



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}

¹НИИ механики МГУ, Москва

²ИВМ РАН, Москва

³Сеченовский университет, Москва

Блоки моделируемых процессов

Клеточная модель

ОДУ для переменных модели возбуждения

ОДУ для переменных модели сокращения и его регуляции

Баланс Ca^{2+} и вспомогательные переменные

Кинетика сократительных белков

Кинетика состояния регуляторных белков

ОДУ на вспомогательные переменные обратной связи

Уравнения состояния для пассивной механики

Функция упругого потенциала

Нелинейно упругий ответ белка титина

Электромеханическое сопряжение
(правые части уравнений баланса Ca^{2+} зависят от ПД)

Активные силы

Средняя деформация сократительных белков зависит от скорости деформации
Регуляция сокращения зависит от деформации
Ёмкость мембраны зависит от деформации при растяжении

Пассивное напряжение

Распространение возбуждения по ткани
(зависит от токов клеточного уровня)

Кабельное уравнение реакции-диффузии

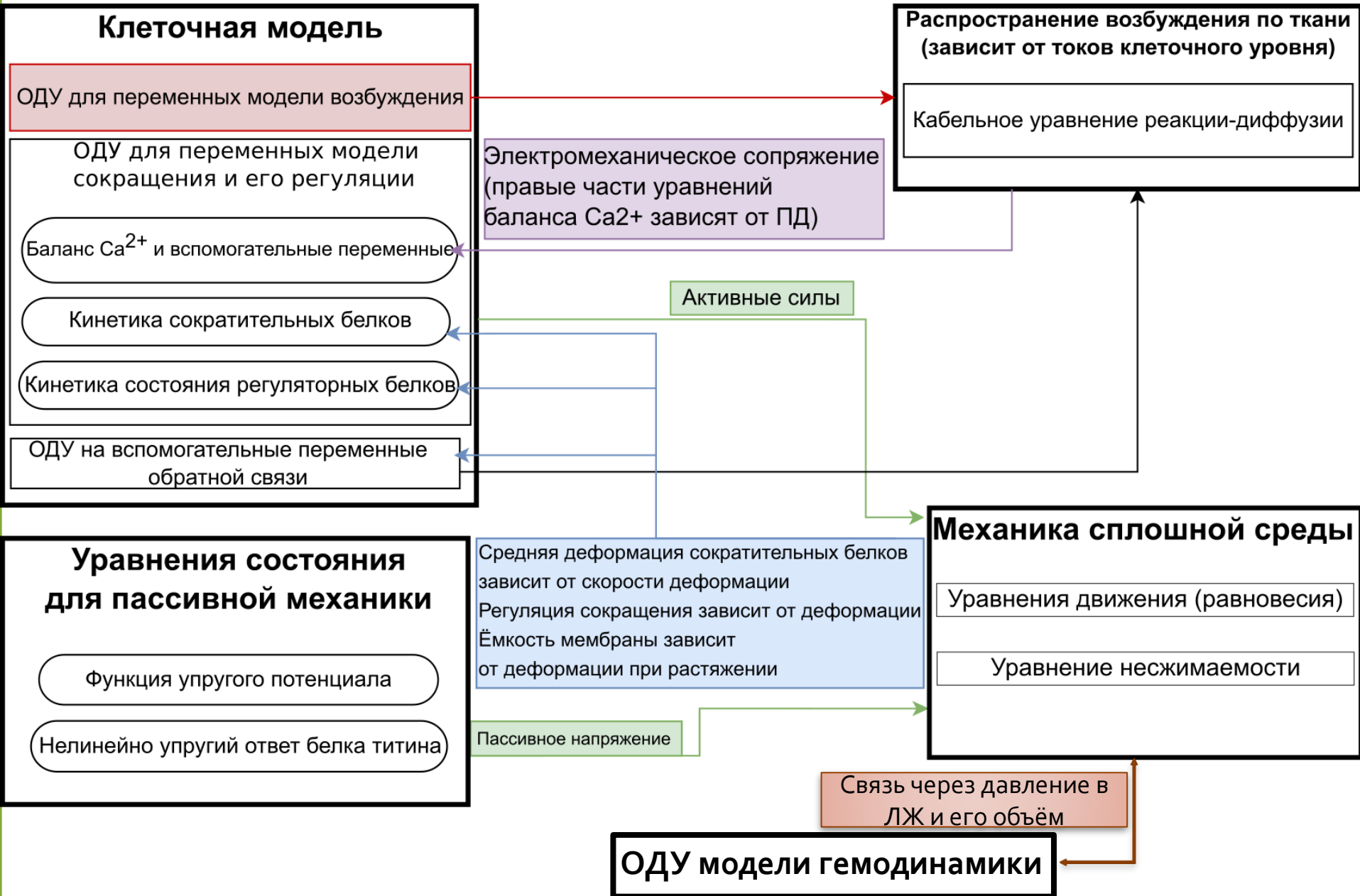
Механика сплошной среды

Уравнения движения (равновесия)

Уравнение несжимаемости

Связь через давление в ЛЖ и его объём

ОДУ модели гемодинамики

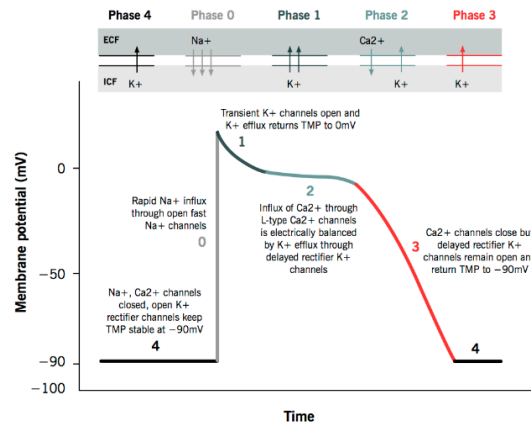


Моделирование на уровне клетки

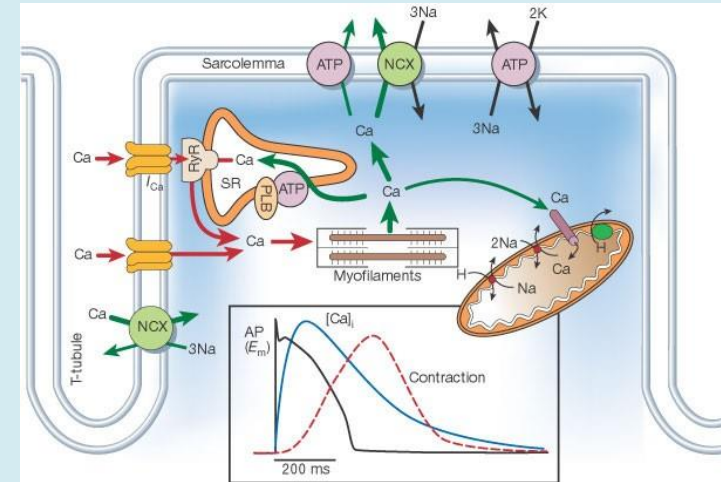
Трансмембранный потенциал

Action potential of cardiac muscles

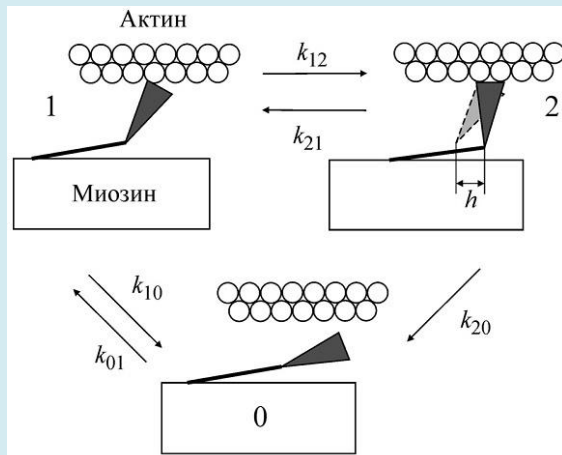
Grigoriy Ikonnikov and Eric Wong



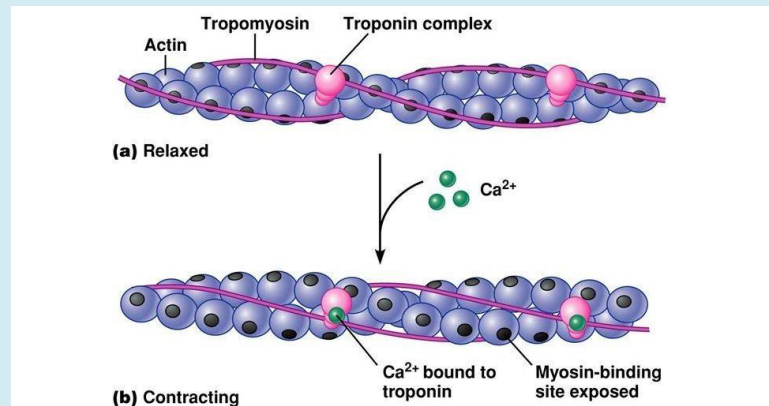
Электромеханическое сопряжение



Взаимодействие сократительных белков



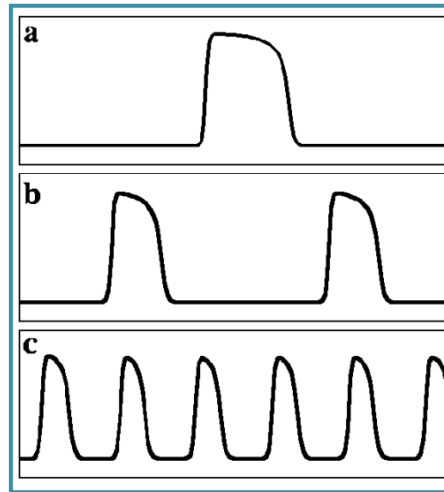
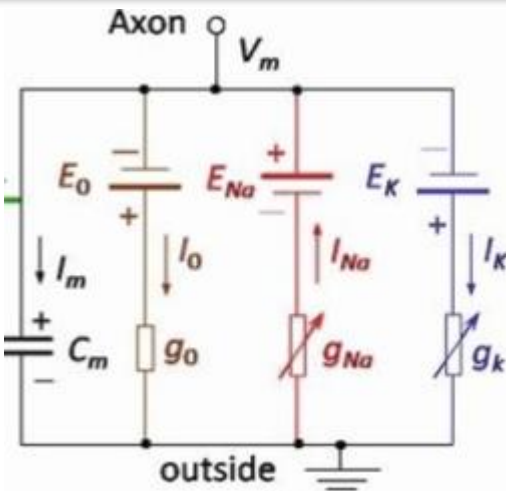
Регуляция сокращения ионами кальция



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

Клеточная модель электрического возбуждения

Детальные модели типа Ходжкина-Хаксли



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

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

$$\dots$$

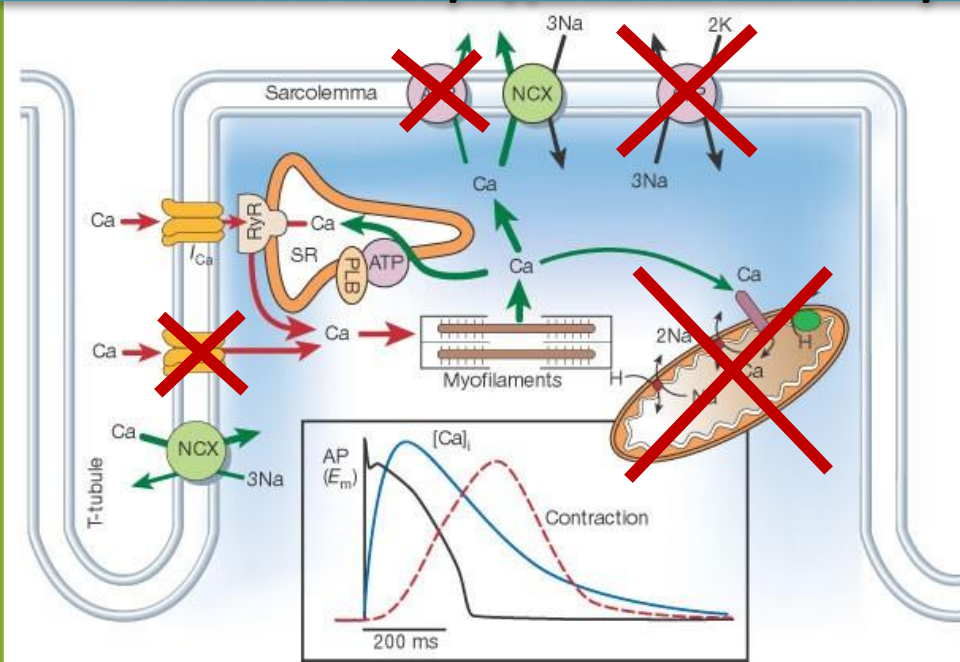
- Жёсткие системы ОДУ на концентрации и кинетику ворот;
- Решение формулами обратного дифференцирования;
- Можно настраивать кинетику отдельных токов.

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



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.

Bers, Nature, 2002

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

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

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

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

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

Клеточная модель активных механических напряжений

Активное напряжение:

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

Кинетика актин-миозинового взаимодействия:

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

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

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

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

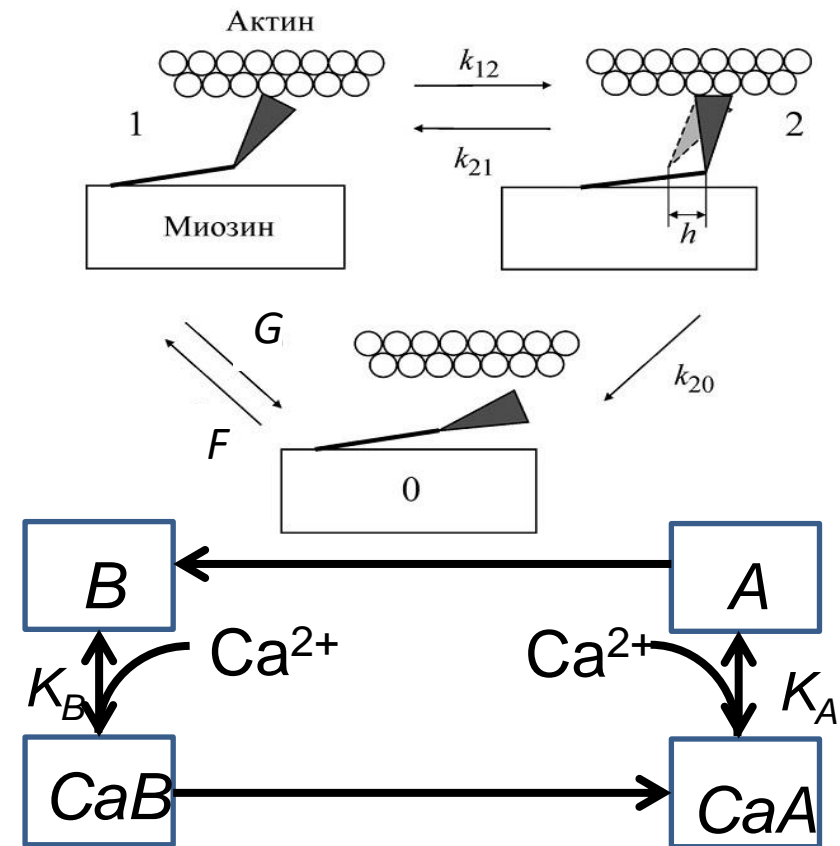
или

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

Регуляция сокращения:
кинетика связывания кальция с
регуляторными белками и баланс кальция:

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

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

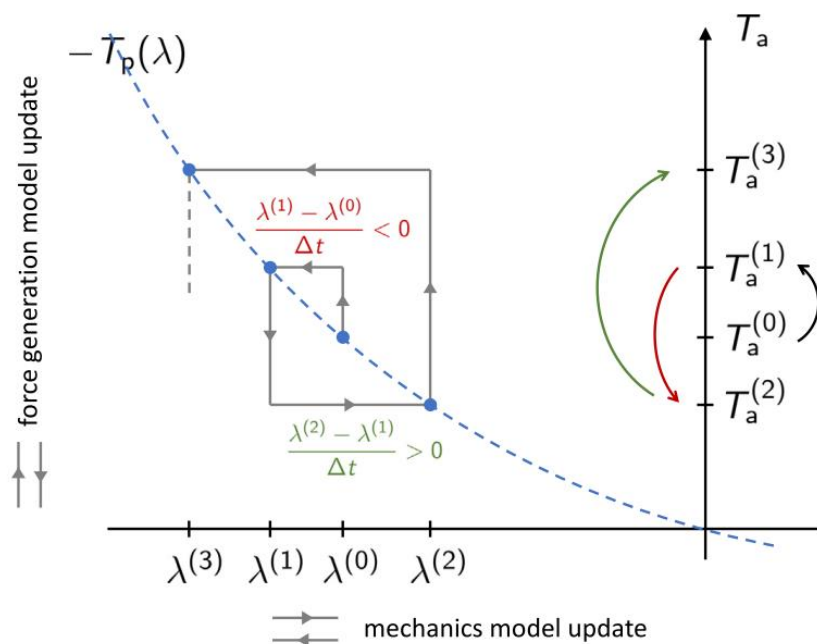


- Кинетика мостиков – быстрый процесс, который зависит от деформации;
- Нельзя однозначно подобрать единственно верный набор параметров.

Проблема разделения механики и клеточных моделей

F. 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.

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

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

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

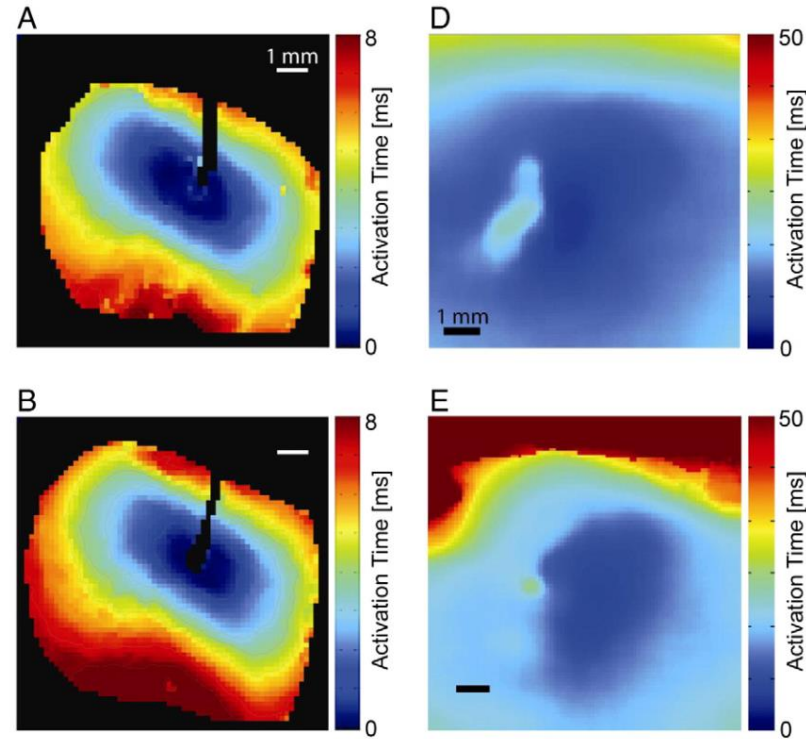
$$0 = \beta - k_{10} \delta$$

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

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

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 мембране 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 трансмембранного потенциала в клеточные модели.

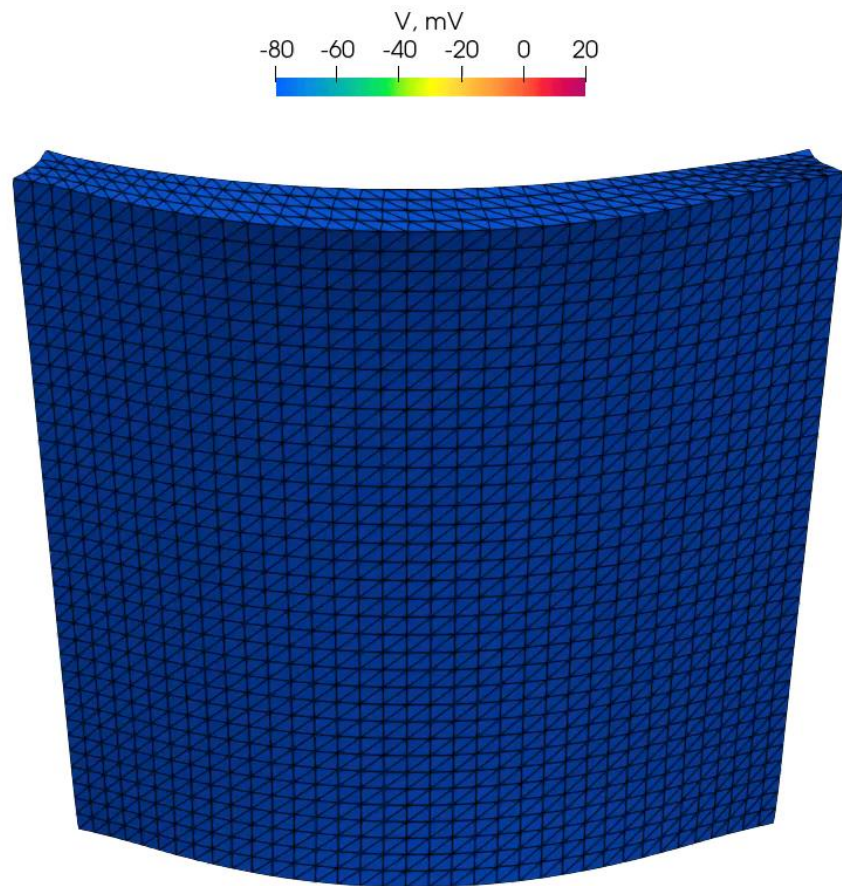
Из клеточной модели

- 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.

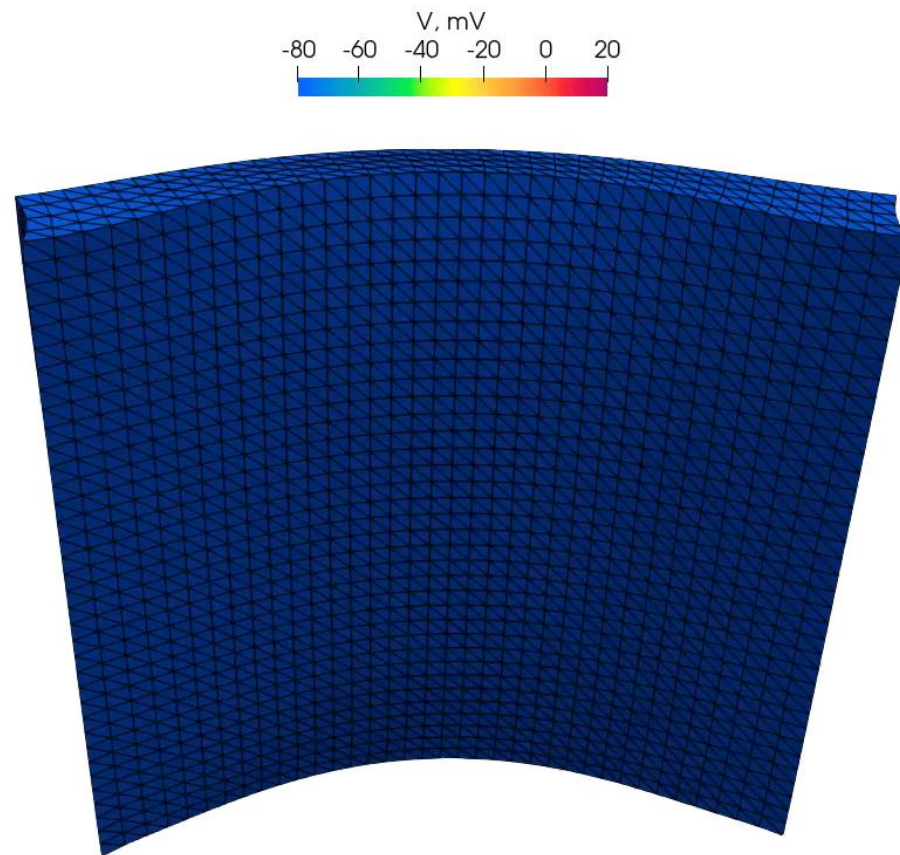
Из модели МСС

- 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

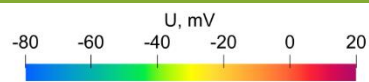


«Эпикард»

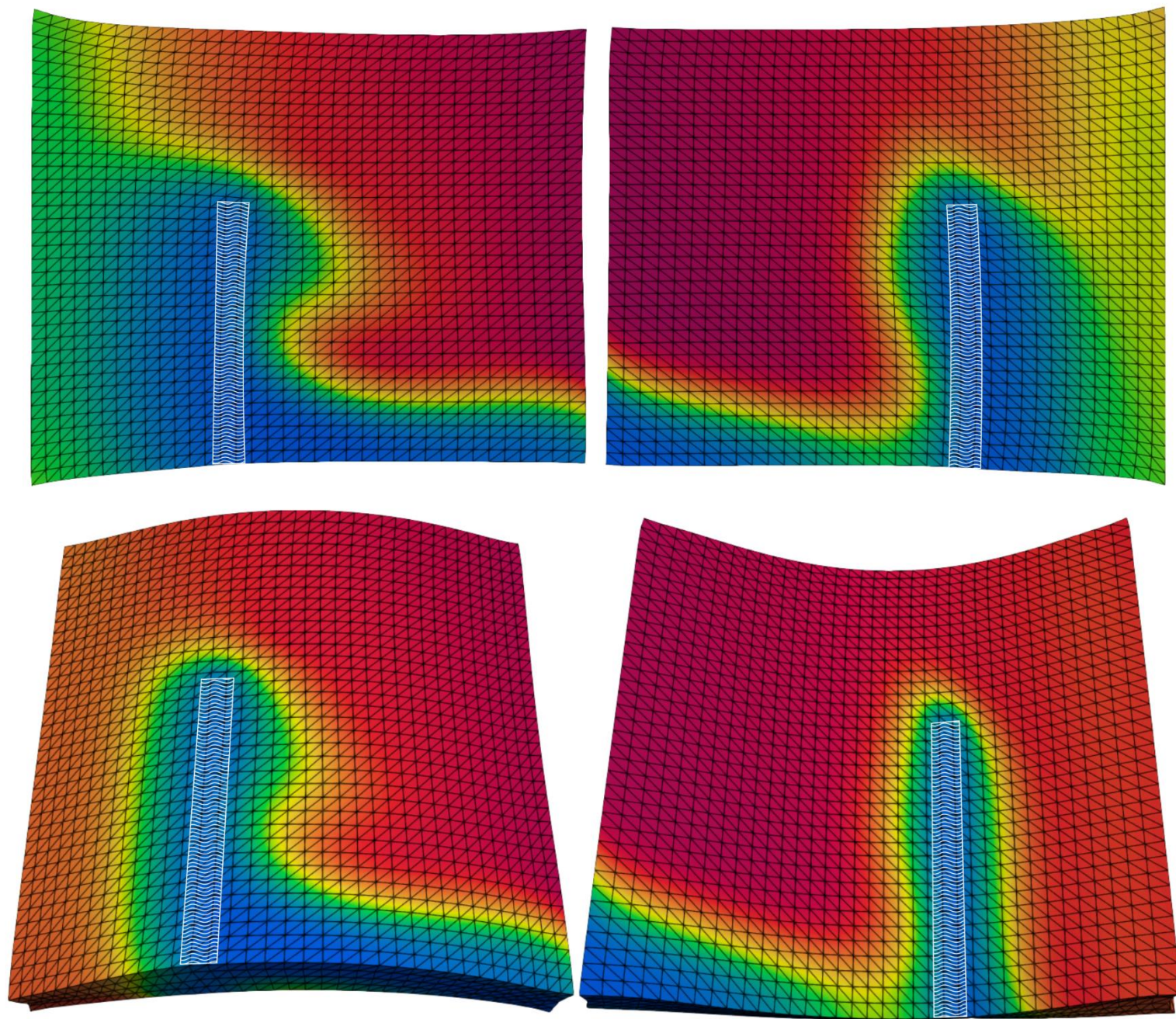


«Эндокард»

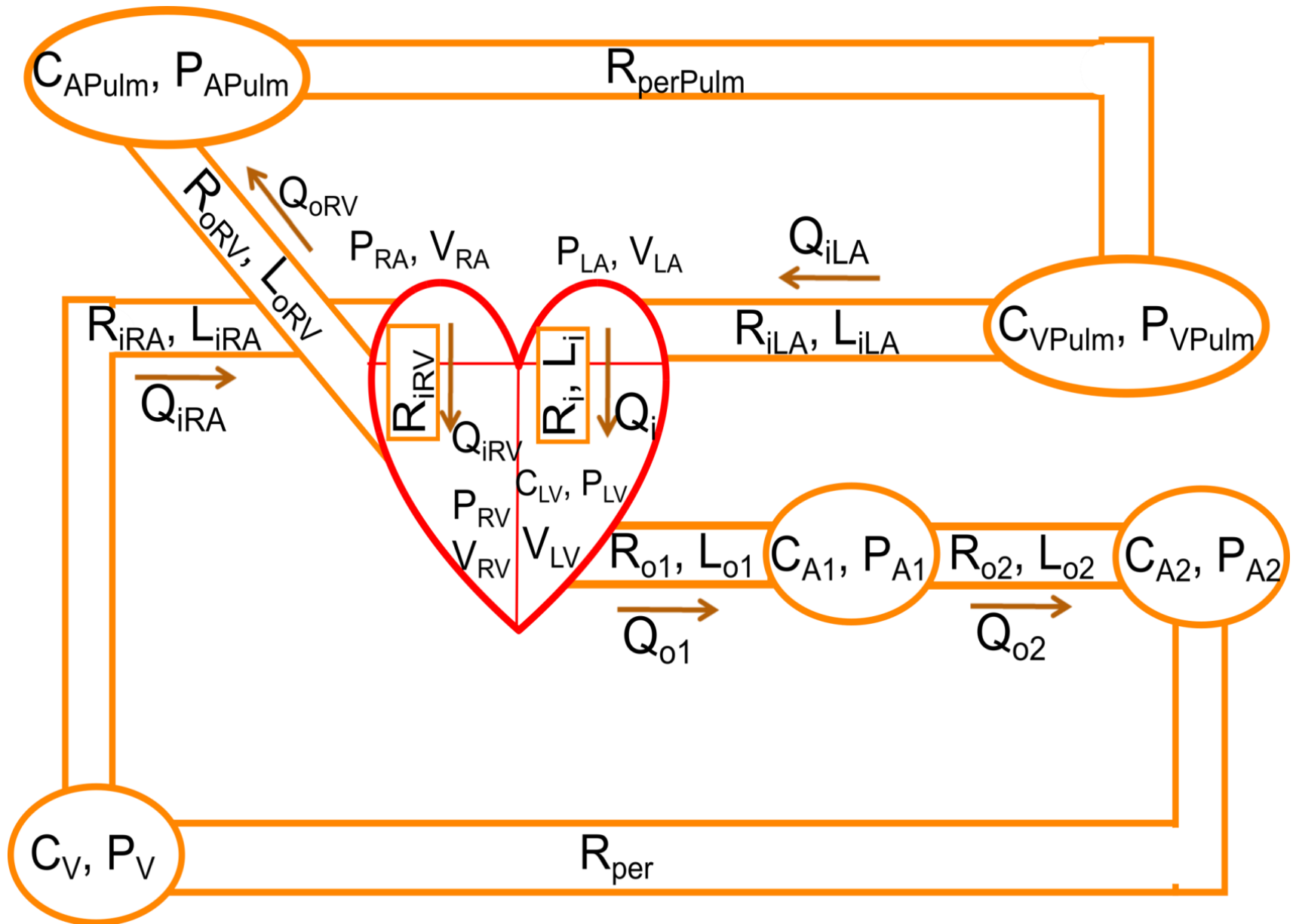
(a)



(b)



Модельный блок гемодинамики



Уравнения гемодинамики

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

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

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

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

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

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

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

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

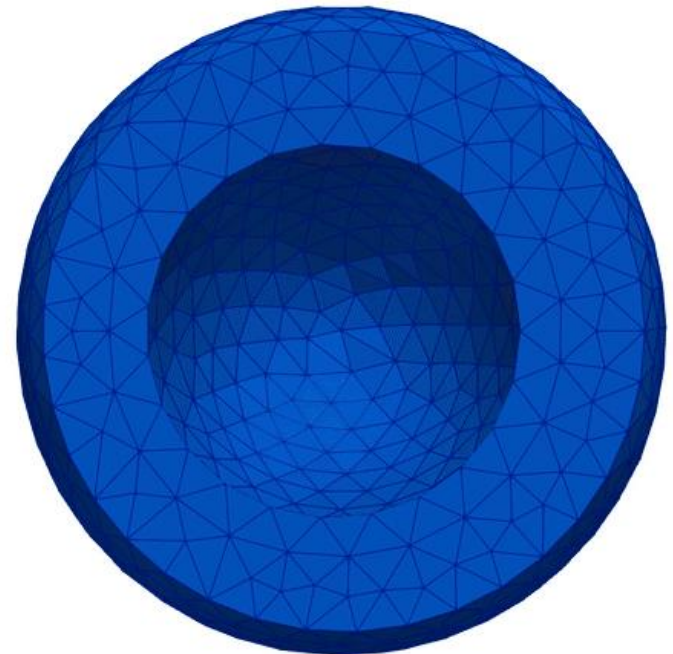
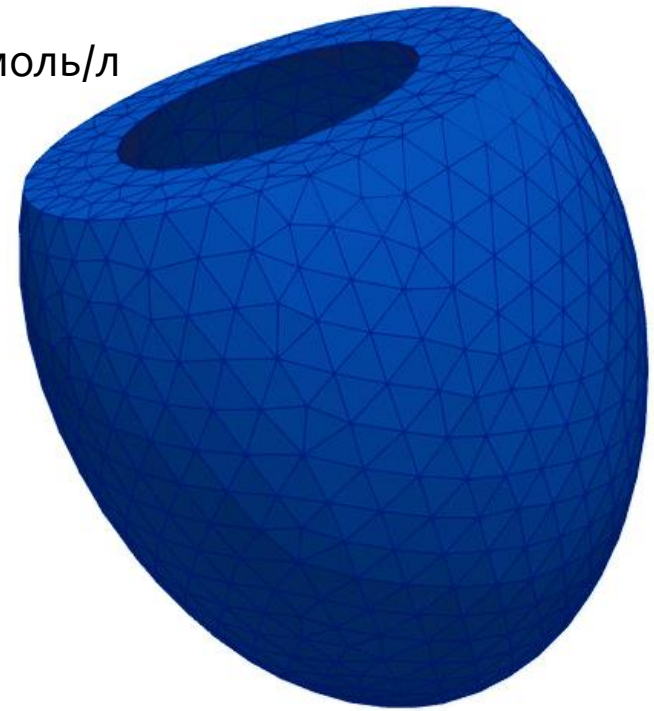
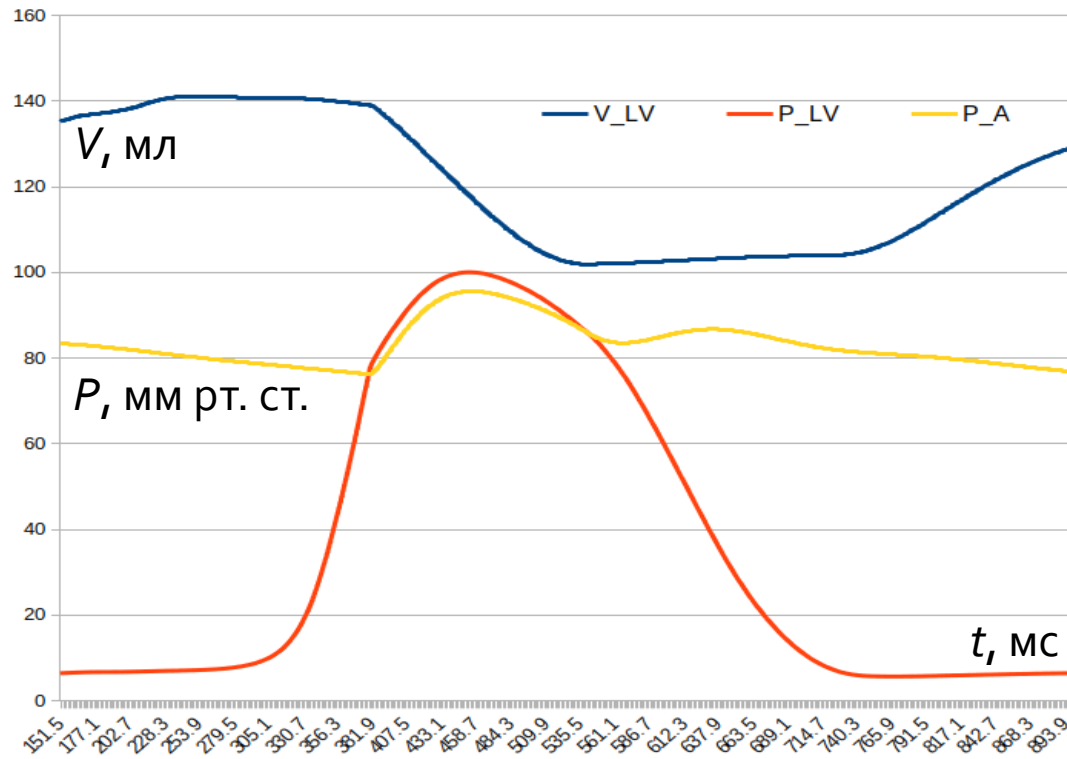
$$P0_{LAAct}(t) = e_a(t) \cdot f_{LA}(V_{LA}(t)),$$

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

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

Тестовый запуск сокращения ЛЖ простой формы

$[Ca^{2+}]$, 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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:

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

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

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

Выражение для ёмкости клеточной мембраны:

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

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

Выражение для ёмкости клеточной мембраны:

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

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

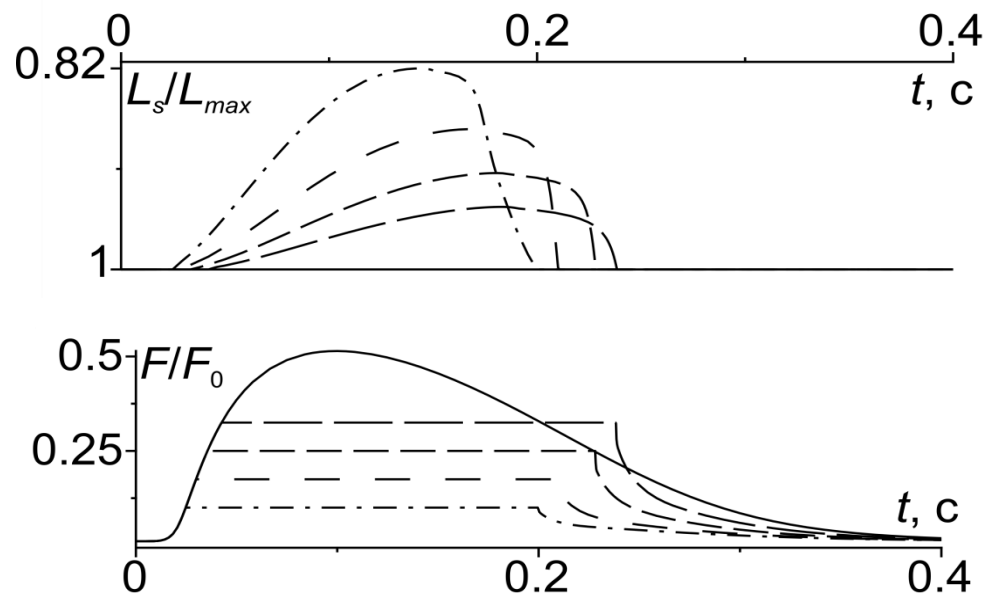
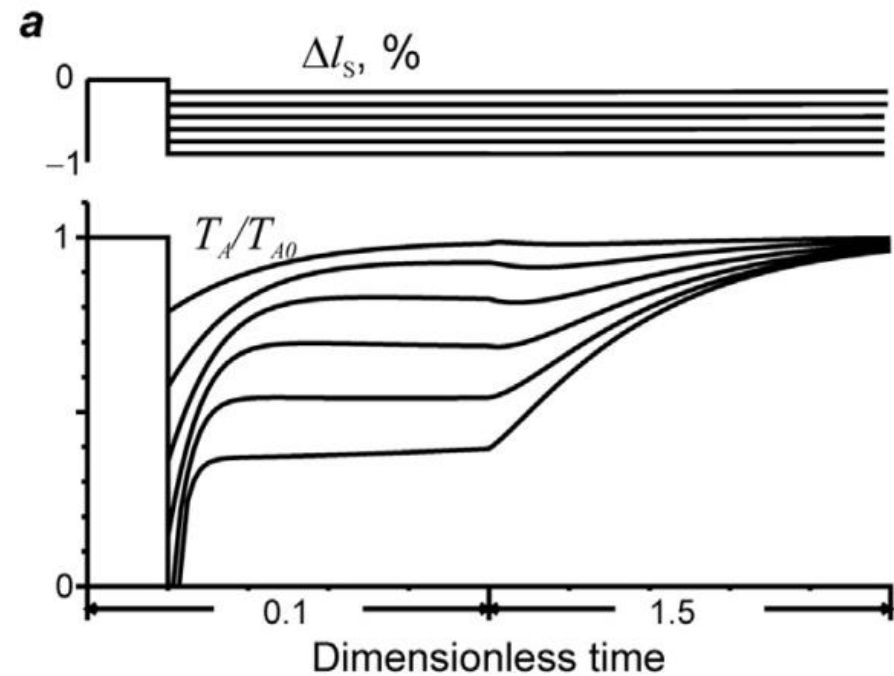
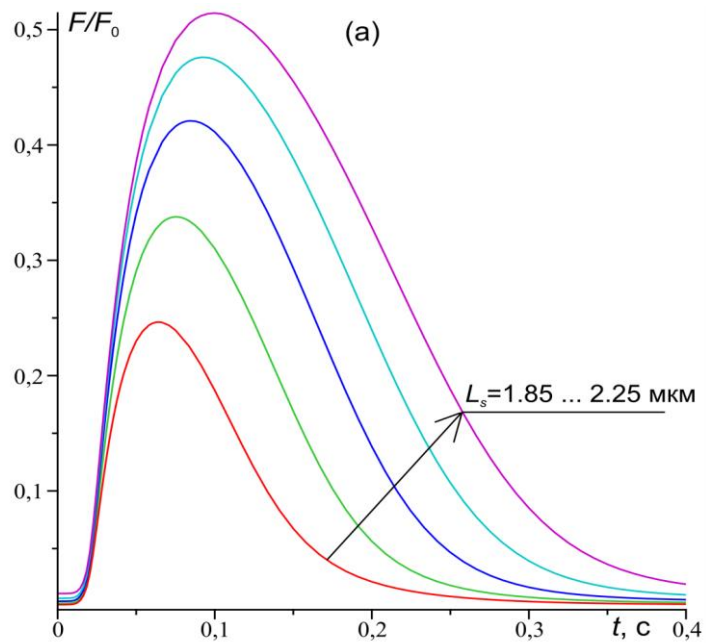
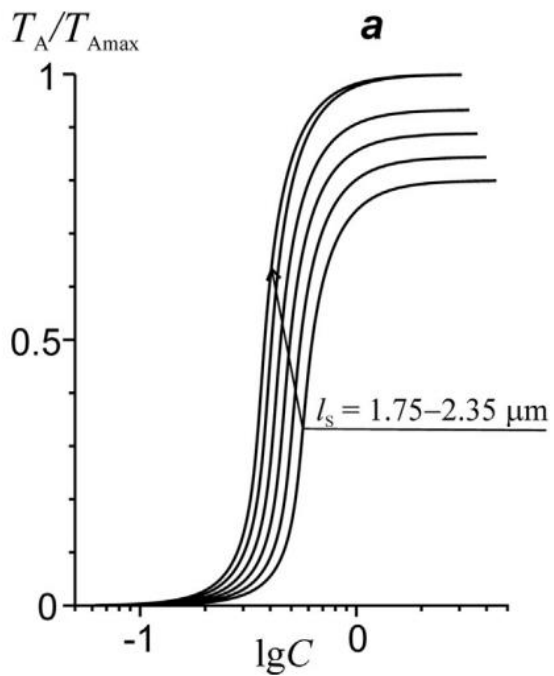
Уравнения гемодинамики

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

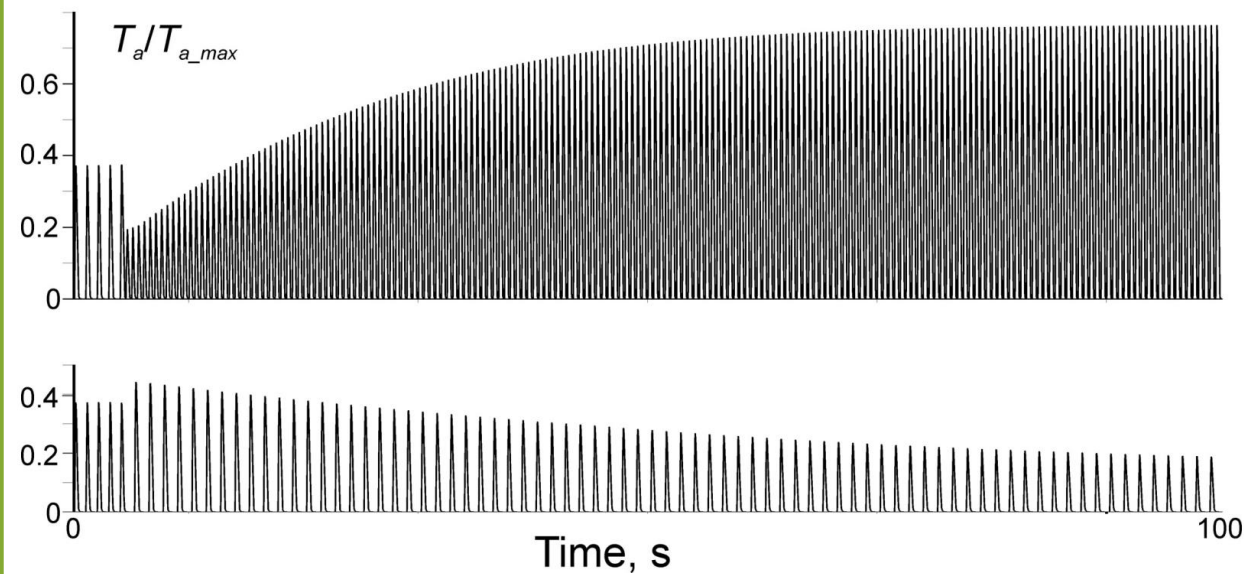
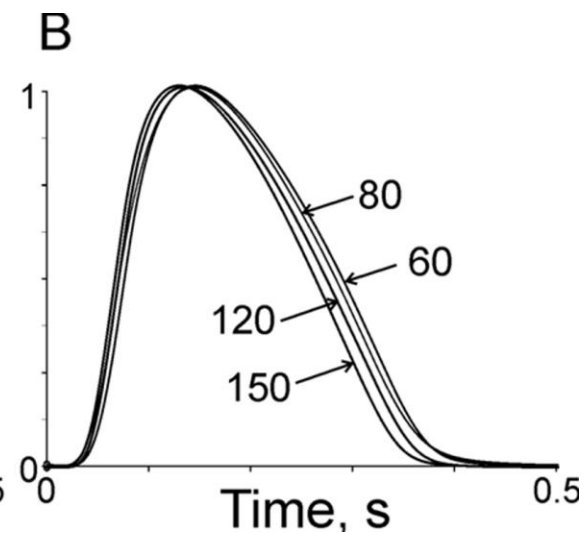
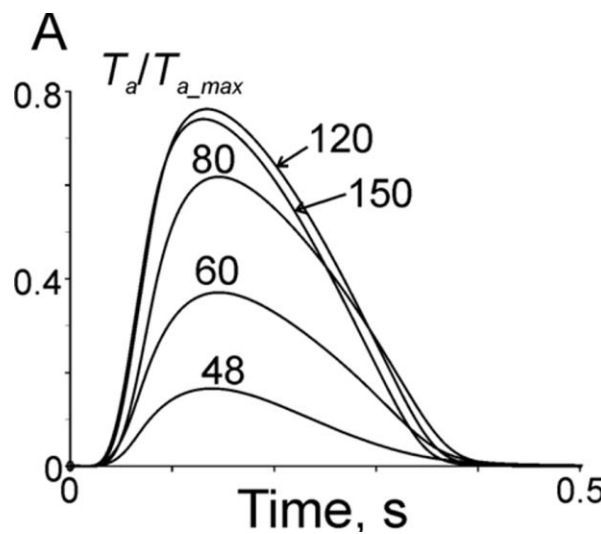
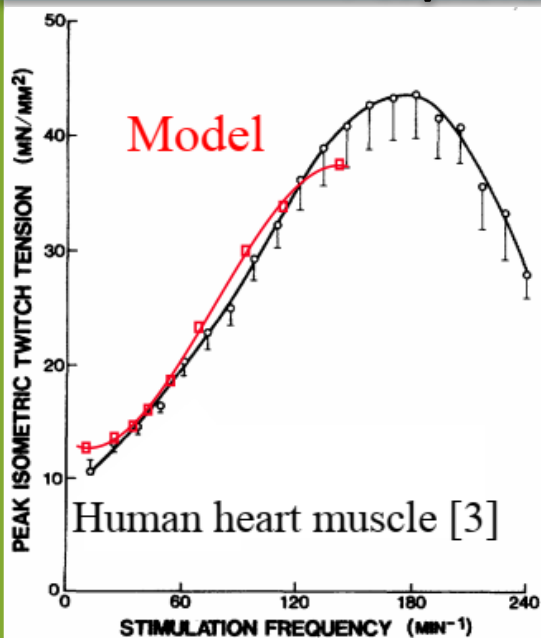
$$L \frac{dQ}{dt} + RQ = P_1 - P_2, \quad Q = \frac{P_1 - P_2}{R}$$

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

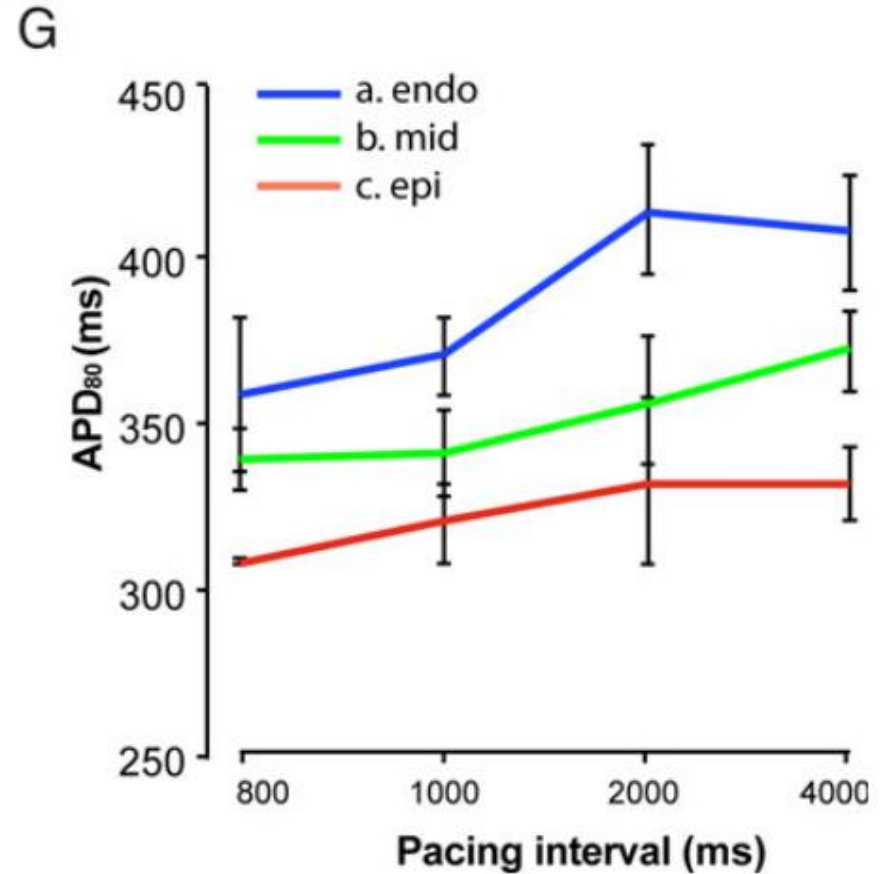
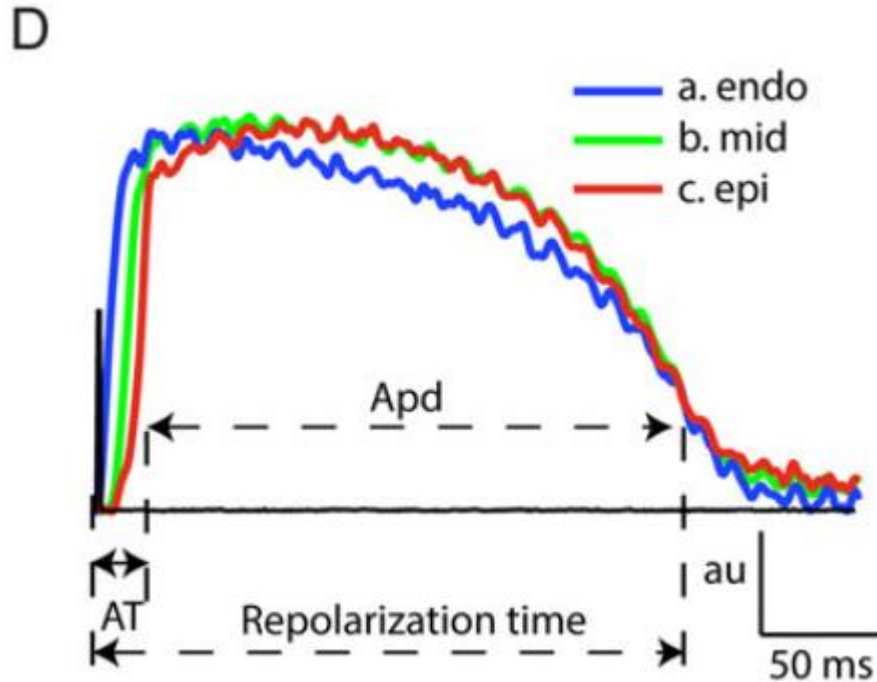
Настройка клеточной модели сокращения и регуляции



Результаты моделирования полной электромеханики



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

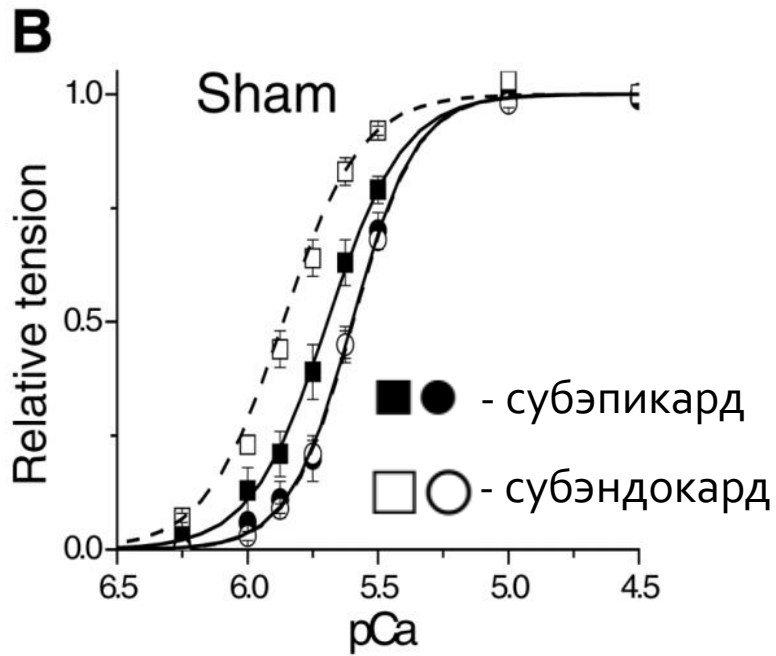


$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = \nabla(\mathbf{D} \cdot \nabla \mathbf{u}) - cu(u - \alpha)(u - 1) - vu + I_{stim} \\ \frac{\partial v}{\partial t} = (\gamma + \frac{\mu_1 v}{\mu_2 + u})(-v - cu(u - b - 1)) \end{cases}$$

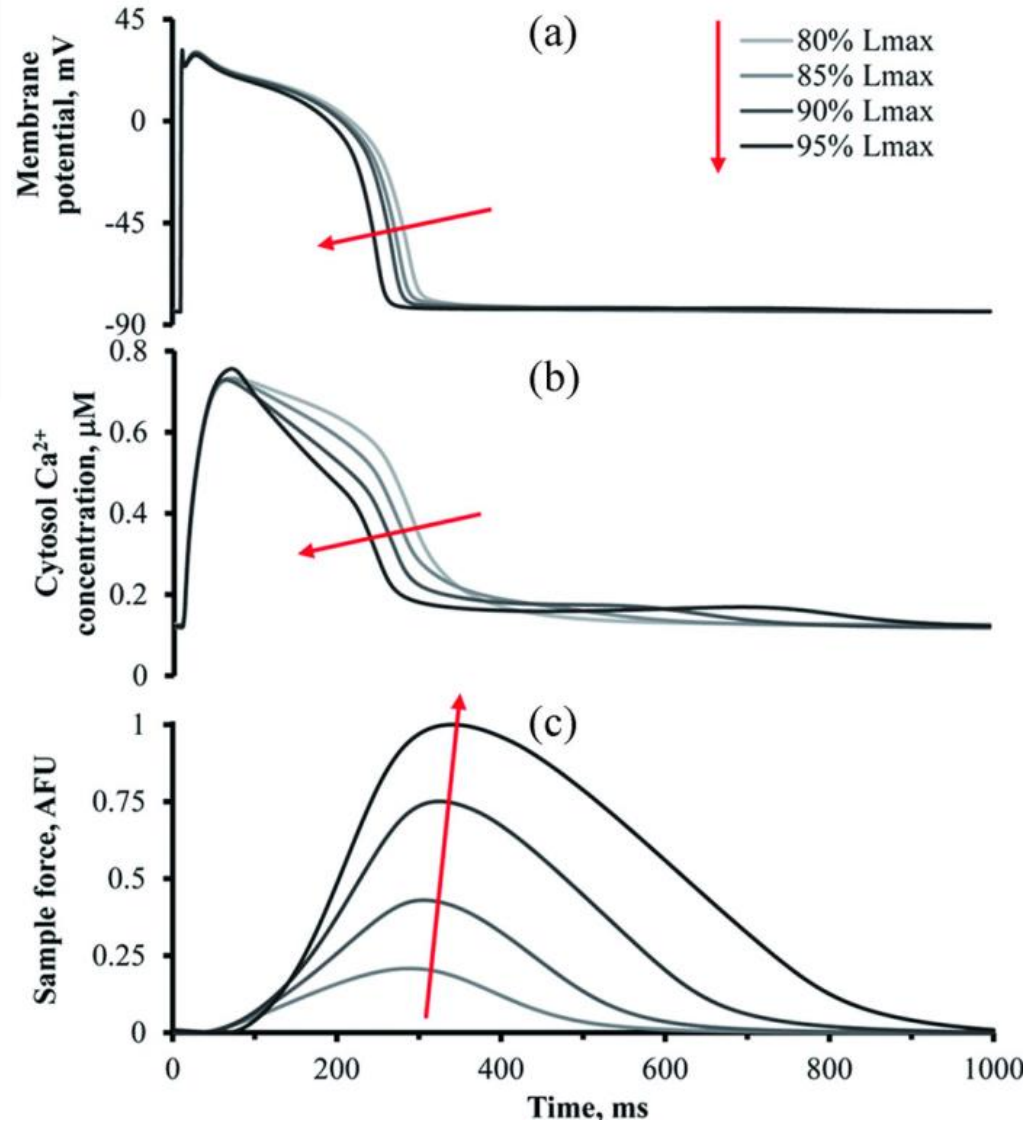
Boukens B.J., *Cardiovascular Research* (2015)

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

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



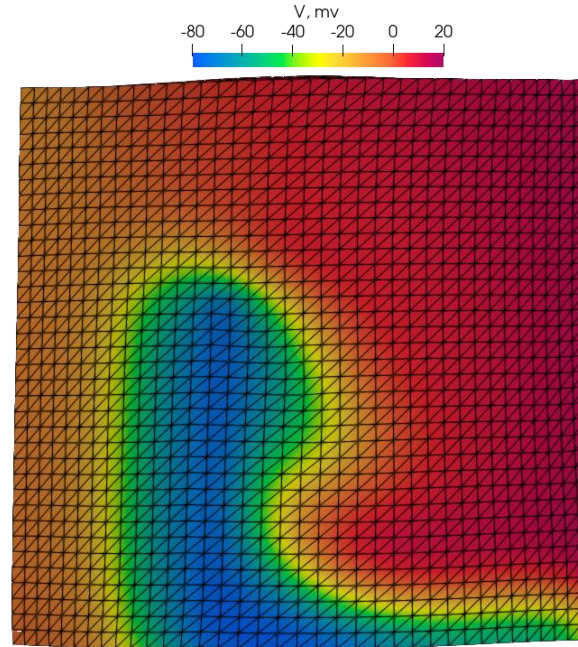
Cazorla O., *FASEB Journal* (2005)



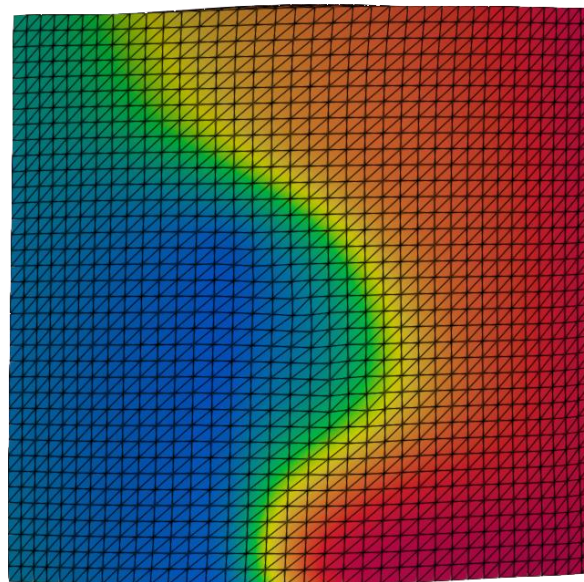
Balakina-Vikulova N.A., Katsnelson L.B.,
J Evol Biochem Phys (2022)

Обычный порог возбудимости

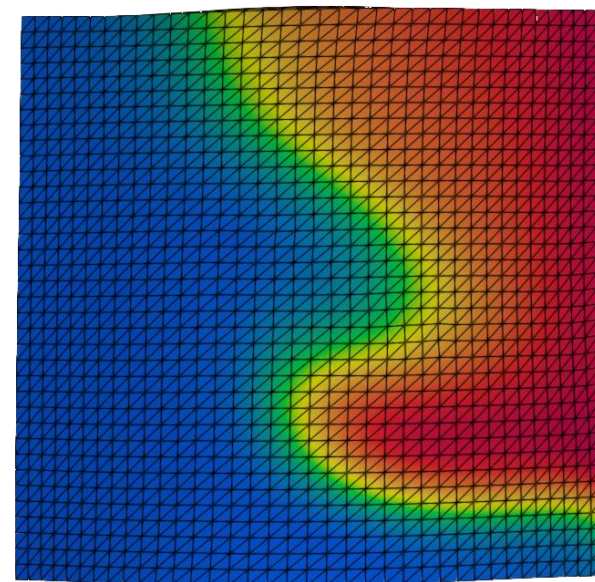
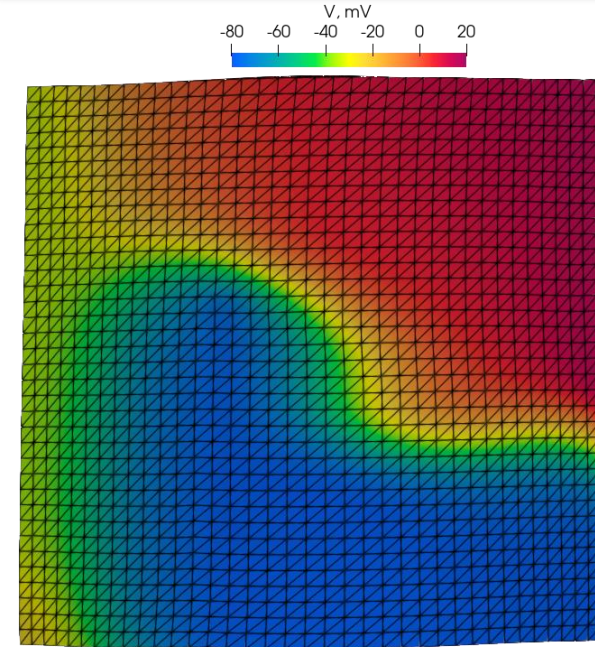
200 мс после стимуляции
левого края



250 мс после стимуляции
левого края



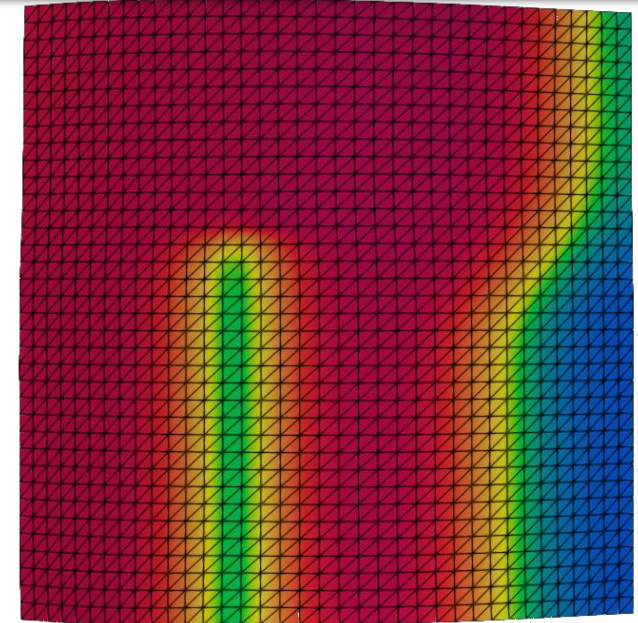
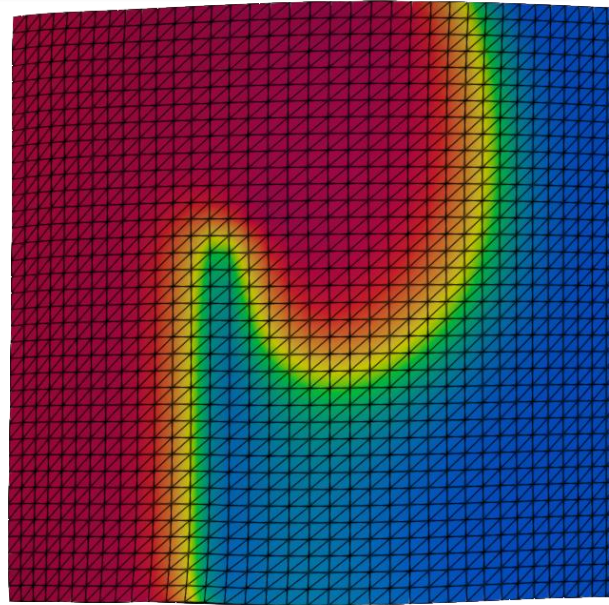
Повышенный в полтора раза порог возбудимости



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

