



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ



Численное моделирование возбуждения и сокращения сердечной мышцы как взаимозависимых процессов в рамках вычислительной платформы CarNum

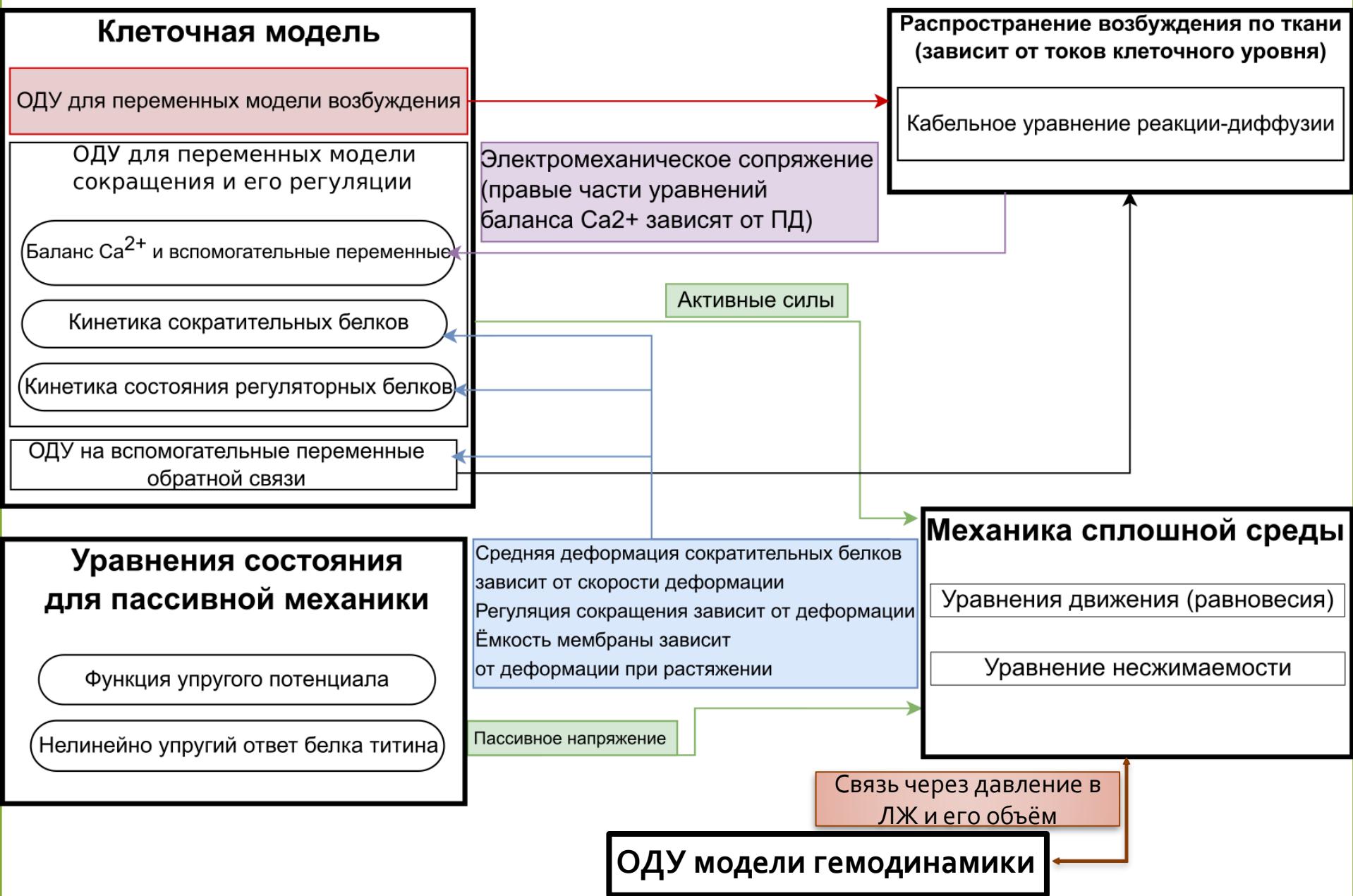
Сёмин Ф.А.¹, Лёгкий А.А.², Данилов А.А.^{2,3}

¹*НИИ механики МГУ, Москва*

²*ИВМ РАН, Москва*

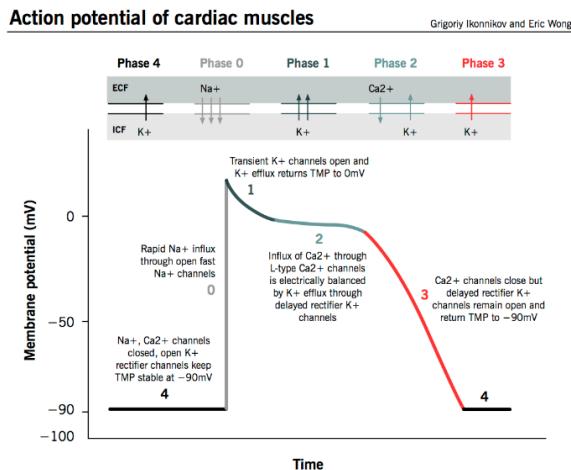
³*Сеченовский университет, Москва*

Блоки моделируемых процессов

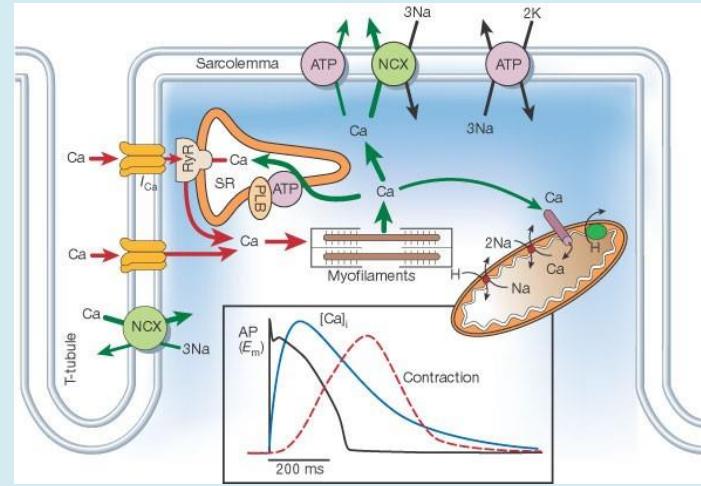


Моделирование на уровне клетки

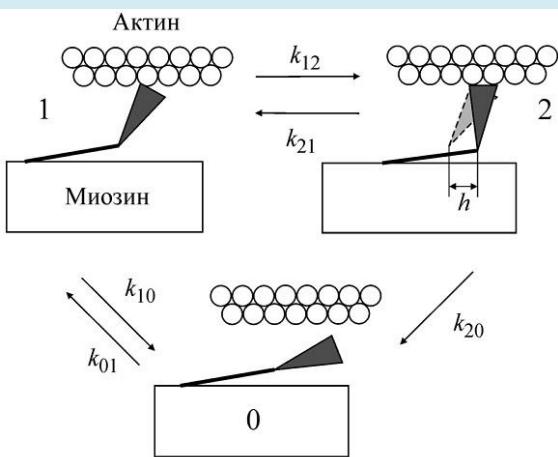
Трансмембранный потенциал



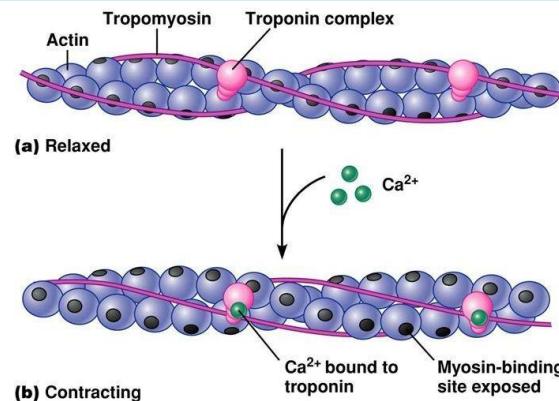
Электромеханическое сопряжение



Взаимодействие сократительных белков



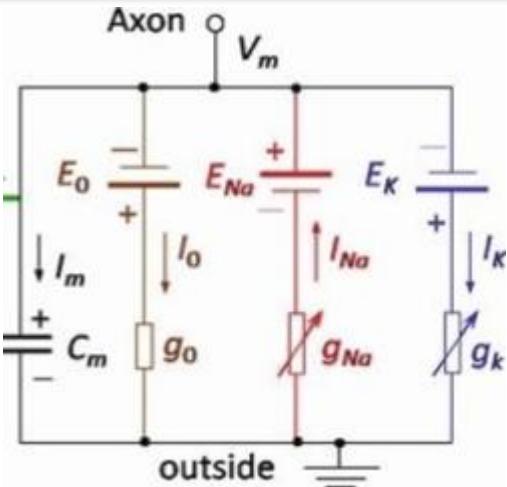
Регуляция сокращения ионами кальция



Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Клеточная модель электрического возбуждения

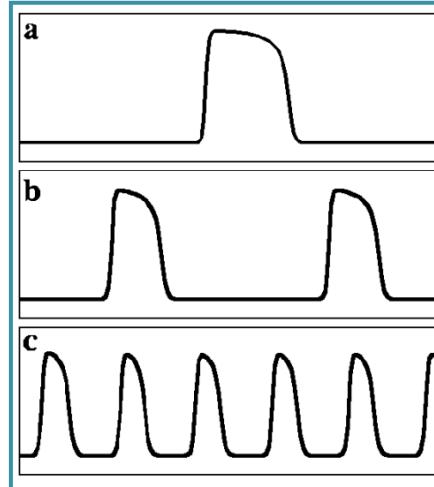
Детальные модели типа Ходжкина-Хаксли



$$I = C_m \frac{dV_m}{dt} + g_K n^4 (V_m - V_K) + \\ + g_{Na} m^3 h (V_m - V_{Na}) + \dots$$

$$\frac{dn}{dt} = k_{n+}(V_m) \cdot (1 - n) - k_{n-}(V_m)n$$

- Жёсткие системы ОДУ на концентрации и кинетику ворот;
- Решение формулами обратного дифференцирования;
- Можно настраивать кинетику отдельных токов.

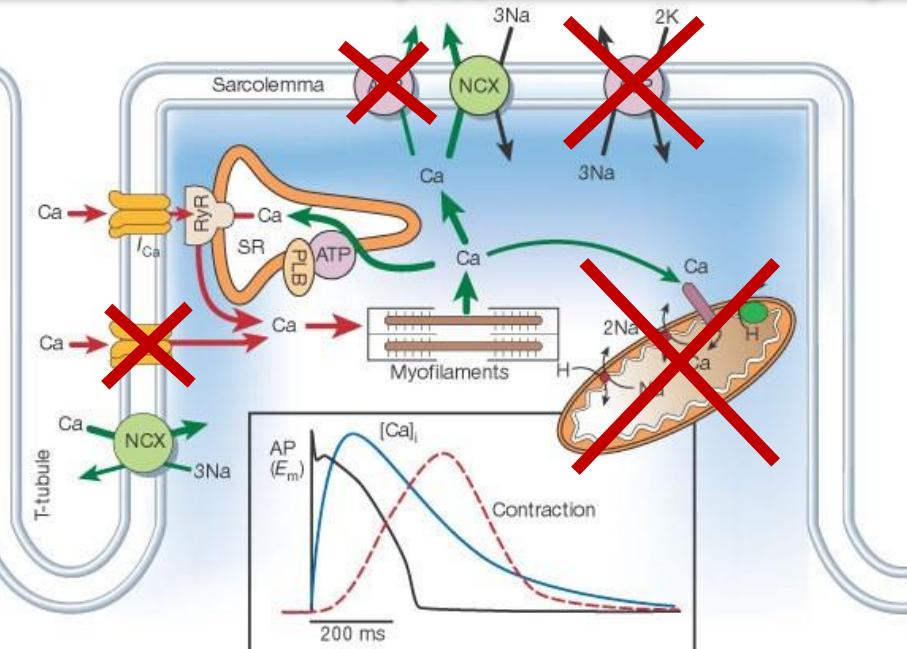


Феноменологические модели

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

- Меньшее число неизвестных;
- Быстрые токи отсутствуют за исключением фазы деполяризации;
- Можно решать явными методами (опционально с переменным шагом);
- Можно подобрать параметры для воспроизведения длительности ПД от частоты стимуляции, а в некоторых моделях и независимо длительность ПД и время рефрактерности;
- Нельзя персонализировать конкретные токи.

Влияние возбуждения на механику – электромеханическое сопряжение



Bers, Nature, 2002

$$I_{CaL} = G_{CaL} \varphi(u),$$

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

$$I_{NCX} =$$

$$= G_{NCX} \frac{[Na^+]_i^3 [Ca^{2+}]_0 \exp[\eta \tilde{u}] - \alpha c [Na^+]_o^3 \exp[(\eta-1)\tilde{u}]}{1 + k_{sat} \exp[(\eta-1)\tilde{u}] ([Na^+]_o^3 + K_{Na}^3) ([Ca^{2+}]_0 + K_{Ca})}$$

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

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

Мы принимали во внимание:

- Переменные концентрации только для ионов кальция в разных разделах клетки;
- Кальций-инициированное высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума;
- Зависимость откачки кальция в ретикулум от кальций-зависимого фосфорилирования фосфоламбана;
- Зависимость Na-Ca обмена от длины саркомера;

Возбуждение приводит к сокращению через зависимости тока через L-каналы и Na-Ca обмена от ПД.

Такой тип электромеханического сопряжения обеспечивает важные зависимости пиковой силы и скорости расслабления от частоты стимуляции. Основная проблема модели сопряжения – необходим повторный подбор параметров при изменении модели возбуждения.

Клеточная модель активных механических напряжений

Активное напряжение:

$$T_a = k_a n \cdot W(l_s)(\delta + \theta(\delta)h)$$

Кинетика актин-миозинового взаимодействия:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = k_{01}(F(\delta)(A - n) - nG(\delta)),$$

$$\frac{\partial(n\delta)}{\partial t} = \frac{n}{2h} \frac{\partial L_s}{\partial t} - k_{01}n\delta G(\delta),$$

$$\frac{\partial \delta}{\partial t} = \frac{1}{2h} \frac{\partial L_s}{\partial t} - \delta F(\delta) \frac{A-n}{n},$$

$$\frac{\partial(n\theta)}{\partial t} = k_{12}(\delta)n(1-\theta) - k_{12}(\delta)n\theta$$

или

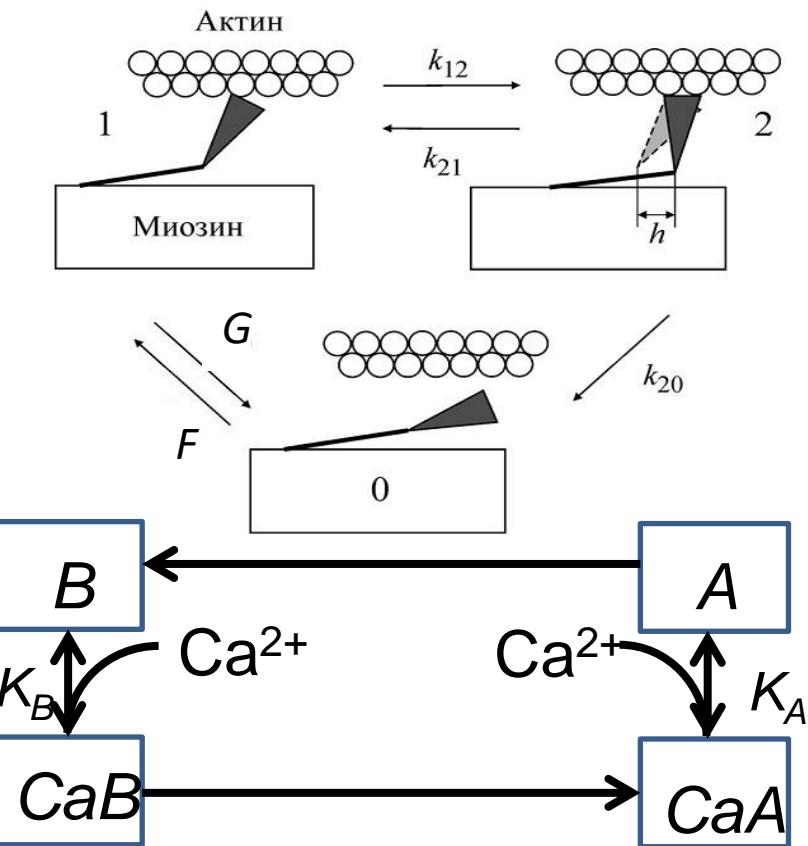
$$\theta = \frac{n_2}{n} = \frac{k_{12}(\delta)}{k_{12}(\delta) + k_{21}(\delta)}$$

Регуляция сокращения:

кинетика связывания кальция с регуляторными белками и баланс кальция:

$$\frac{\partial A}{\partial t} = f_A(c_{Ca}, A, n, \theta, L_s),$$

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = f_c \left(c_i, \frac{\partial A}{\partial t}, L_s, r_i \right).$$

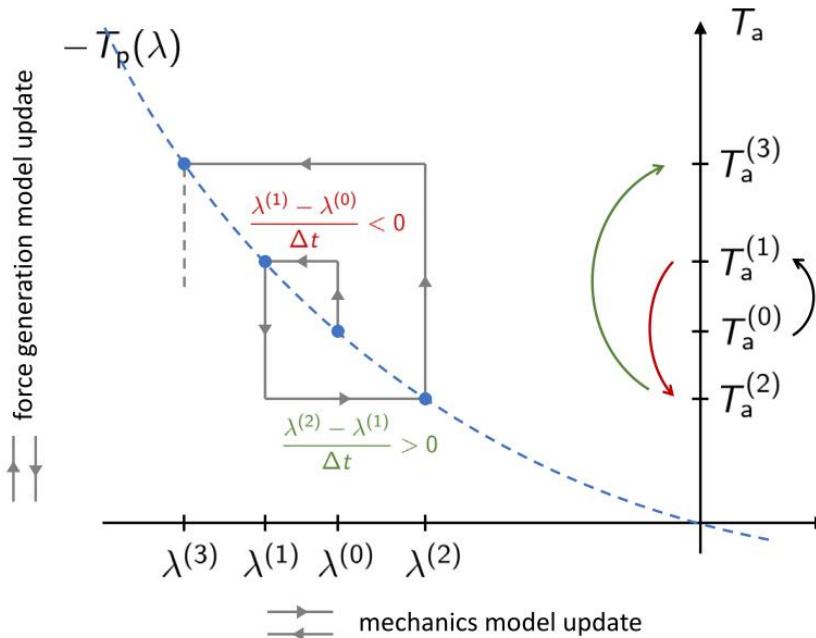


- Кинетика мостиков – быстрый процесс, который зависит от деформации;
- Нельзя однозначно подобрать единственно верный набор параметров.

Проблема разделения механики и клеточных моделей

E. Regazzoni and A. Quarteroni

Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering 373 (2021) 113506



- Необходимо исследовать, не приводит ли аппроксимация микродеформации стационарным решением к большим ошибкам в случае некоторых деформаций.
- Изменение скорости деформации саркомера с шагом крупнее, чем шаг клеточных уравнений, может приводить к резким некорректным изменениям клеточных переменных и, соответственно, механических напряжений.

$$\mathbf{P}_{\text{act}}^{(k+1)} = \left[T_a^{(k+1)} + K_a^{(k+1)} (\lambda^{(k+1)} - \lambda^{(k)}) \right] \frac{\mathbf{F}^{(k+1)} \mathbf{f}_0 \otimes \mathbf{f}_0}{|\mathbf{F}^{(k+1)} \mathbf{f}_0|},$$

$$K_a = \frac{\partial \dot{T}_a}{\partial \dot{\lambda}}.$$

$$\frac{(\partial n\delta)}{\partial t} = \frac{n l_{s0}}{2h} \frac{\partial \lambda_f}{\partial t} - k_{cb} k_{10} n\delta$$

$$0 = \beta - k_{10} \delta$$

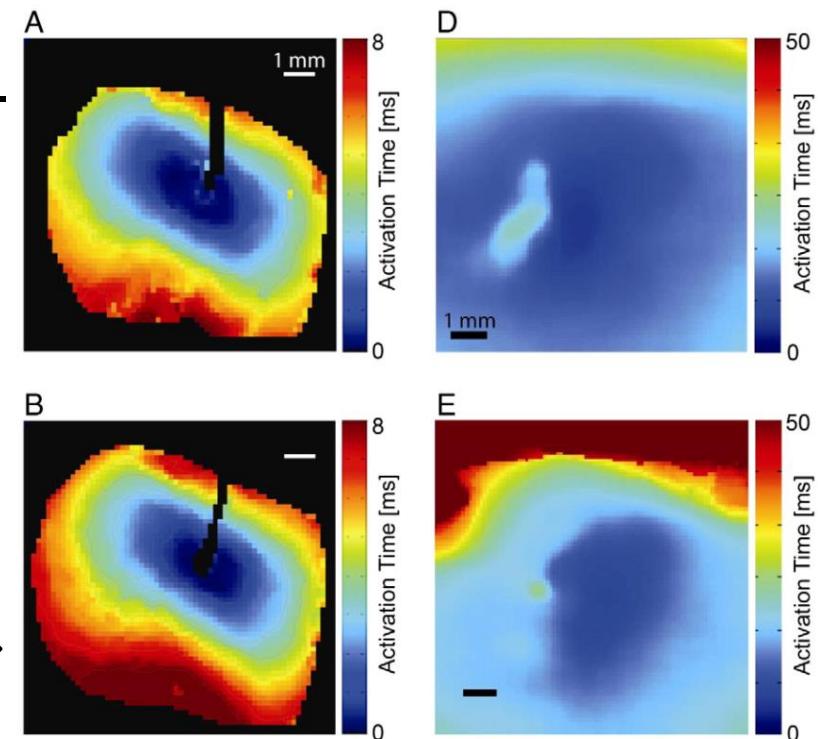
$$\frac{\partial \delta}{\partial t} = \frac{l_{s0}}{2h} \frac{\partial \lambda_f}{\partial t} - \frac{k_{cb} k_{01} (A_1^2 - 1) \delta}{n}$$

$$\beta = \frac{l_{s0}}{2h k_{cb}} \frac{\partial \lambda_f}{\partial t}$$

Механо-электрическая обратная связь

Деформация влияет на скорость проведения через следующие механизмы.

- Деформация сплошной среды как проводника влияет на проводимость. Такая зависимость анизотропна и требует отдельного подхода к дискретизации соответствующего уравнения и сборке тензоров.
- Связывание кальция с регуляторными белками зависит от длины саркомера \Rightarrow ПД зависит от деформации.
- Некоторые потенциал-зависимые кальциевые каналы на мемbrane активируются растяжением.
- Увеличение ёмкости клеточной мембраны при её растяжении приводит к удлинению ПД и замедлению проводимости.



Pfeiffer, E.R. et al., *J Mol Cell Cardiol* 76: 265–274 (2014)

Взаимосвязи между блоками моделей

Из модели распространения возбуждения

- Передача трансмембранныго потенциала в клеточные модели.

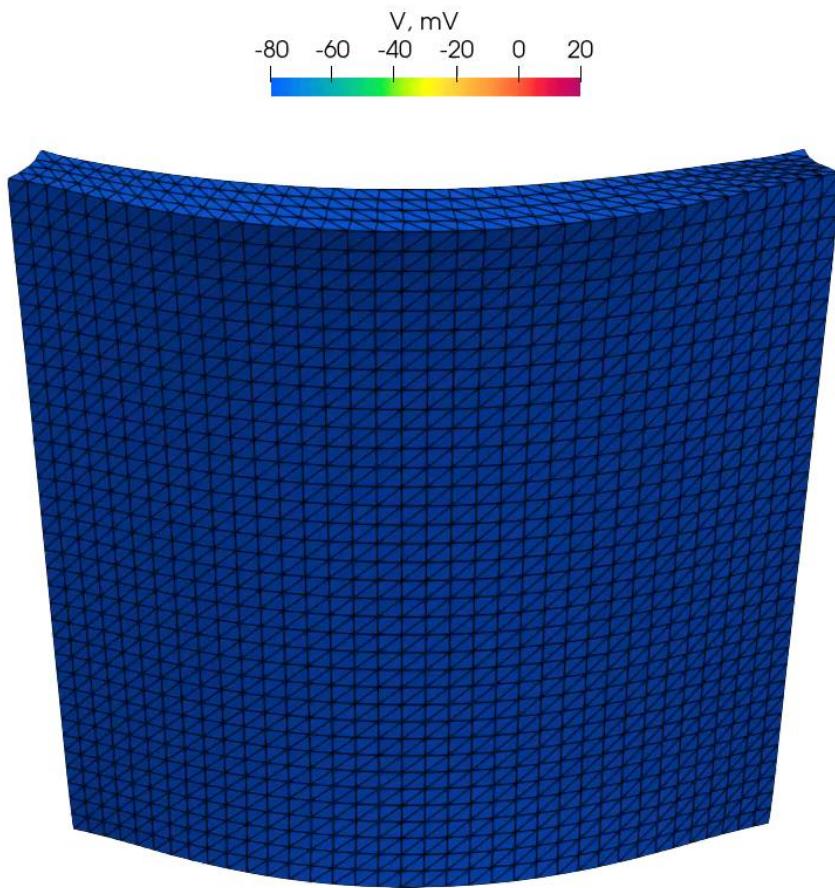
Из клеточной модели

- Передача ионного тока, поделённого на ёмкость мембраны (или аналога в феноменологической модели) в УРЧП реакции-диффузии.
- Передача актуальной скалярной величины, полученной на очередном шаге решения клеточной модели и не зависящей от деформации, в тензоры напряжения блока макромеханики (УРЧП движения или равновесия).
- Передача переменных состояния регуляторных белков в макроскопическую модель движения для выражения микроскопической деформации единиц сократительных белков через неизвестную скорость деформации саркомера.

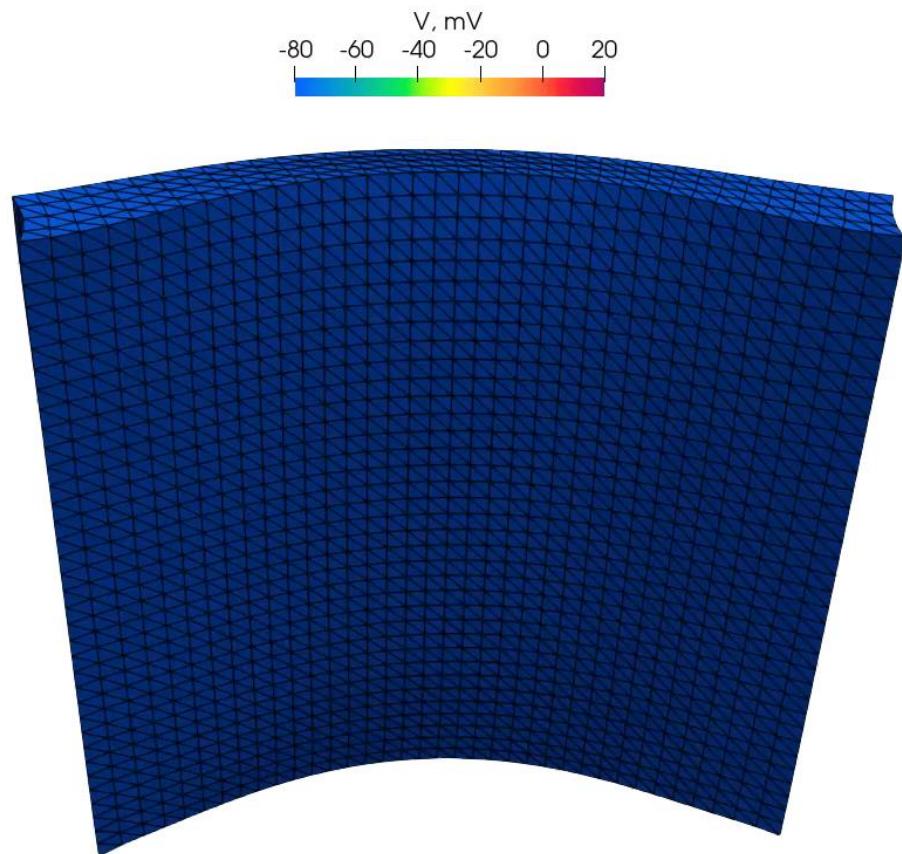
Из модели МСС

- Передача деформации и скорости деформации саркомера в клеточную модель: длина саркомера входит в кинетические уравнения, уравнения токов и дополнительные уравнения и функции, описывающие механо-электрическую обратную связь.
- На данном этапе не реализована передача деформации в модель распространения электрического возбуждения.

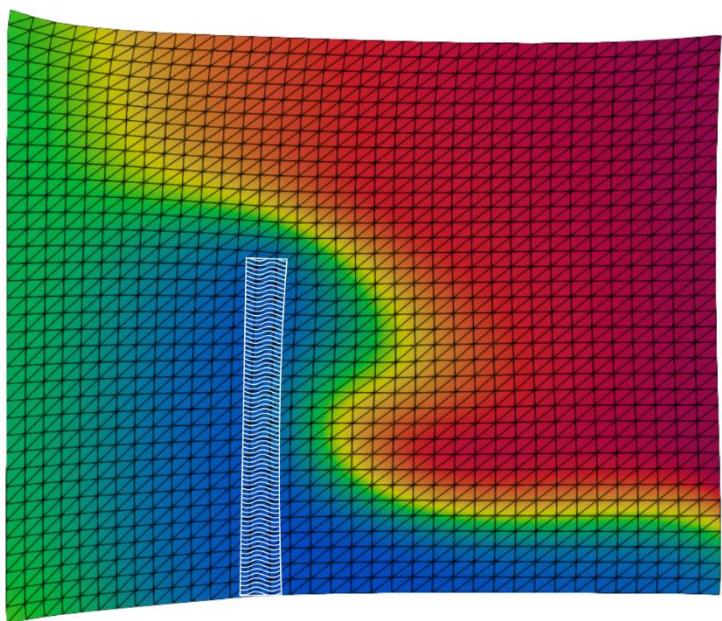
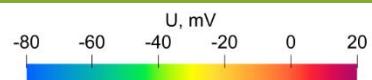
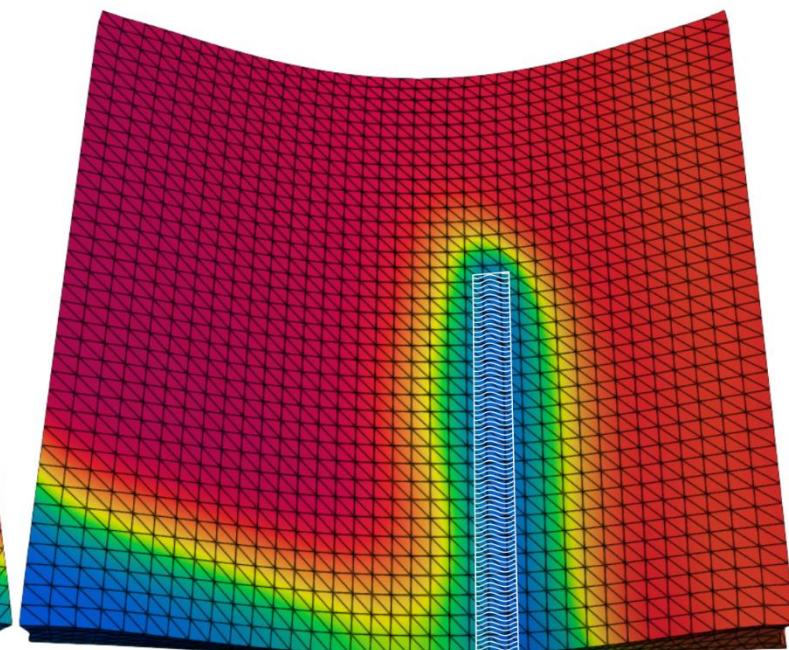
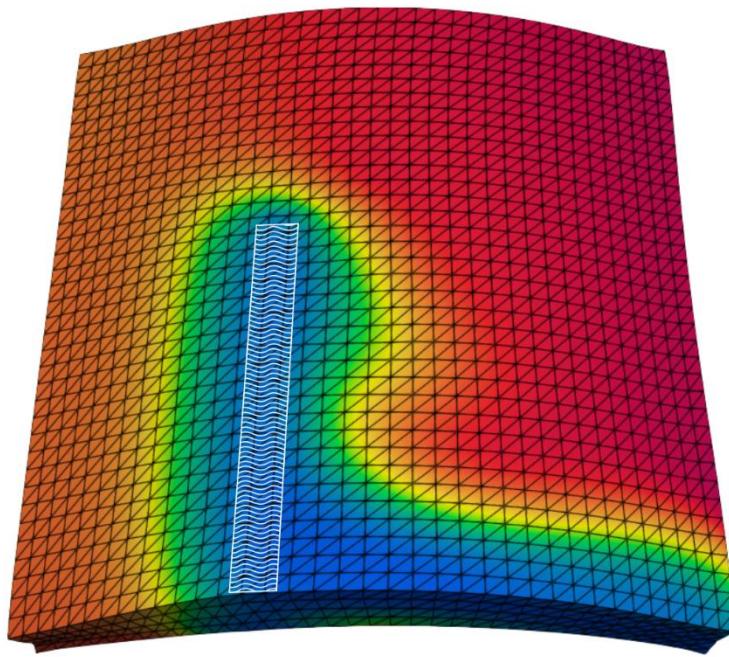
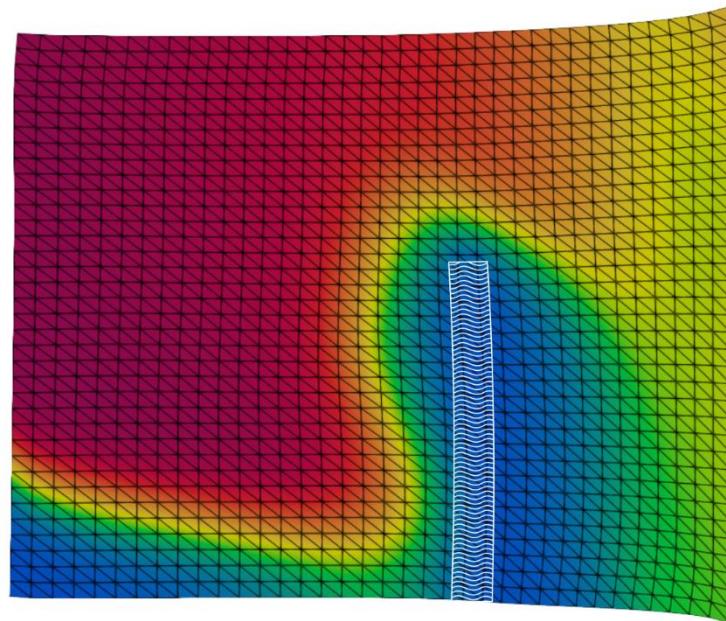
Моделирование волн в выгнутой плите с гетерогенностью свойств по толщине



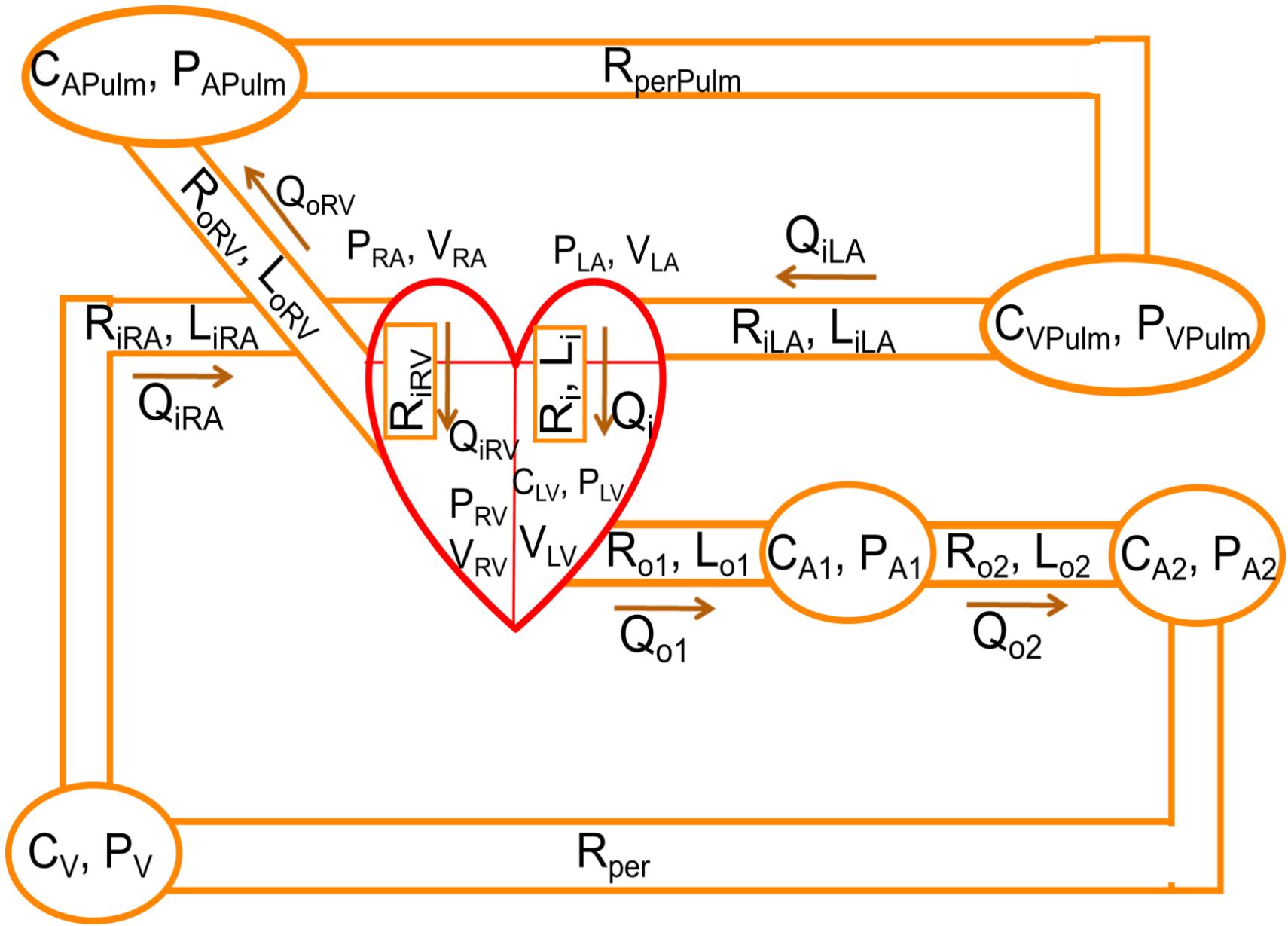
«Эпикард»



«Эндокард»

(a)**(b)**

Модельный блок гемодинамики



Уравнения гемодинамики

$$\frac{dV}{dt} = Q_{in} - Q_{out}, \quad C \frac{dP}{dt} = Q_1 - Q_2,$$

$$L \frac{dQ}{dt} + RQ = P_1 - P_2, \quad Q = \frac{P_1 - P_2}{R}$$

$$P_{LAPas} = E_{1LA} \cdot (e^{E_{2LA}V_{LA}(t)} - e^{E_{2LA}V_{0LA}}) + \mu_{a1} \frac{dV_{LA}(t)}{dt},$$

$$P_{RAPas} = E_{1RA} \cdot (e^{E_{2RA}V_{RA}(t)} - e^{E_{2RA}V_{0RA}}) + \mu_{a1} \frac{dV_{RA}(t)}{dt},$$

$$P_{RVPas} = E_{1RV} \cdot (e^{E_{2RV}V_{RV}(t)} - e^{E_{2RV}V_{0RV}}),$$

$$\tau \frac{dP_{LAAct}(t)}{dt} + P_{LAAct}(t) = P0_{LAAct}(t) \cdot \left(\mu_a \frac{dV_{LA}(t)}{dt} + E_{3LA} \right),$$

$$\tau \frac{dP_{RAAct}(t)}{dt} + P_{RAAct}(t) = P0_{RAAct}(t) \cdot \left(\mu_a \frac{dV_{RA}(t)}{dt} + E_{3RA} \right),$$

$$\tau \frac{dP_{RVAct}(t)}{dt} + P_{RVAct}(t) = P0_{RVAct}(t) \cdot \left(\mu_v \frac{dV_{RV}(t)}{dt} + E_{3RV} \right),$$

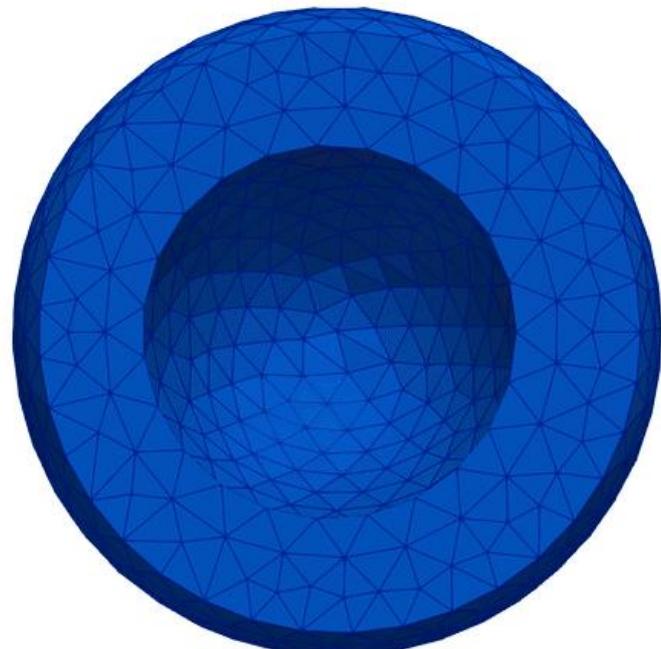
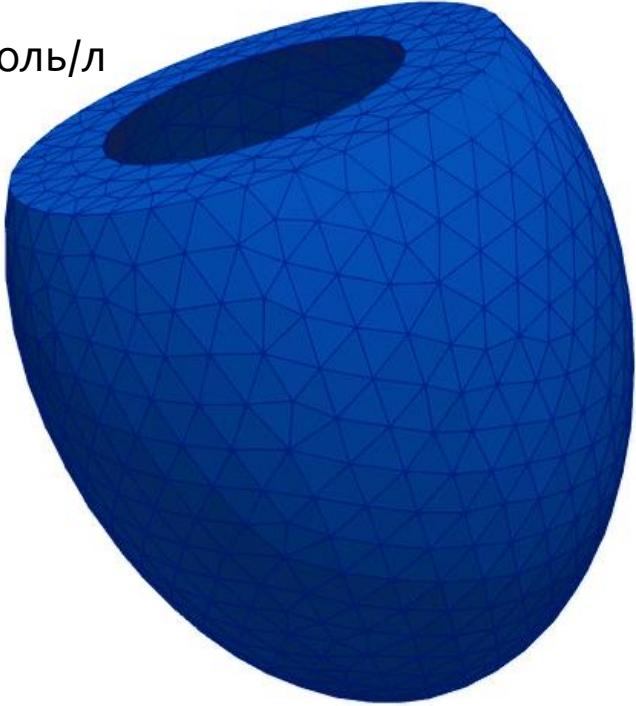
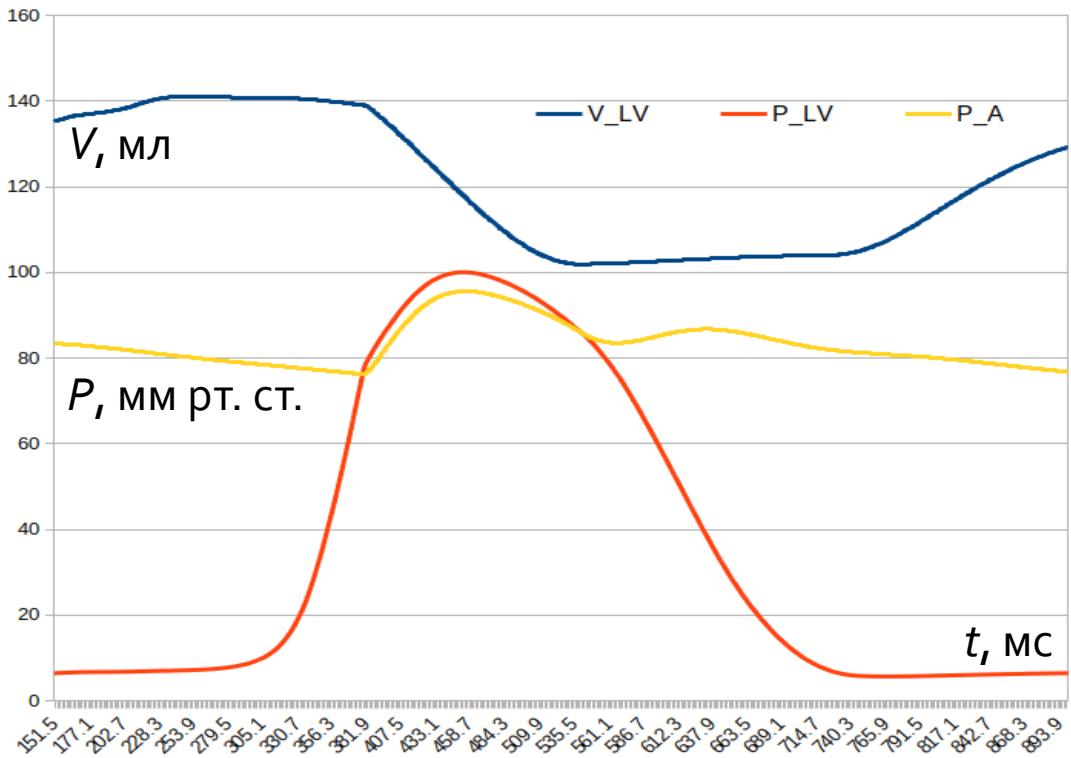
$$P0_{LAAct}(t) = e_a(t) \cdot f_{LA}(V_{LA}(t)),$$

$$P0_{RAAct}(t) = e_a(t) \cdot f_{RA}(V_{RA}(t)),$$

$$P0_{RVAct}(t) = e_v(t) \cdot f_{RV}(V_{RV}(t)).$$

Тестовый запуск сокращения ЛЖ простой формы

[Ca²⁺], мкмоль/л
(0.05..1)



Заключение и планы

- В платформе CarNum предусмотрено гибкое задание моделей для процессов различного уровня, которые на данный момент разбиты по следующим блокам: клеточная модель, модель распространения возбуждения в ткани, модель гемодинамики и модель механики миокарда как сплошной среды на уровне органа.
- При исследовании тестовых задач выявлены некоторые проблемы в постановке или реализации модельных блоков, требующих дополнительного изучения и, возможно, применения других подходов или программных алгоритмов.
- Выполнен ряд расчётов с выгнутой плитой, имитирующей участок стенки левого желудочка, принята во внимание неоднородность свойств кардиомиоцитов по толщине образца. Частично исследовано влияние такой неоднородности, порога возбудимости, анизотропии образца и учёта механо-электрической обратной связи на поведение волн. (Syomin, F. A., Danilov, A. A., & Liogky, A. A. (2025). *Mathematics*, 13(16), 2606. <https://doi.org/10.3390/math13162606>).
- Ведётся работа над задачей о сокращении ЛЖ в системе кровообращения.

Работа поддержана грантом РНФ № 22-71-10007.

ОДУ клеточной модели и уравнения состояния

$$T_a = EN_M N_{xb} n \cdot W(\lambda)(\delta + \theta(\delta)), \quad \mathbf{T} = 2 \cdot \left(\left(\frac{\partial W}{\partial I_1} + I_1 \frac{\partial W}{\partial I_2} \right) \cdot \mathbf{B} - \frac{\partial W}{\partial I_2} \mathbf{B}^2 \right) + \mathbf{T}_{\text{Act}} + \mathbf{T}_{\text{Tit}} + \mathbf{T}_0,$$

$$\frac{\partial n}{\partial t} = k_{01} (F(\delta)(A_1^2 - n) - nG(\delta)),$$

$$\frac{\partial \delta}{\partial t} = \begin{cases} D, & D < 0 \vee \delta \leq \delta_* \\ 0, & \text{otherwise}, \end{cases}$$

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

$$\mathbf{C} = \overset{0}{\nabla} \mathbf{R} \left(\overset{0}{\nabla} \mathbf{R} \right)^T, \quad \mathbf{B} = \left(\overset{0}{\nabla} \mathbf{R} \right)^T \overset{0}{\nabla} \mathbf{R},$$

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

$$\mathbf{T}_0 = -p \mathbf{E}, \quad \mathbf{V_f} = \mathbf{f} \mathbf{f} = f_0^i f_0^j \mathbf{R_i} \mathbf{R_j}$$

$$\frac{\partial A_i}{\partial t} = k_A \left(\frac{c(1 - A_i)}{c + K_B} (1 + k_l(\lambda - 1)) - A_i \frac{K_A (1 - \xi + \xi \exp(k_{ni} n \theta(\delta))) \exp(\kappa(A_i - 0.5))}{c + K_A} \right)$$

Deformed sarcomere length

$$L_s = \sqrt{L_{s0} \cdot \mathbf{C} \cdot L_{s0}}$$

$$\alpha_{cyt} \frac{\partial}{\partial t} \left(c + \frac{B_{cyt} c}{c + K_{cyt}} \right) = I_{NCX} - I_{up} + G_{xfer}(c_{SS} - c) + G_{leak}(c_{SR} - c) - I_{Tn},$$

$$I_{Tn} = \frac{\partial C_{TnC}}{\partial t}$$

$$= \frac{C_{Tn}}{l_a} \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{C}{C + K_B} (W_{max} W(l_s)(1 - A_1) + (l_a - W_{max} W(l_s))(1 - A_2)) + \frac{C}{C + K_A} (W_{max} W(l_s) A_1 + (l_a - W_{max} W(l_s)) A_2) \right)$$

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:

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

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

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

Выражение для ёмкости клеточной мембранны:

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

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

Выражение для ёмкости клеточной мембранны:

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

M.P. Nash, A.V. Panfilov / Prog.
Biophys Mol Biol 85 (2004) 501–522

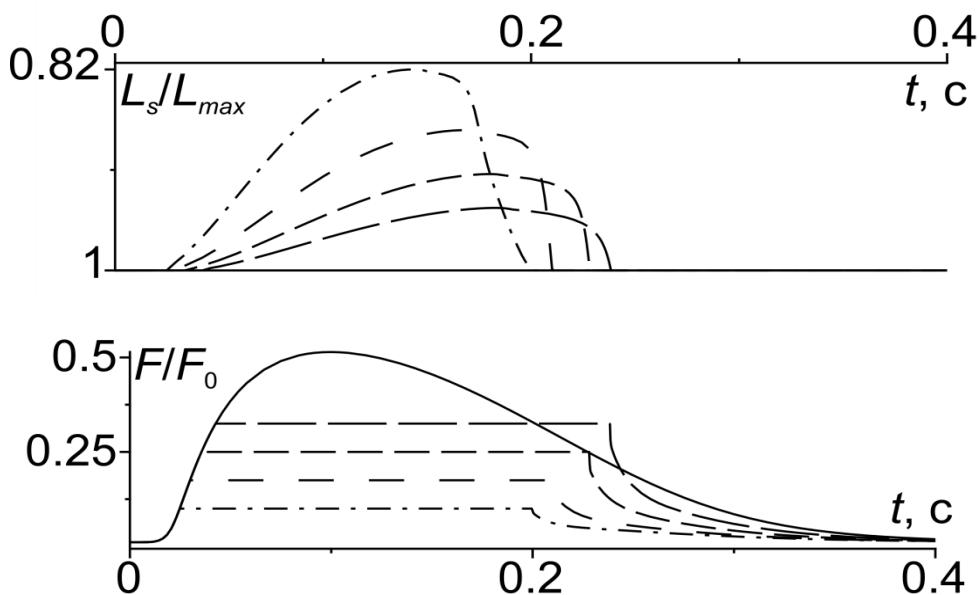
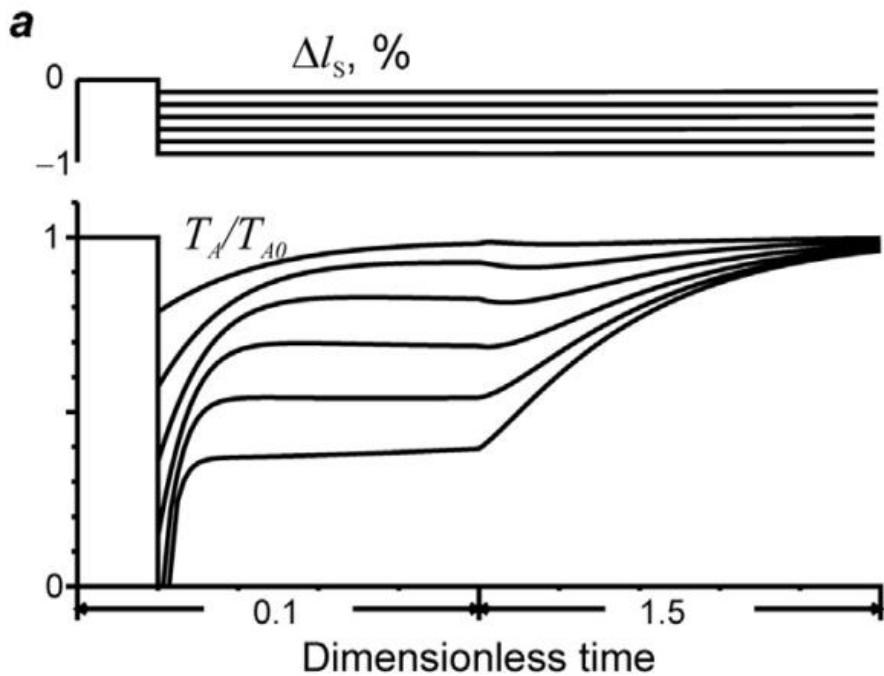
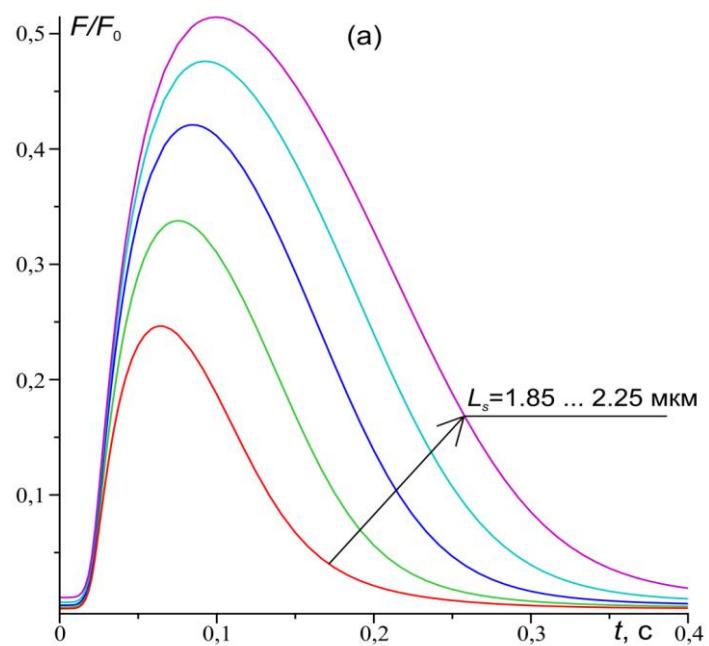
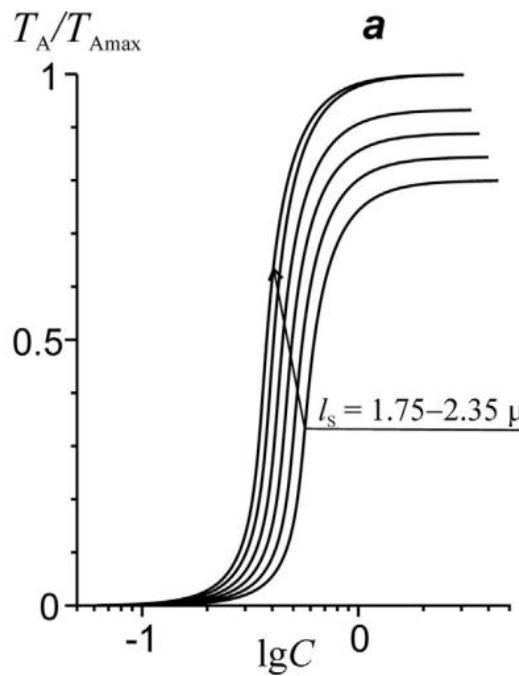
Уравнения гемодинамики

$$\frac{dV}{dt} = Q_{in} - Q_{out}, C \frac{dP}{dt} = Q_1 - Q_2,$$

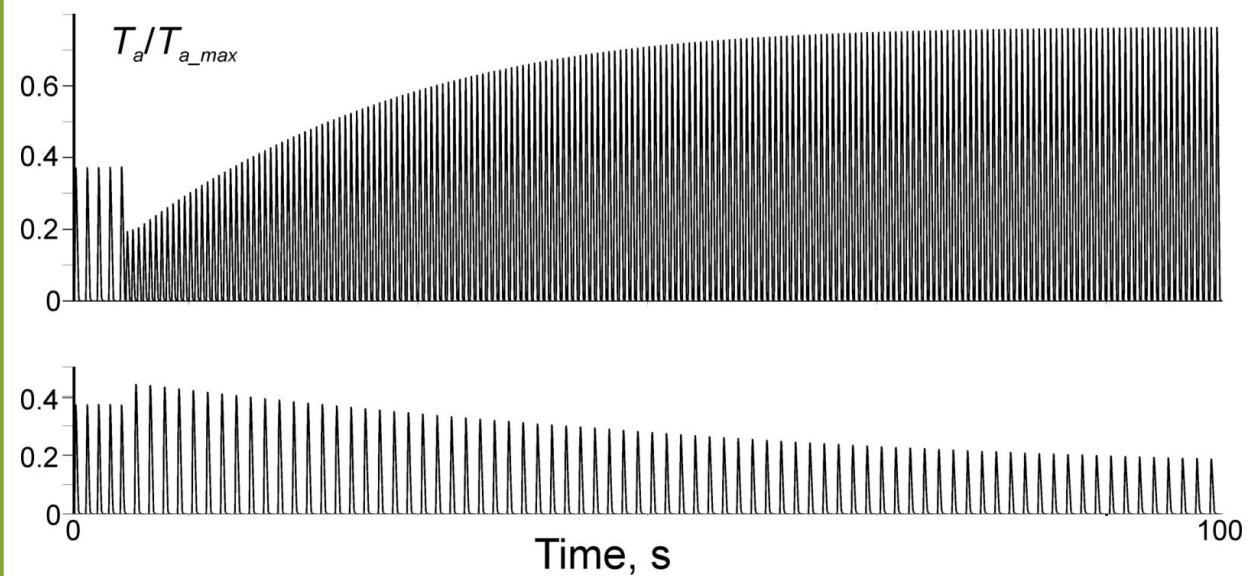
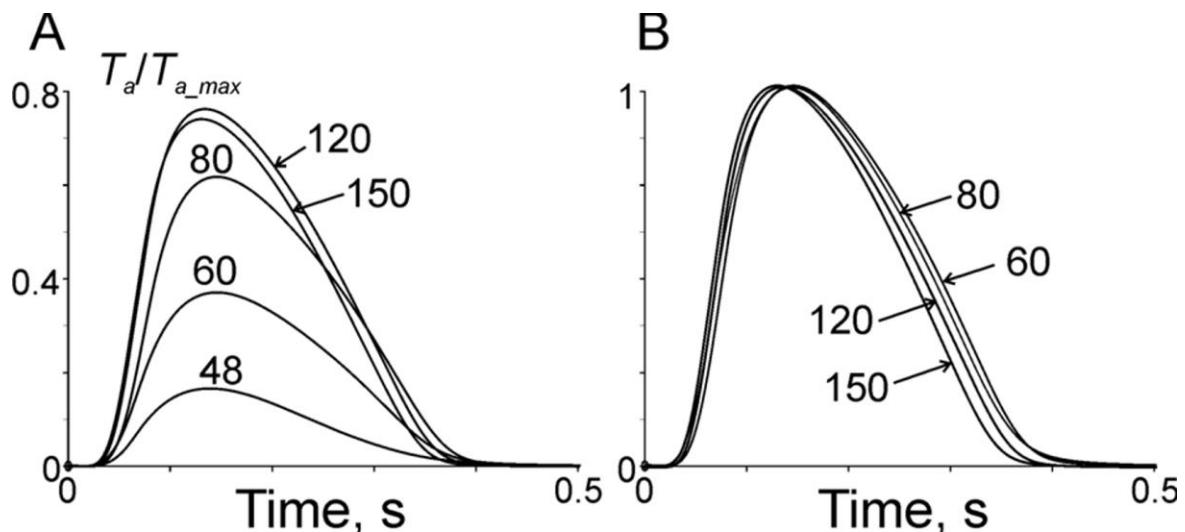
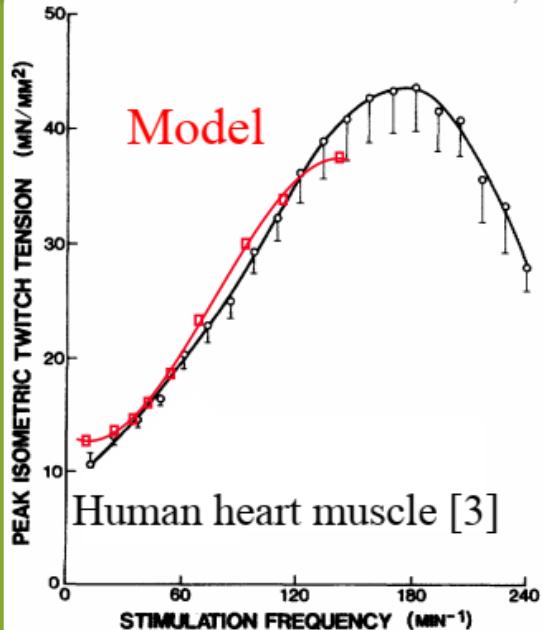
$$L \frac{dQ}{dt} + RQ = P_1 - P_2, Q = \frac{P_1 - P_2}{R}$$

$$\begin{aligned}
& L_i \frac{dQ_i(t)}{dt} + R_i Q_i(t) = P_{LA}(t) - P_{LV}(t), \quad L_{iRA} \frac{dQ_{iRA}(t)}{dt} + R_{iRA} Q_{iRA}(t) = P_V(t) - P_{RA}(t), \\
& L_{o1} \frac{dQ_{o1}(t)}{dt} + R_{o1} Q_{o1}(t) = P_{LV}(t) - P_{A1}(t), \quad Q_{iRV} = \frac{P_{RA}(t) - P_{RV}(t)}{R_{iRV}}, \\
& L_{o2} \frac{dQ_{o2}(t)}{dt} + R_{o2} Q_{o2}(t) = P_{A1}(t) - P_{A2}(t), \quad L_{oRV} \frac{dQ_{oRV}(t)}{dt} + R_{oRV} Q_{oRV}(t) = P_{RV}(t) - P_{APulm}(t), \\
& C_{A1} \frac{dP_{A1}(t)}{dt} = Q_{o1}(t) - Q_{o2}(t), \quad C_{APulm} \frac{dP_{APulm}(t)}{dt} = Q_{oRV}(t) - \frac{P_{APulm}(t) - P_{VPulm}(t)}{R_{perPulm}}, \\
& C_{A2} \frac{dP_{A2}(t)}{dt} = Q_{o2}(t) - \frac{P_{A2}(t) - P_V(t)}{R_{per}} - C_{VPulm} \frac{dP_{VPulm}(t)}{dt} = \frac{P_{APulm}(t) - P_{VPulm}(t)}{R_{perPulm}} - Q_{iLA}(t), \\
& - \frac{P_{A2}(t) - P_C(t)}{R_C}, \quad L_{iLA} \frac{dQ_{iLA}(t)}{dt} + R_{iLA} Q_{iLA}(t) = P_{VPulm}(t) - P_{LA}(t) \\
& C_C \frac{dP_C(t)}{dt} = \frac{P_{A2}(t) - P_C(t)}{R_C}, \quad \frac{dV_{LA}(t)}{dt} = Q_{iLA}(t) - Q_i(t), \\
& C_V \frac{dP_V(t)}{dt} = \frac{P_{A2}(t) - P_V(t)}{R_{per}} - Q_{iRA}(t), \quad \frac{dV_{RA}(t)}{dt} = Q_{iRA}(t) - Q_{iRV}(t), \\
& \frac{dV_{LV}(t)}{dt} + C_{LV} \frac{dP_{LV}(t)}{dt} = Q_i(t) - Q_{o1}(t), \quad \frac{dV_{RV}(t)}{dt} = Q_{iRV}(t) - Q_{oRV}(t)
\end{aligned}$$

Настройка клеточной модели сокращения и регуляции

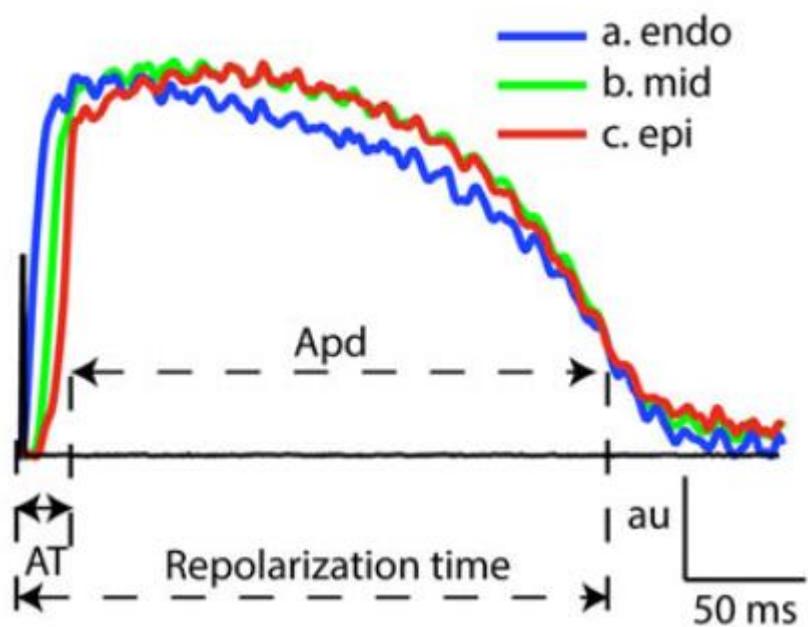


Результаты моделирования полной электромеханики

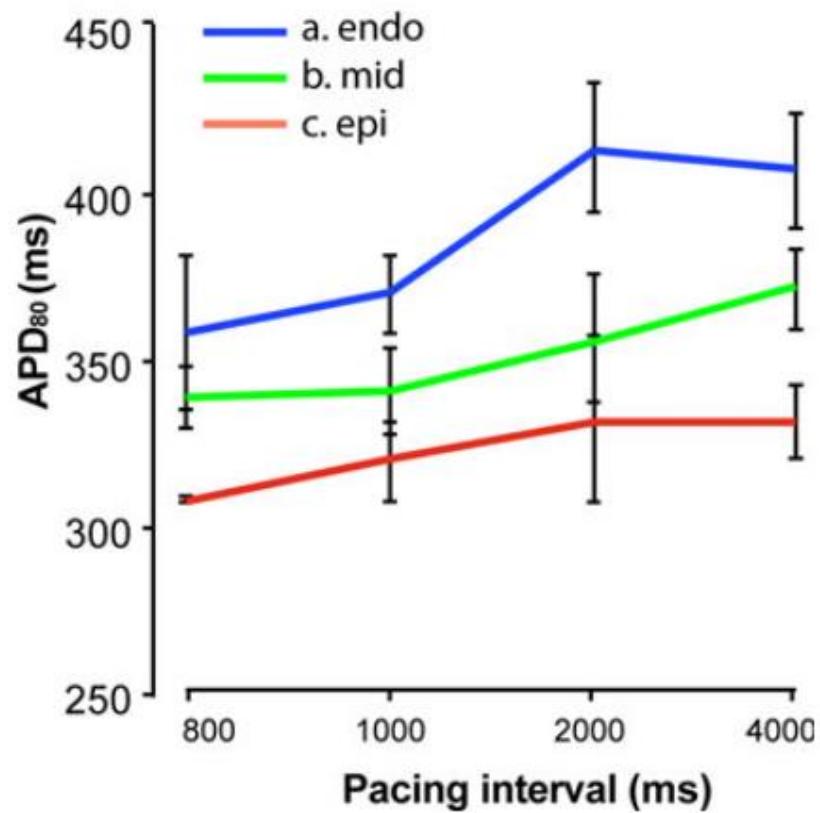


Особенности динамики потенциала действия: свойства миокарда различны в разных слоях желудочка

D



G



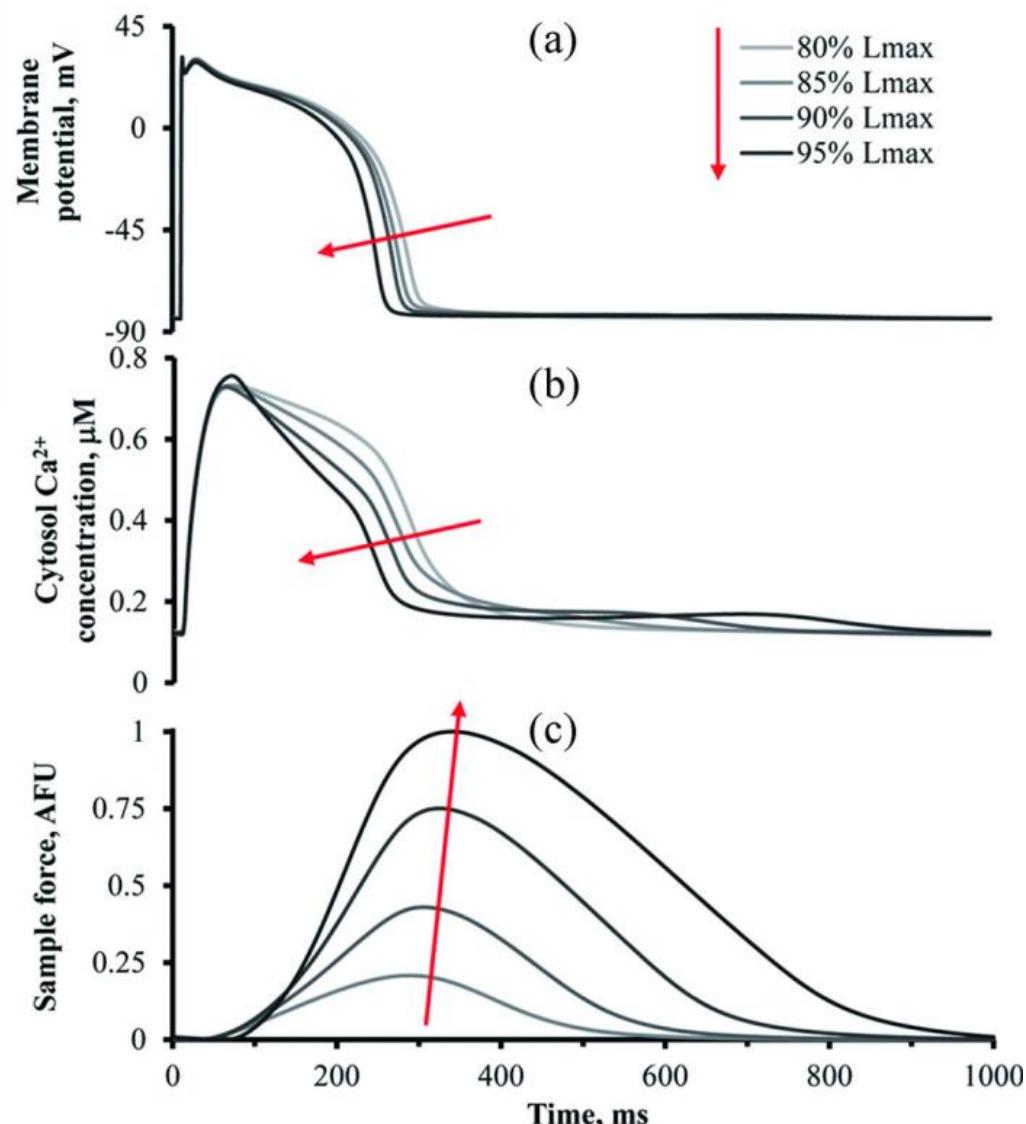
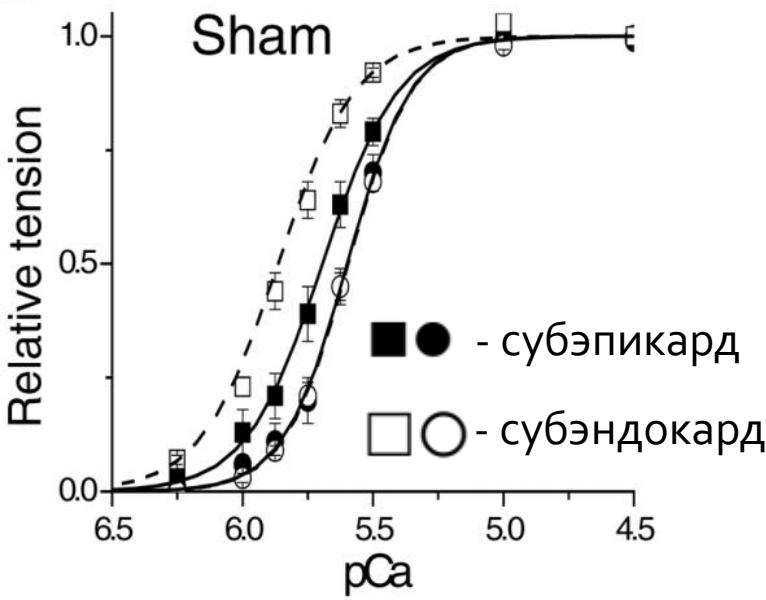
$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = \nabla(\mathbf{D} \cdot \nabla \mathbf{u}) - cu(u-\alpha)(u-1) - vu + I_{stim} \\ \frac{\partial v}{\partial t} = (\gamma + \frac{\mu_1 v}{\mu_2 + u})(-v - cu(u-b-1)) \end{cases}$$

Boukens B.J., *Cardiovascular Research* (2015)

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

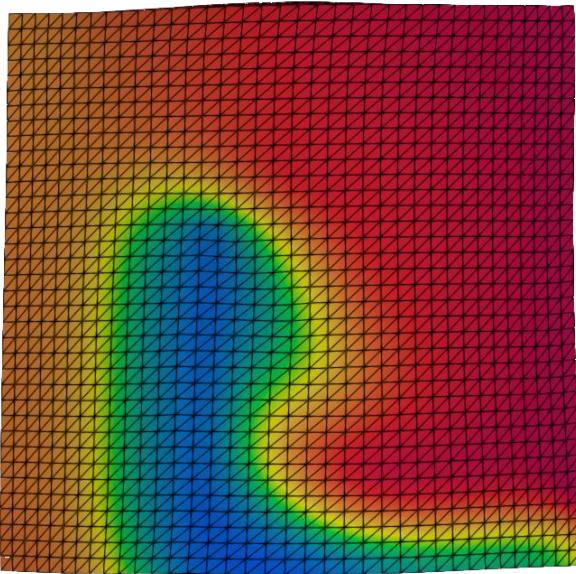
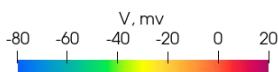
Изменения в деформации и нагрузке приводят к изменениями во взаимодействии ионов кальция с регуляторными белками; -> изменения в токах ионов кальция приводят к изменению динамики трансмембранных потенциалов.

B

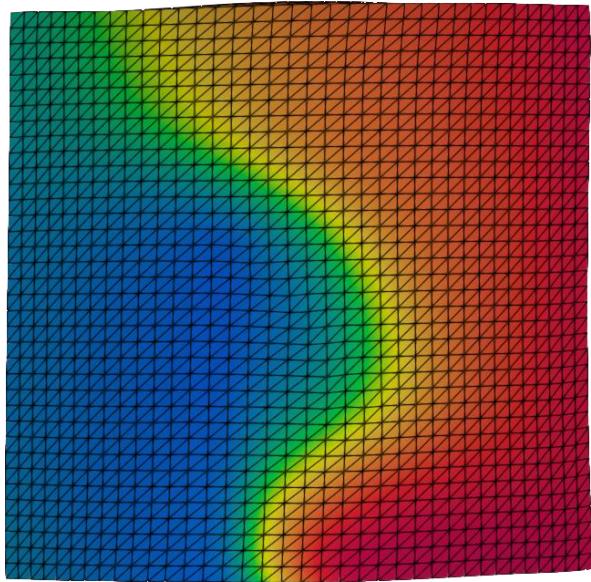


Обычный порог возбудимости

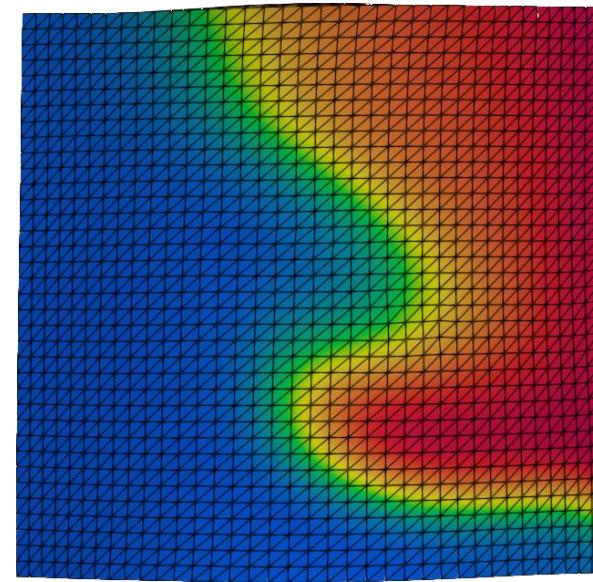
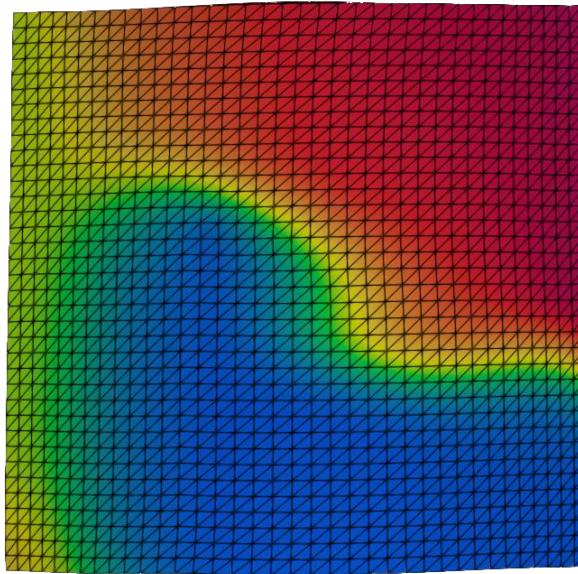
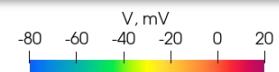
200 мс после стимуляции
левого края



250 мс после стимуляции
левого края



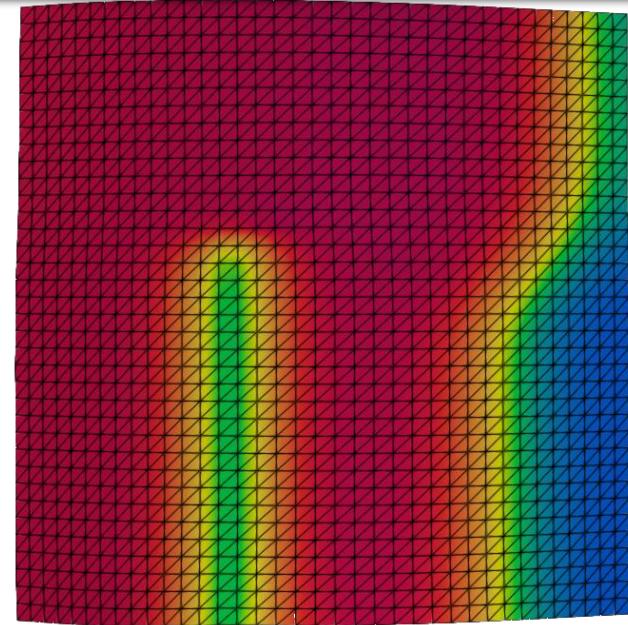
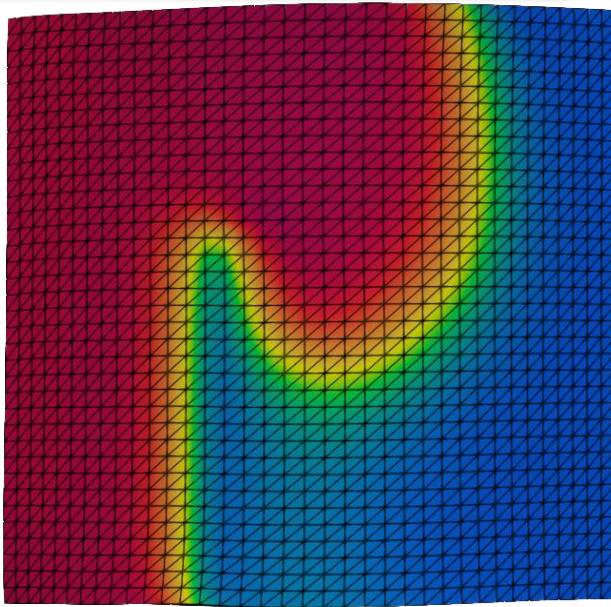
Повышенный в полтора раза порог возбудимости



Горизонтальные волокна, М-Э
обратная связь.

Горизонтальные волокна, нет М-Э
обратной связи

100 мс после
стимуляции
левого края



200 мс после
стимуляции
левого края

