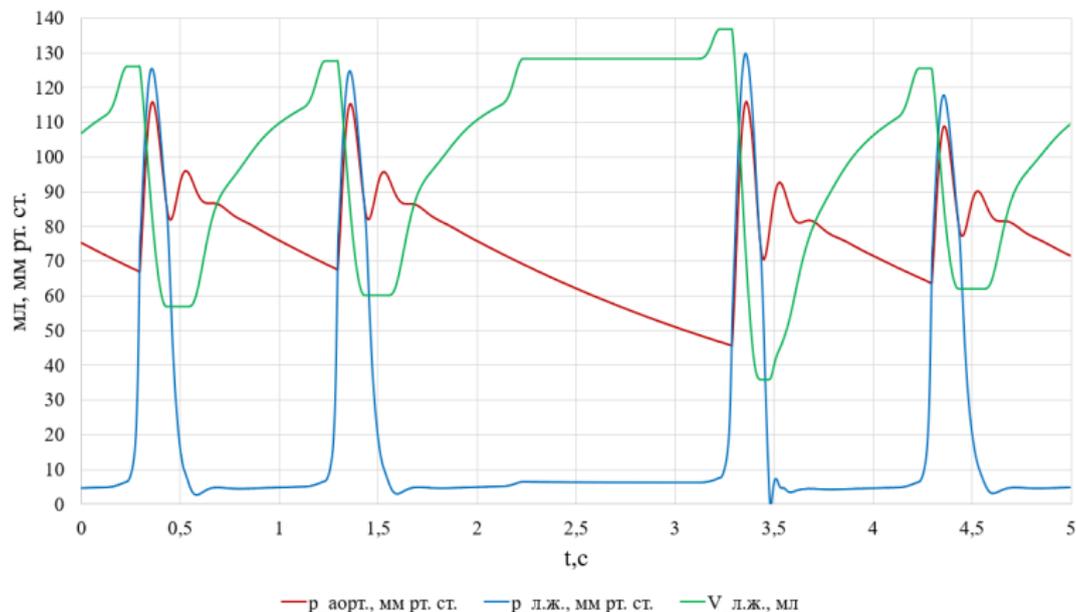


Рис. 11: Концентрация ионов кальция в клетке и вероятности связывания  $Ca^{2+}$  с тропонин-тропомиозиновым комплексом при атрио-вентрикулярной блокаде

# Гемодинамика при атрио-вентрикулярной блокаде



**Рис. 12:** Основные гемодинамические переменные левого желудочка сердца и аорты при атрио-вентрикулярной блокаде. По вертикальной оси отложены мм рт. ст. для давлений и мл для объема.

# Электрическая активация лж

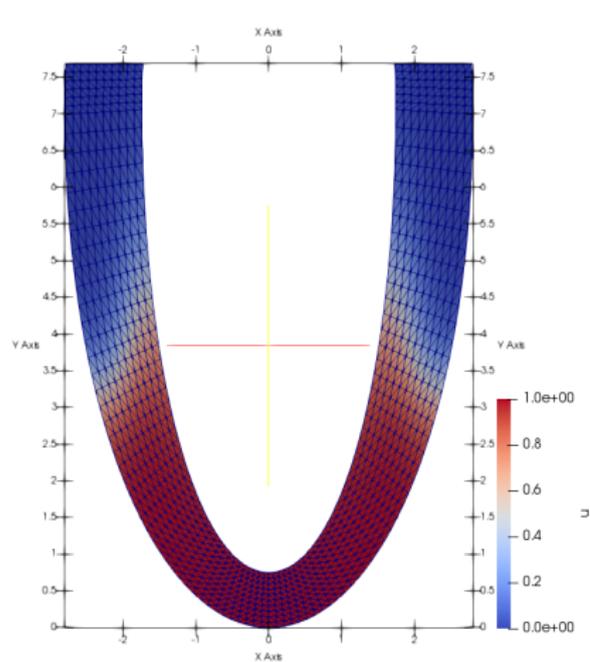


Рис. 13: в норме

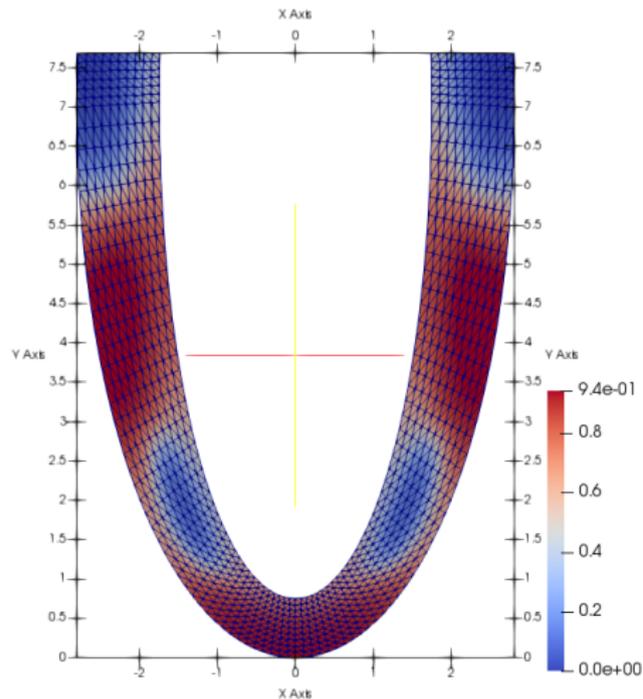


Рис. 14: при инфаркте

# Гемодинамика при инфаркте

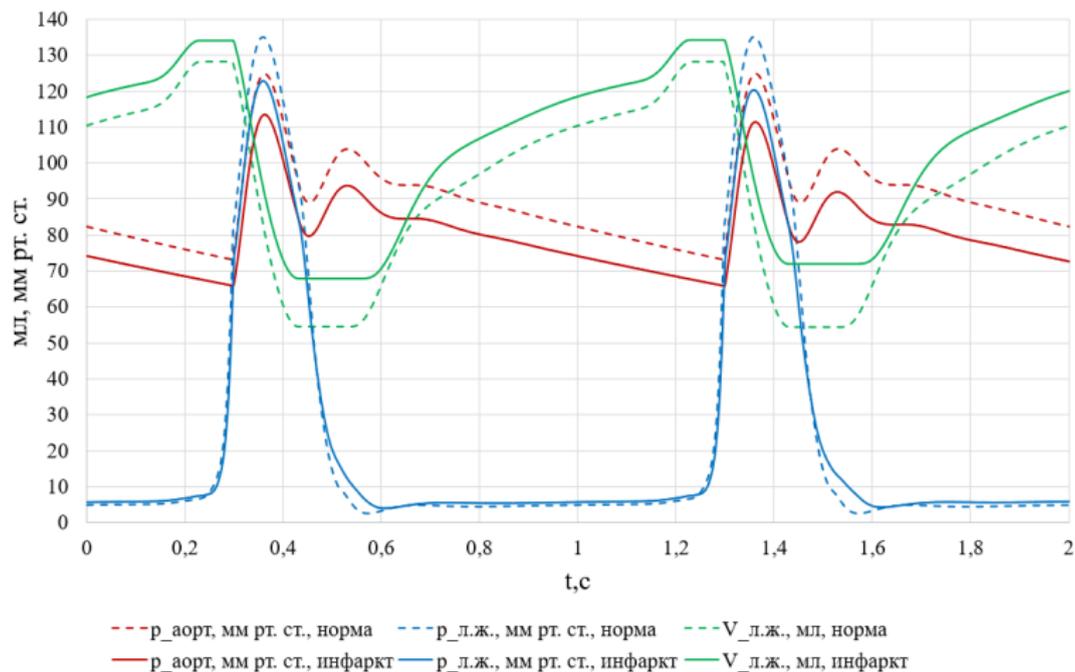


Рис. 15: сравнение основных гемодинамических параметров лж и аорты для «здорового» сердца и при инфаркте 1/3 миокарда лж при частоте сердцебиения 1 Гц

# Гемодинамика при инфаркте 2,5 Гц

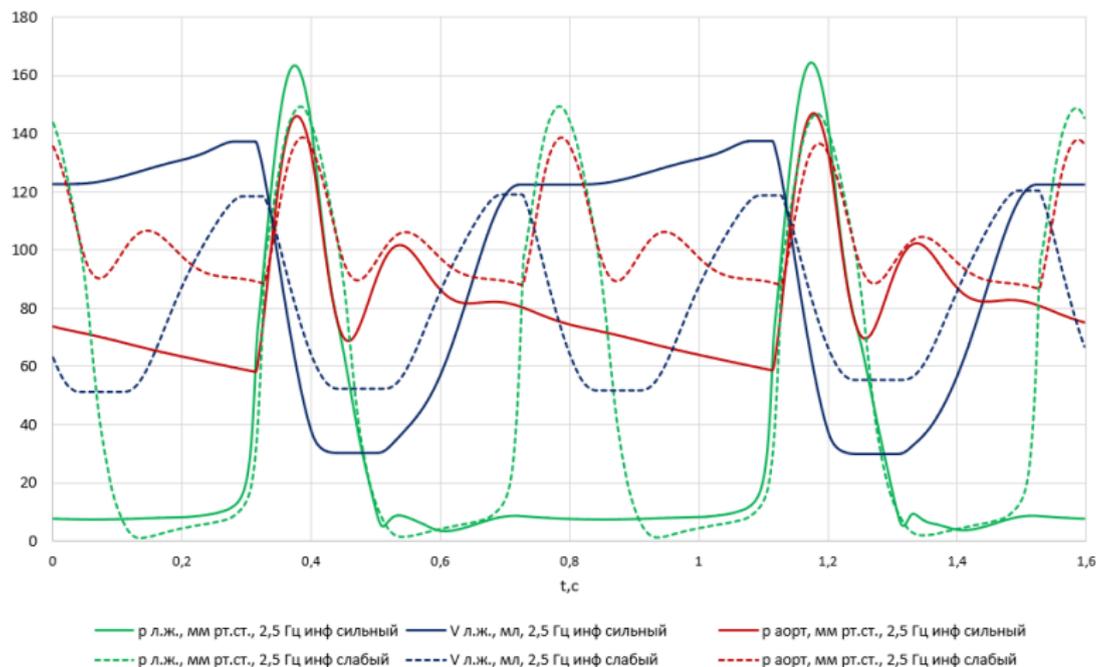


Рис. 16: Сравнение гемодинамики «сильного» и «слабого» инфаркта при частоте сердцебиения 2,5 Гц

## Заключение

- ▶ Модель кардиомиоцита с адекватным описанием электромеханического сопряжения позволила качественно воспроизвести эффекты сердечного ритма на насосную функцию левого желудочка: рост развиваемых давлений с ростом частоты (при уменьшении периферического сопротивления большого круга) и усиленное сокращение после паузы в стимуляции при моделировании атрио-вентрикулярной блокады.
- ▶ Показано, как в модельном случае наличие региона с пониженной возбудимостью миокарда при высоком сердечном ритме может приводить не только к ослаблению насосной функции ЛЖ, но и к отсутствию его полной активации, аналогичному случаю блокады. Ожидается, что в 3D расчётах полной электромеханики с механо-электрической обратной связью такой эффект будет зависеть от деформаций.

## Уравнения для кинетических переменных модели электромеханического сопряжения <sup>2</sup>.

$$\begin{aligned} \frac{\partial n}{\partial t} &= k_{01}(\delta) \cdot (A_1^2 - n) - k_{10}(\delta) \cdot n \cdot (1 - \theta(\delta)), \\ \frac{\partial A_i}{\partial t} &= k_A \left( \frac{c(1 - A_i)}{c + K_B} (1 + k_I(\lambda - 1)) - \right. \\ &\quad \left. - A_i \frac{K_A(1 - \xi + \xi \exp(k_{ni}n\theta(\delta))) \exp(k(A_i - 0.5))}{c + K_A} \right), \\ \frac{\partial \delta}{\partial t} &= \begin{cases} D(t), & D < 0 \vee \delta \leq \delta_*, \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases} \end{aligned}$$

где  $D(t) = \frac{l_{s0}}{2h} \frac{\partial \lambda}{\partial t} - \delta k_{01} \frac{A_1^2 - n}{n}$ .

$n$  – вероятность образования мостика,  $\delta$  – среднее смещение головок,  $\theta$  – доля силогенерирующих мостиков,  $A_1, A_2$  – вероятность связывания ионов кальция с тропонин-тропомиозиновым комплексом в зоне перекрытия и вне ее, соответственно.

<sup>2</sup>[Syomin F., Osepyan A., Tsaturyan A., 2021.]

# Проводящая система сердца

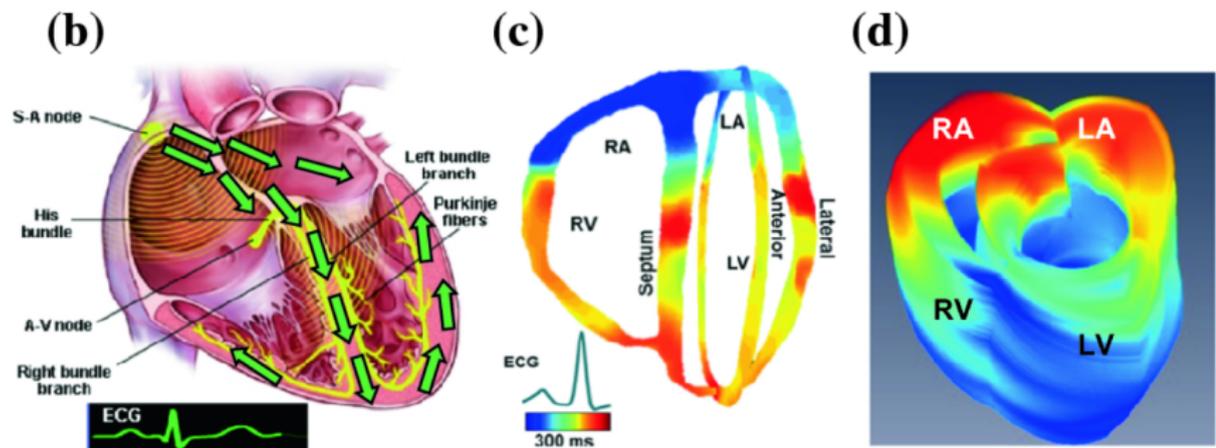


Рис. 17: распространение волны активации сокращения

## Уравнения баланса кальция

Уравнение баланса кальция в СР:

$$\frac{\partial c_{SR}}{\partial t} = I_{up} - I_{rel} - G_{leak}(c_{SR} - c).$$

Уравнение баланса в сабспейсе:

$$\frac{\partial c_{SS}}{\partial t} = I_{rel} + I_{CaL} - G_{xfer}(c_{SS} - c).$$

Уравнение баланса кальция в клетке:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = I_{NCX} - I_{up} + G_{xfer}(c_{SS} - c) + G_{leak}(c_{SR} - c) - I_{Tn}.$$

$c$  – концентрация  $Ca^{2+}$  в клетке,

$c_{SR}$  – концентрация  $Ca^{2+}$  в СР,

$c_{SS}$  – концентрация  $Ca^{2+}$  в сабспейсе.

Откачка кальция из клетки в СР:

$$I_{up} = G_{up} \frac{c^2 p}{K_{up}^2 + c^2}.$$

Высвобождение кальция из СР в сабспейс:

$$I_{rel} = G_{rel} R (c_{SR} - c_{SS}) \frac{c_{SS}^2}{c_{SS}^2 + K_{rel}^2}.$$

Ток через L-каналы:

$$I_{CaL}(u) = G_{CaL} \frac{k_{CaL}(u - u_*)}{(1 + \exp(k_u(u_0 - u)))(\exp(k_{CaL}(u - u_*)) - 1)}.$$

Ток натрий-кальциевого обмена:

$$I_{NCX} = G_{NCX} \frac{[Na^+]_i^3 [Ca^{2+}]_0 \exp[\eta \frac{V(u)e}{k_B T}] - \alpha c [Na^+]_0^3 \exp[(\eta - 1) \frac{V(u)e}{k_B T}]}{1 + k_{sat} \exp[(\eta - 1) \frac{V(u)e}{k_B T}] ([Na^+]_0^3 + K_{Na}^3) ([Ca^{2+}]_0 + K_{Ca})}.$$

Общая концентрация кальция, связанного с  $TnC$ :

$$C_{TnC} = \frac{C_{Tn}}{I_a} \left( \frac{c}{c + K_B} (W_{max} W (1 - A_1) + (I_a - W_{max} W) (1 - A_2)) + \frac{c}{c + K_A} (W_{max} W A_1 + (I_a - W_{max} W) A_2) \right).$$

Ток  $I_{Tn}$  – скорость изменения концентрации кальция, связанного с тропонином:  $I_{Tn} = \frac{\partial C_{TnC}}{\partial t}$ .

Изменение концентрации фосфорилированного фосфоламбана:

$$\frac{\partial p}{\partial t} = k_p (c^2 (1 - p) - K_p^2 p).$$

Изменение вероятности того, что канал из  $CR$  в сабспейс открыт:

$$\frac{\partial R}{\partial t} = -k_4 \left( K_2 \frac{c_{SS} R}{c_{SS} + K_R} + R - 1 \right).$$