

Волны в сердце:

моделирование сердечного ритма

Р.Р.Алиев

Наша сердца бьются то чаще, то замирают, а случается, ритм становится нерегулярным... Что влияет на его формирование в норме и при патологии? Очевидно, что изучение этих процессов не столь важно для удовлетворения научного любопытства, сколь критично для понимания течения болезни, что, в свою очередь, необходимо для поиска средств лечения людей, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями*. Нельзя забывать, что именно они, по данным Всемирной организации здравоохранения, одни из главных причин смертности людей в развитых странах.

Ключевую роль в работе сердца играют электрические явления, которые подчиняются хорошо известным законам физики. А значит, можно рассматривать генерацию сердечного ритма как работу электрической машины и описывать с помощью математических моделей. Это особенно важно для кардиологии, ведь эксперименты с сердцем человека, да и лабораторных животных, трудоемки, дороги и не всегда оправданы с этической точки зрения.

* Подробнее см.: Камкин А.Г., Киселева И.С., Ярыгин В.Н. Фибрилляция, дефибрилляция... // Природа. 2002. №4. С.6–16; Розентраух Л.В. Экспериментальная электрофизиология сердца в создании новых препаратов // Природа. 2012. №8. С.10–16.



Рубин Ренатович Алиев, доктор физико-математических наук, ведущий научный сотрудник Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН, профессор кафедры вычислительной математики Московского физико-технического института. Область научных интересов — нелинейная динамика биологических систем, электрическая активность сердца и мозга.

От концептуальных моделей к детальным

Предпосылки для создания моделей генерации ритма сердца возникли одновременно с пониманием того, что синхронизируют сокращения его отделов (предсердий и желудочков) электрические импульсы — потенциалы действия. Распространяясь в сердце, они информируют клетки (кардиомиоциты) о необходимости сокращения. Сердечная ткань (миокард) отвечает на стимуляцию по принципу «все или ничего»: если раздражитель меньше пороговой силы, никакой электрической реакции не будет («ничего»), но надпороговый раздражитель, какой бы силы он ни был, всегда будет вызывать максимальный потенциал действия («все»). Эту идею, высказанную еще полтора века назад Г.Бюидичем, использовал известный американский математик, основоположник киберне-

тики, Н.Винер. В 1946 г. он вместе с мексиканским физиологом А.Розенблютом разработал первую компьютерную модель возбуждения миокарда и использовал ее как инструмент для исследования фибрилляции сердца [1]. Строго говоря, компьютерные реализации этой модели появились несколько позже, но именно 1946 г. стоит рассматривать как стартовую точку в компьютерном моделировании электрической активности сердца, годом проникновения кибернетики в биологию и медицину.

В модели Винера-Розенблюта в каждой клетке среды аксиоматически задавались состояния покоя, возбуждения и рефрактерности (от лат. refractarius — невосприимчивый). В любой момент времени клетка могла находиться в одном из трех состояний. Столь гениально ясные, но все же упрощенные представления о функциониру-

вании кардиомиоцитов, разумеется, не позволили полностью решить проблему фибрилляции. Но они сыграли решающую роль в формировании математического языка для описания распространяющихся волн возбуждения в миокарде и заложили основы для более детальных моделей.

Простота в понимании и применении, низкая требовательность к вычислительным ресурсам — отличительные черты не только модели Винера-Розенблута, но и всех других так называемых *концептуальных моделей*. Их привлекательность и широкое распространение в 50—80-х годах прошлого столетия обусловлены тем, что подобные модели описывают суть, концепцию явления, и потому применимы и для конкретного объекта, для которого создавались, и для широкого класса схожих явлений.

Столь универсальные и одновременно простые модели привлекли внимание физиков, успешно развивавших в конце прошлого века концепцию автоволн. Например, различные модификации концептуальной модели Р.ФитцХью и Дж.Нагумо [2, 3], состоящей всего из двух дифференциальных уравнений, до сих пор используются при моделировании различных физико-химических процессов: волн в реакции Белоусова-Жаботинского, распространения нервного импульса, потенциала действия в миокарде и т.д. Интересно, что общность процессов в химической реакции Белоусова-Жаботинского и электрических процессов в сердце позволила усовершенствовать модель ФитцХью-Нагумо для лучшего описания сердечных импульсов [4, 5]. Однако к настоящему времени разработаны модели другого типа, которые позволяют более детально описывать электрическую активность сердца [6].

Современная кардиология предъявляет высокие требования к качеству моделирования:

часто необходимо сопоставлять рассчитанные на компьютере величины с данными лабораторных экспериментов и клинических испытаний. Для этих целей в последние годы используют *детальные модели*, которые в англоязычной литературе часто называют «*ionic models*», поскольку в них учтены ионные токи через мембрану и внутриклеточный ионный гомеостаз*. Принципы построения таких моделей заложили британские ученые А.Ходжкин и Э.Хаксли, удостоенные в 1963 г. Нобелевской премии за исследование ионных механизмов распространения нервного импульса [7].

Понятно, что сейчас, более полувека спустя, знания о распространении возбуждения в сердечной ткани и проводимости мембранных каналов значительно расширились. Для изучения потенциала действия в кардиомиоцитах была необходима модель, которая включала бы описание не трех мембранных токов (натриевого, калиевого и тока утечки), как в модели Ходжкина-Хаксли, а около двух десятков [6, 8]. Кроме того, должны быть учтены динамика ионов в цитоплазме кардиомиоцитов (саркоплазме) и элементы внутриклеточной сигнализации. Естественно, плата за качественно иные результаты и высокую точность немалая: для сложных моделей, содержащих до сотни дифференциальных и алгебраических уравнений, требуются значительные вычислительные ресурсы. На современных персональных компьютерах возможен расчет детальной модели лишь одиночного кардиомиоцита; для расчета пусть даже небольшого (в несколько кубических миллиметров) участка миокарда, как правило, требуется суперкомпьютер.

Ясно, что адекватное моделирование кардиомиоцитов составляет лишь часть общей зада-

* Подробнее см.: Камкин А.Г., Киселева И.С., Ярыгин В.Н. Новый тип ионных каналов // Природа. 2002. №3. С.13—19

чи — разработки детальной и реалистичной модели работы миокарда. В ней необходимо учитывать еще и передачу электрического возбуждения между клетками сердца через особые каналы — щелевые контакты, а также простую топологию, неоднородности и анизотропию миокарда [6]. Схему современной компьютерной модели сердца можно представить в виде трех блоков: 1 — генерация потенциала действия кардиомиоцитами, 2 — связь между ними (или между их блоками при менее детальном моделировании), 3 — подходящая геометрия модельной среды (рис.1).

Реалистичная модель

За последние годы для изучения распространения потенциала действия в рабочем миокарде желудочков и предсердий было создано большое количество моделей, при этом процессы генерации ритма, происходящие в синоатриальном узле, оставались вне фокуса внимания. Расположен он в правом предсердии у места впадения верхней полой вены. Известно, что зародившийся там электрический импульс распространяется по предсердиям, заставляя их синхронно сокращаться. Далее возбуждение доходит до атриовентрикулярного узла, через пучок Гиса достигает его конечных разветвлений (волокон Пуркинье) и вызывает сокращение желудочков. В результате кровь изгоняется из сердца в органы и ткани организма (рис.2).

Импульсы возбуждения рождаются спонтанно в относительно небольшой зоне синоатриального узла — клетках первичного водителя ритма, или пейсмекера (от англ. *pacemaker* — задающий ритм). Неоднородность структуры синоатриального узла (наличие различных типов клеток — истинных и латентных водителей ритма, а также пейсмекеров промежуточного типа, которые

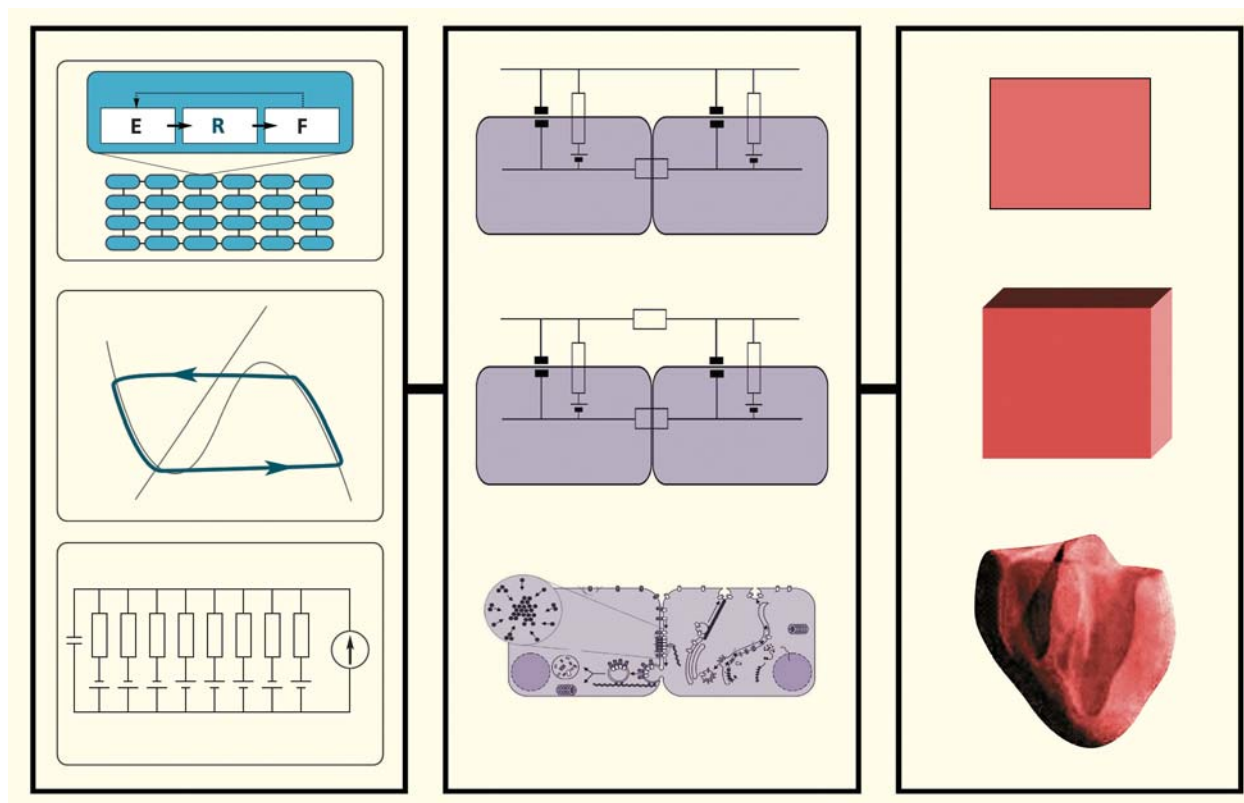


Рис.1. Три составные части модели электрической активности миокарда. Слева: модели генерации потенциала действия кардиомиоцитом (сверху вниз — аксиоматическая, ФитцХью—Нагумо, ионная). В центре: модели электрического контакта между клетками (кабельное уравнение, двухкомпонентная схема, реалистичная динамика щелевых контактов). Справа: геометрия модельной среды (двухмерная, трехмерная, реалистичная геометрия сердца).

обладают различными собственными периодами колебаний) существенно осложняет понимание процессов формирования ритма в синоатриальном узле. Для изучения этого явления необходим был инструмент, позволяющий непрерывно регистрировать все трансмембранные ионные токи и электрическую активность в различных точках синоатриального узла, в том числе и тех, которые расположены в толще миокарда. Такая детальная модель была создана в Институте теоретической и экспериментальной биофизики РАН [9, 10]. В ней учтены как динамика основных мембранных токов в клетках водителей ритма синоатриального узла, так и внутриклеточные процессы — динамика ионов кальция (важного внутриклеточного мессенджера) и баланс основных ионов

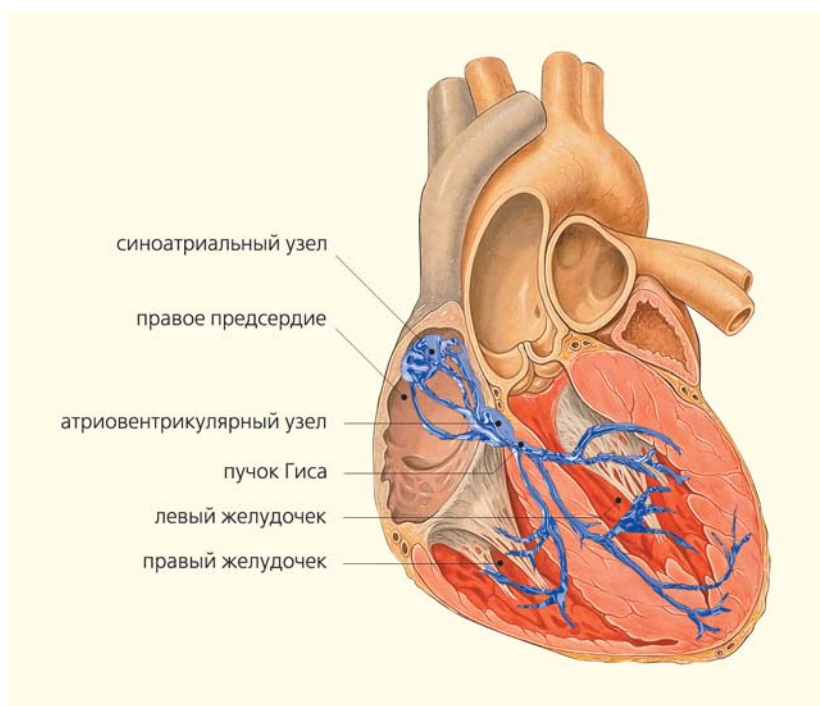


Рис.2. Проводящая система сердца. Пояснения см. в тексте.

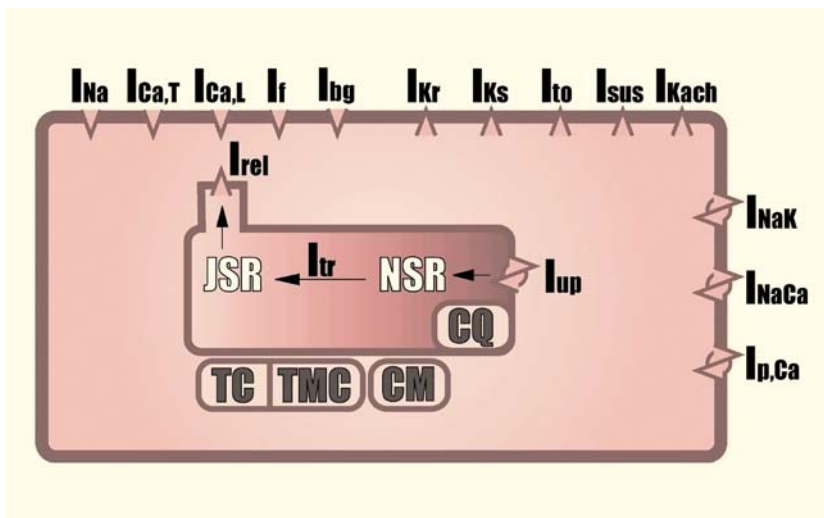


Рис.3. Схема мембранных и внутриклеточных токов детальной модели клеток синоатриального узла. I_{Na} — натриевый ток, $I_{Ca,T}$, $I_{Ca,L}$ — кальциевые токи Т- и L-типа, I_f — активируемый при гиперполяризации ток, I_{bg} — фоновый ток, I_{Kr} , I_{Ks} — быстрый и медленный калиевые токи задержанного выпрямления, I_{to} , I_{sus} — компоненты чувствительного к 4-AP тока, I_{Kach} — активируемый ацетилхолином калиевый ток, I_{NaK} — Na-K насос, I_{NaCa} — Na-Ca обменник, I_{CaP} — Ca насос; I_{rel} — рианодинный кальциевый ток, I_{up} — SERCA насос, I_{tr} — кальциевый ток внутри CP; NSR и JSR — сетевой CP и терминальные цистерны CP; TC, TMC, CM, CQ — тропонин, тропонин-Mg сайты, кальмодулин, кальсеквестрин. Расшифровка всех сокращений токов, приведенных на схеме, пожалуй, доступна лишь специалистам по клеточной электрофизиологии. Достаточно простого чтения списка этих токов, чтобы представить, сколь сложные механизмы учтены в современных детальных моделях кардиомиоцитов.

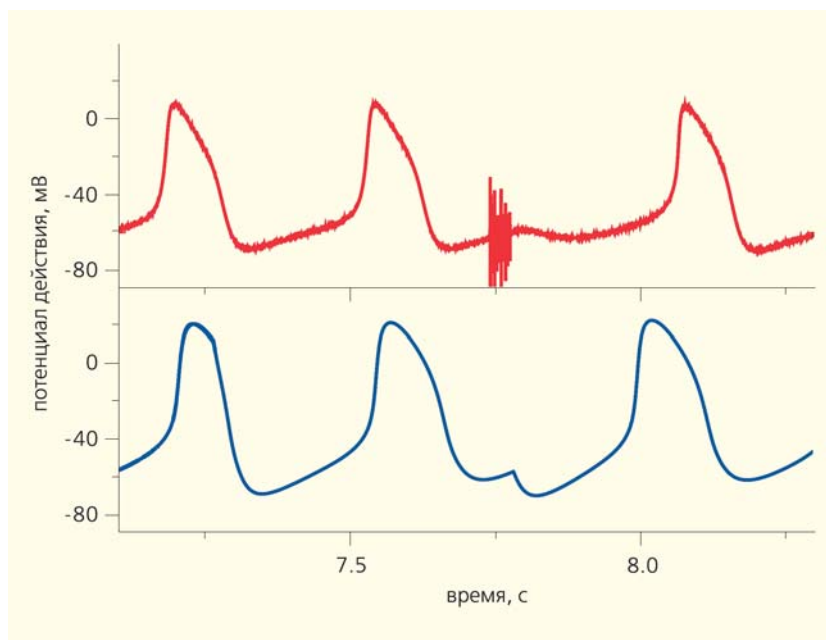


Рис.4. Экспериментальная запись (вверху) и результат моделирования (внизу) вагусного торможения в клетке-водителе ритма синоатриального узла кролика. Видно, что при стимуляции блуждающего нерва значения измеренного и полученного в расчетах потенциала действия достоверно близки.

(внутриклеточный ионный гомеостаз).

С помощью этой модели были исследованы различные процессы в клетках синоатриального узла, в частности, действие на них ацетилхолина — нейромедиатора, регулирующего частоту сердечных сокращений. Известно, что он выделяется из парасимпатических нервных окончаний при раздражении блуждающего нерва (вагуса), достигает мембраны кардиомиоцитов и активирует холинорецепторы.

Величины и зависимости токов от потенциала, времени и действия ацетилхолина были измерены экспериментально при регистрации электрической активности клеток синоатриального узла у млекопитающих (кролика). Эти зависимости оказались довольно сложными, нелинейными. Потенциал действия формируется в результате синергичной работы всего набора мембранных токов (рис. 3).

Преимущество моделирования состоит в том, что исследователю нет необходимости помнить все детали работы отдельных каналов. К примеру, автолюбителю необязательно знать число винтиков в карбюраторе. Однако ему полезно было бы разбираться в устройстве автомобиля. Так и исследователю достаточно знать, что основную роль в формировании потенциала действия клеток центральной части этого узла играет кальциевый ток большой проводимости ($I_{Ca,L}$), периферических клеток — натриевый ток (I_{Na}). Стимуляция вагуса или введение ацетилхолина активирует холинорецепторы, которые через регуляторные G-белки влияют на активируемый ацетилхолином калиевый ток (I_{Kach}), кальциевые токи ($I_{Ca,L}$ и $I_{Ca,T}$) и активируемый при гиперполяризации ток I_f .

Не вдаваясь в подробности опытов с пейсмекерными клетками кролика, отметим лишь, что исследователи предположили, что угнетение амплитуды потенциалов действия связано с подавлением $I_{Ca,L}$. И это под-

твердилось данными, полученными при использовании нашей математической модели, оправдавшей свое название — она действительно оказалась детальной и реалистичной, так как способна воспроизводить потенциал действия с точностью, сравнимой с экспериментальной (рис.4) [9—11]. Замечу, что сопоставление модельных результатов с экспериментальными считается важным аспектом всякого математического моделирования.

Безусловно, моделирование единичных клеток-водителей ритма синоатриального узла — весьма актуальная задача. Это полезно, например, при тестировании электрических ответов клетки на различные химические соединения, т.е. при создании новых лекарственных препаратов. Однако для исследования процессов генерации ритма в сердце важно учитывать кроме всего прочего взаимодействие клеток в синоатриальном узле.

От клетки к ткани

Электрическое взаимодействие кардиомиоцитов в миокарде осуществляется через щелевые контакты — особые ионные каналы, связывающие соседние клетки. К настоящему моменту не существует экспериментальной методики, позволяющей регулировать проводимость щелевых контактов в желаемых пределах. Такое исследование стало возможно именно благодаря детальному компьютерному моделированию. Варьируя проводимость щелевых контактов, нам удалось установить, что синхронизация колебаний клеток происходит не при всякой проводимости, а только если она выше пороговой. Более того, выяснилось, что когда синхронизация наступает, клетки начинают колебаться в едином ритме, но с небольшим сдвигом по фазе (рис.5). Эти результаты получены для пары соседних клеток синоатриального узла, но ведь он

содержит несколько десятков тысяч клеток. Будут ли все они колебаться синхронно? Вопрос на самом деле не праздный, фундаментальный: работает ли синоатриальный узел как единое целое при генерации ритма? Существуют экспериментальные доказательства того, что в нем образуются кластеры клеток, ведущие центры, в которых зарождаются колебания, конкурируя между собой. Однако ограниченность экспериментальных методик позволяет преодолеть именно детальное компьютерное моделирование. С его помощью можно не только подтвердить наблюдения, но и установить, каким образом зарождаются ведущие центры в синоатриальном узле и как они взаимодействуют между собой, формируя единый ритм сердца.

То, что колебания зарождаются в ведущем центре, а сам центр может смещаться, «мигрировать» в пределах синоатриального узла, заподозрили еще век назад, после опытов, выполненных В.Миком и Дж.Эйстером.

Однако из-за сложности экспериментальных работ провести надежные прямые измерения «миграции» удалось лишь в последние годы, при этом вопрос о механизме и динамике явления остался открытым. Решить его помогло тоже компьютерное моделирование. Мы подробно исследовали картину формирования ведущего центра и его смещение под действием ацетилхолина (рис.6). Оказалось, что важнейшую роль в формировании и смещении ведущего центра играют процессы установления внутриклеточного гомеостаза ионов натрия и калия, которые медленно, но ощутимо влияют на электрические свойства клеток и период их колебаний. Компьютерное моделирование позволило сделать еще один вывод: термин «миграция» не слишком удачен для описания явления, поскольку смещения ведущего центра происходят не плавно из центра на периферию синоатриального узла (так обычно описывали процесс в литературе), а скачками, т.е. ве-

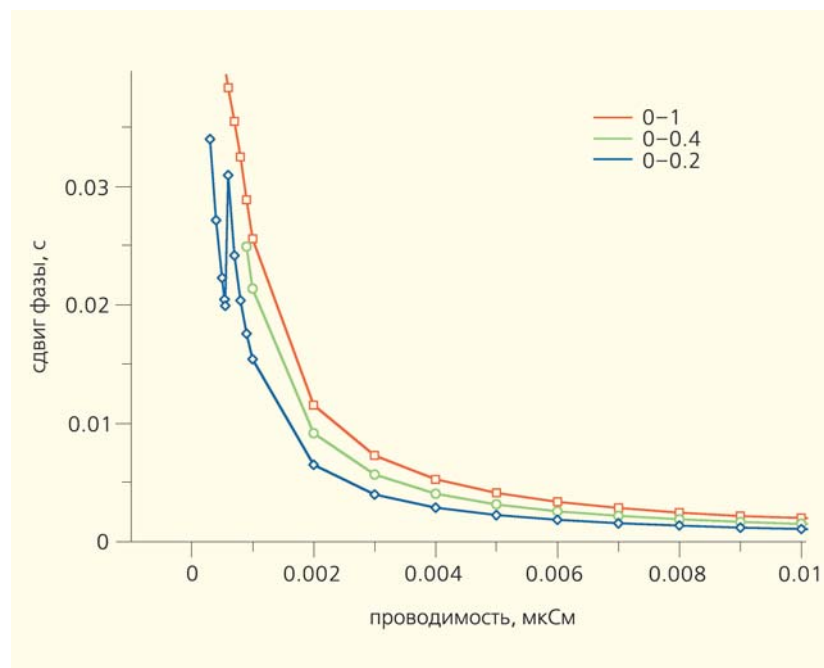


Рис.5. Сдвиг фазы колебаний для пар взаимодействующих клеток-водителей ритма в зависимости от проводимости щелевых контактов. Видно, что сдвиг фазы растет при уменьшении проводимости; при малых ее значениях наблюдаются асинхронные колебания.

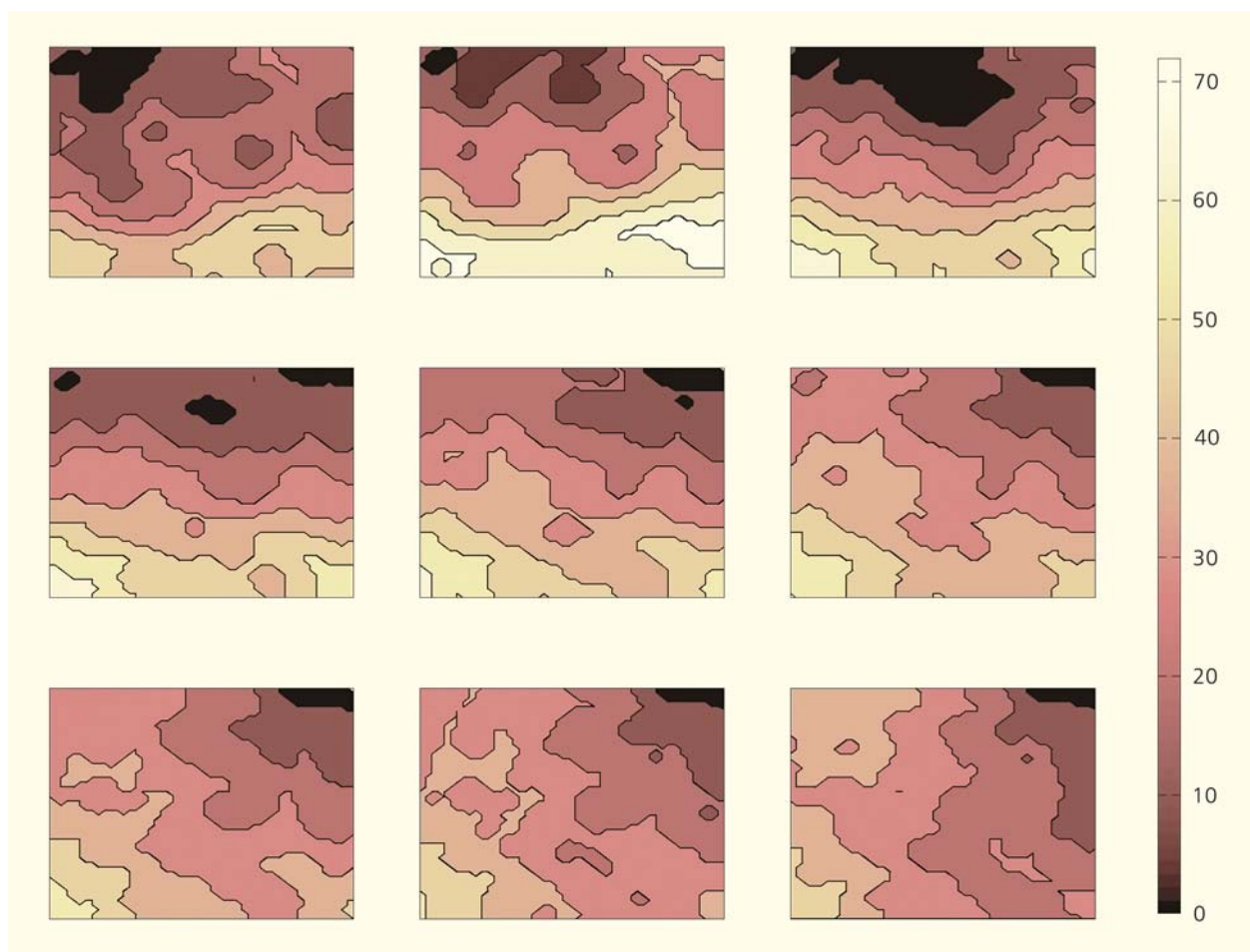


Рис.6. Хронотопографические карты миграции ведущего центра (черные области) при аппликации ацетилхолина. На рисунках заметно смещение ведущего центра из верхнего левого угла в верхний правый угол. Вертикальная шкала справа — время распространения в миллисекундах.

дущий центр исчезал в одном месте и появлялся в другом.

Исследования этого интересного явления продолжают, чтобы ответить на важный вопрос: зачем в такой небольшой структуре, как синоатриальный узел, реализован столь сложный механизм формирования ритма сердца?

Циркуляция возбуждения

Еще одно направление исследования нарушений формирования ритма — периодическое движение волны возбуждения по повторяющимся или меняющимся со временем траекториям (или путям) в пределах синоатриального узла. Известно, что

в рабочем миокарде, желудочках и предсердиях микроциркуляция возбуждения (re-entry) — предвестник и провокатор опасных аритмий, фибрилляций. Хотя это необычное явление обсуждается и исследуется уже несколько десятков лет, попытки обнаружить сам феномен в пределах синоатриального узла до недавнего времени оканчивались неудачей. Объясняли это соображениями из области геометрии. Известно, что типичный период вращения re-entry 0.2 с, скорость распространения возбуждения в миокарде порядка 50 см/с, таким образом, длина волны re-entry — 10 см. Микроциркуляция способна существовать в области, по размеру по крайней мере превосходящей

центр (ядро) re-entry в 0.1—0.2 длины волны, т.е. несколько сантиметров. Эти оценки проясняют трудности при попытках обнаружить микроциркуляцию в пределах синоатриального узла, линейный размер которого несколько миллиметров.

О существовании микроциркуляции в синоатриальном узле спорят с 50-х годов прошлого века, после публикации данных Хэттера и Траутвэйна. Большая заслуга в исследовании re-entry у холоднокровных животных и постановке вопроса о возможности и важности явления у теплокровных, в том числе человека, принадлежит Л.В.Розенштрауху (см. обзор [12]).

Недавно с помощью детальной математической модели

ткани синоатриального узла удалось найти параметры, при которых возникает микроциркуляция в его пределах. Оказалось, что динамика re-entry в синоатриальном узле и его влияние на миокард предсердий носит очень сложный характер. Как и в рабочем миокарде, в синоатриальном узле re-entry вращается вокруг ядра — области, в которой амплитуда колебаний мембранного потенциала меньше, чем в прилегающей ткани (рис.7). В целом же динамика в синоатриальном узле оказалась намного сложнее динамики, наблюдаемой для подобных структур в желудочках и предсердиях (рис.8) [13]. Выяснилось, что циркуляция возбуждения в синоатриальном узле и в правом предсердии синхронизованы лишь частично (периоды колебаний в этих структурах различны). На границе синоатриального узла образуется серповидная зона функционального блока (черная область на рис.8), а наличие таких блоков в миокарде, как известно, часто приводит к фибрилляции. Функциональный блок не стационарен, он мигрирует вдоль границы синоатриального узла (см. рис.8). Когда re-entry в нем распадается, функциональный блок существует еще несколько секунд. Затем возбуждение проникает ретроградно из предсердия

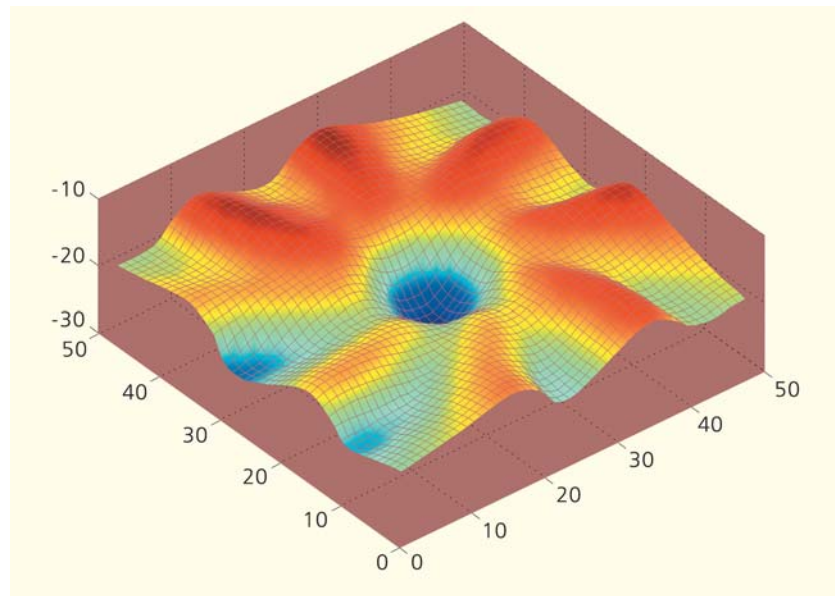


Рис.7. Ядро автоволнового вихря (синий провал в центре) — область, вокруг которой вращается re-entry. Горизонтальные оси — номер клетки, вертикальная ось — трансмембранный потенциал. Синий цвет соответствует низкому значению мембранного потенциала, красный — высокому.

в синоатриальный узел (см. рис.8), и он все же восстанавливает свою естественную автоматическую активность и синхронизирует активность предсердий. Так, появление микроциркуляции в синоатриальном узле может вызвать эпизоды аритмии в предсердиях и желудочках. Отмечу еще раз, что понять динамику, логику последовательности смены картин возбуждения оказалось возможным лишь бла-

годаря детальному компьютерному моделированию. Современные экспериментальные методы исследований, к сожалению, пока не способны предоставить требуемую информацию.

Таким образом, с помощью компьютерных расчетов нам удалось обнаружить и исследовать динамику микроциркуляции в синоатриальном узле. Но как же быть с упомянутыми геометрическими оценками, со-

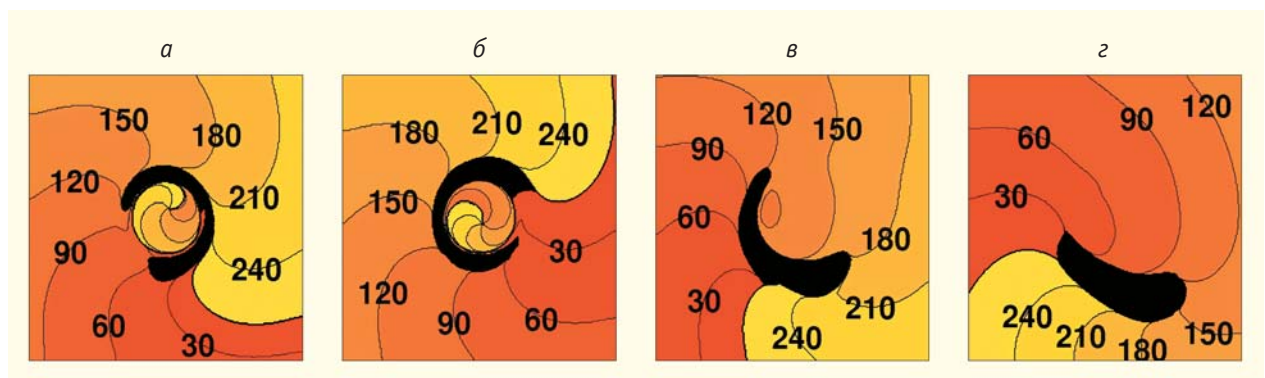


Рис.8. Хронотопографические карты нестационарного вращения re-entry в синоатриальном узле (круг в центре), окруженном миокардом правого предсердия. Числа на изолиниях — время возбуждения соответствующей области. Черным обозначена зона функционального блока на границе синоатриального узла (а, б). Колебания рождаются в синоатриальном узле (а), но затем из-за сложной динамики re-entry волна возбуждения ретроградно проникает из предсердной ткани в синоатриальный узел (в), что приводит к re-entry, фибрилляции предсердий (z).

гласно которым re-entry просто неспособно «втиснуться» в синоатриальный узел? Нас ждал сюрприз. Оказалось, что расчеты, принимавшиеся во внимание, были верны лишь для рабочего миокарда, т.е. среды, которая, говоря языком физики, находится в ждущем режиме. По такой среде распространяются триггерные автоволны переключения. Синоатриальный же узел — спонтанно активная, автоколебательная среда. В такой среде мы недавно обнаружили особый тип распространяющегося возбуждения — диффузионно-фазовые волны, существующие ис-

ключительно в автоколебательной среде [14]. Интересно, что диффузионно-фазовые волны были впервые обнаружены в химической активной среде, в реакции Белоусова-Жаботинского [15, 16]. И лишь затем возникла идея проверить существование таких волн в синоатриальном узле. Этот пример еще раз доказывает, насколько умело в живых организмах используются общие физические законы.

* * *

Детальное математическое моделирование в физиологии призвано заменить эксперимен-

тальные исследования там, где эксперименты дороги, трудоемки, опасны для здоровья. Более того, с помощью компьютерного моделирования можно изучать процессы, экспериментальное исследование которых на сегодняшний день просто невозможно из-за ограничений в оборудовании. Математическое моделирование не может в полной мере заменить экспериментальные работы, клинические испытания, но способно многократно ускорить получение новых знаний в ключевых областях кардиологии, медицины, физиологии. ■

Литература

1. Wiener N., Rosenblueth A. The mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network of connected excitable elements, specifically in cardiac muscle // Arch. Inst. Cardiologia de Mexico. 1946. V.16. №3—4. С.205—265.
2. FitzHugh R. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane // Biophys. J. 1961. №1. P.445—465.
3. Nagumo J., Arimoto S., Yoshizawa S. // An active pulse transmission line simulating nerve axon // Proc. IRE. 1962. №50. P.2061—2070.
4. Aliev R.R. Heart tissue simulations by means of chemical excitable media // Chaos, solitons and fractals. 1995. T.5. № 3. С.567—574.
5. Aliev R.R., Panfilov A.V. A simple two-variable model of cardiac excitation // Chaos, solitons and fractals. 1996. T.7. №3. С.293—301.
6. Алиев Р.Р. Компьютерное моделирование электрической активности сердца // Усп. физиол. наук. 2010. Т.41. №3. С.44—63.
7. Hodgkin A.L., Huxley A.F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. // J. Physiol. 1952. №117. P.500—544.
8. Алиев Р.Р. Концептуальные и детальные модели электрической активности миокарда. LAP, 2012.
9. Алиев Р.Р., Федоров В.В., Розенитраух Л.В. Исследование влияния ацетилхолина на ионные токи в одиночных клетках истинных и латентных водителей ритма синусового узла кролика методом компьютерного моделирования // Докл. РАН. 2004. Т.397. №5. С.697—700.
10. Алиев Р.Р., Чайлахян Л.М. Исследование влияния ацетилхолина на внутриклеточный гомеостаз истинных водителей ритма синусового узла кролика методом компьютерного моделирования // Докл. РАН. 2005. Т.402. №5. С.689—692.
11. Алиев Р.Р., Абрамочкин Д.В., Розенитраух Л.В. Теоретическое и экспериментальное изучение модальности реакций клеток водителя ритма синоатриального узла при вагусной стимуляции // Российский физиол. журн. им. И.М.Сеченова. 2009. Т.95. №1. С.49—57.
12. Розенитраух Л.В., Алиев Р.Р., Белошанко Г.Г. и др. Экспериментальный и теоретический анализ роли локальной невозбудимости холинергической природы в возникновении мерцания и трепетания предсердий // Кардиология. 2007. Т.47. №4. С.4—17.
13. Сюняев Р.А., Алиев Р.Р. Моделирование микроциркуляции возбуждения в синоатриальном узле // Биофизика. 2012. Т.57. №5. С.870—875.
14. Syunyaev R.A., Aliev R.R. Action potential propagation and phase dynamics in the sinoatrial node // Russian journal of numerical analysis and mathematical modelling. 2012. T.27. №5. С.493—506.
15. Aliev R.R. Oscillation phase dynamics in the Belousov-Zhabotinsky reaction. Implementation to image processing // J. Phys. Chem. 1994. T.98. №15. С.3999—4002.
16. Aliev R.R., Biktashev V.N. Dynamics of the oscillation phase distribution in the BZ reaction // J. Phys. Chem. 1994. T.98. №38. С.9676—9681.