

УДК 916.17

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СЕРДЦА

© 2010 г. Р. Р. Алиев

Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Московская область

Моделирование электрической активности сердца рассмотрено на трёх уровнях: на уровне отдельных клеток, участка ткани, целого органа. Для каждого из названных уровней разработаны как концептуальные математические модели, описывающие общие черты динамики системы, так и детальные модели, позволяющие рассчитывать величины с точностью, сопоставимой с погрешностью экспериментальных измерений. В настоящем обзоре рассмотрены современные подходы и приведены примеры моделирования; основной акцент сделан на моделировании потенциала действия и мембранных ионных токов.

Ключевые слова: кардиоцит, миокард, моделирование, формализм Ходжкина–Хаксли, модель ФитцХью–Нагумо, кабельное уравнение.

ВВЕДЕНИЕ

Сердце, миокард, кардиоцит – каждый из этих объектов представляет собой сложную биологическую систему, в которой происходит множество взаимодействующих друг с другом электрохимических процессов, приводящих в конечном итоге к формированию потенциала действия (ПД) и следующему за ним сокращению. Нарушение нормальной генерации и распространения ПД на любом из указанных трёх уровней может стать причиной заболеваний сердечно-сосудистой системы – основного фактора смертности в развитых странах. Для изучения причин и следствий подобных нарушений используют различные методы, в первую очередь экспериментальные. Однако некоторые задачи (например, неинвазивное картирование трансмурального проведения, измерение динамики сразу нескольких мембранных токов и др.), не имеют экспериментальных методов решения. Для решения таких задач используют математические модели. В настоящей работе приведён краткий обзор традиционных и современных методов математического, в основном компьютерного, моделирования электрической активности кардиоцитов, миокарда, целого органа.

К настоящему времени разработано множество разнообразных моделей, предназначенных для описания различных аспектов электрической активности сердца. Эти модели условно можно разделить на два типа: концептуальные и детальные. Первый тип составляют модели, интенсивно использовавшиеся в 50-е–80-е годы прошлого века. Примеры – модели Винера–Розенблюта

[91] и ФитцХью–Нагумо [47]. Их отличительная особенность – простота в понимании и применении, низкая требовательность к вычислительным ресурсам. Широкое распространение и привлекательность подобных моделей обусловлена тем, что они описывают суть, *концепцию* явления и, таким образом, применимы не только для описания конкретного объекта, для которого создавались, но, и, как правило, для широкого класса похожих явлений. Например, различные модификации модели ФитцХью–Нагумо широко использовались и используются до сих пор при моделировании распространения нервного импульса, ПД в миокарде, химических волн в реакции Белоусова–Жаботинского, в экологии. Такая универсальность в сочетании с простотой сделала концептуальные модели особенно привлекательными для физиков, успешно развивавших концепцию автоволн и возбудимых сред в конце прошлого века.

Для описания количественной динамики конкретных систем, когда предъявляются высокие требования к качеству моделирования и требуется сравнивать расчётные величины с данными натуральных экспериментов, используют *детальные* модели. Примерами таких детальных моделей служат модели кардиоцита, построенные с использованием формализма Ходжкина–Хаксли [50]. Такие модели включают описание до двух десятков мембранных токов, динамику ионов в саркоплазме, особую регуляцию ионов кальция, элементы внутриклеточной сигнализации. Как результат, расчётные оценки параметров при правильном выборе модели находятся в пределах эксперимен-

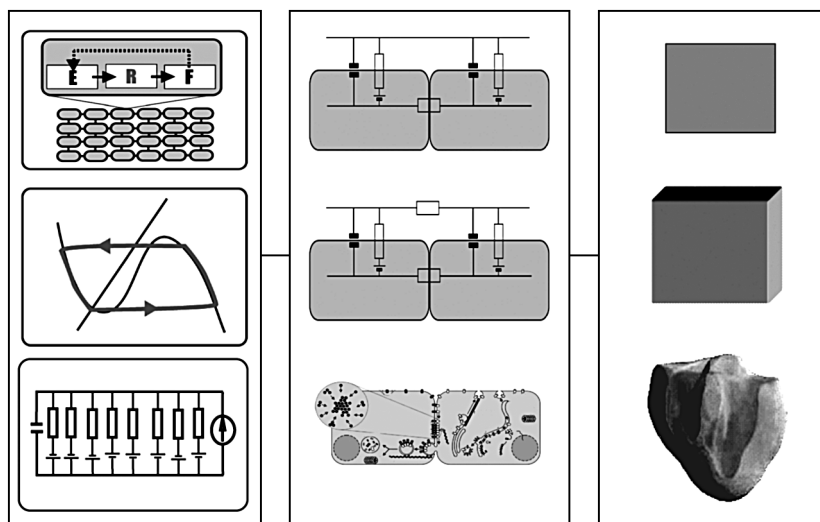


Рис. 1. Три компоненты модели электрической активности миокарда: 1 – генерация ПД кардиоцитом (слева, схематически представлены модели аксиоматическая, ФХН, ионная), 2 – связь между кардиоцитами (середина: кабельное уравнение, двухкомпонентная схема, реалистичная динамика щелевых контактов), 3 – геометрия среды (справа: 2D, 3D, реалистичная геометрия сердца).

тальной ошибки. Платой за столь высокую точность является сложность модели, включающей до сотни дифференциальных и алгебраических уравнений, в сравнении с двумя уравнениями классической концептуальной модели ФитцХью–Нагумо. Для детальных моделей требуются значительные вычислительные ресурсы. Так, на современных персональных компьютерах возможен расчёт детальной модели отдельного кардиоцита, но для расчёта небольшого участка миокарда объёмом 10 мм^3 , составленного из таких кардиоцитов, как правило, требуется суперкомпьютер.

При моделировании распространения ПД в миокарде необходимо учитывать передачу электрического возбуждения между клетками через щелевые контакты. Из-за неоднородного распределения щелевых контактов электрическое сопротивление и скорость проведения неодинаковы в разных направлениях, т.е. среда анизотропна. Сердце, к тому же, обладает непростой топологией, неоднородно по свойствам, в том числе по анизотропии. При детальном моделировании необходимо учитывать все эти обстоятельства, а именно: 1) генерацию электрического потенциала действия кардиоцитами, 2) связь между кардиоцитами (или блоками клеток при менее детальном моделировании), 3) подходящую геометрию модельной среды (рис. 1).

КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ МИОКАРДА

Идея о том, что клетки сердца могут генерировать потенциал действия в ответ на электрическое раздражение была известна ещё до того, как сами

ПД были зарегистрированы. В 1871 году Боудин [31] установил, что при стимуляции сердечная ткань отвечает по принципу “всё или ничего”, т.е. при надпороговом раздражении ответ слабо зависит от величины раздражения. Эта идея была использована Винером и Розенблотом, которые в 1946 г. разработали первую компьютерную аксиоматическую модель¹ сердечной ткани [91]. Модель была задумана как инструмент для исследования фибрилляции сердца. В этой модели в каждой клетке среды аксиоматически задавались следующие свойства состояния: покоя, возбуждения и рефрактерности. Клетка в каждый момент времени может находиться в одном из этих трех состояний (рис. 2). Клетка рабочего миокарда находится в состоянии покоя до тех пор, пока она не будет возбуждена извне. Состояние возбуждения длится короткое время и практически мгновенно переходит в состояние рефрактерности, которое продолжается от десятков до сотен миллисекунд. Рефрактерность сменяется состоянием покоя. Время пребывания клетки в состоянии покоя обычно многократно превышает состояние рефрактерности.

Эта модель способствовала созданию в 50–60-е гг. понятийного аппарата для качественного описания автоволновых процессов в сердце и во многих других активных средах. В частности, феномен возникновения вращающихся спиральных волн особенно удобно описывать в аксиоматической модели Винера–Розенблота.

¹ Строго говоря, эту модель стали рассчитывать на компьютерах не сами авторы, а их последователи.

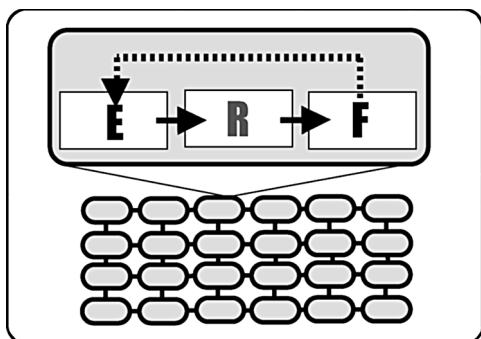


Рис. 2. Схема переключения состояний в модели Винера–Розенблюта: возбуждение (E), рефрактерность (R), покой (F).

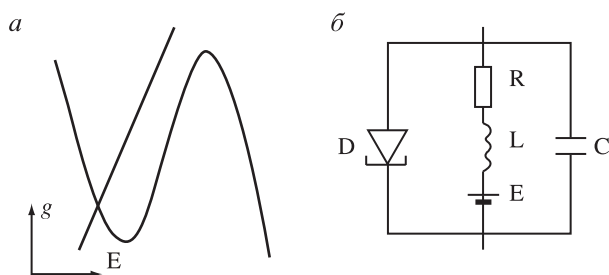


Рис. 3. Нульизоклины (а) и эквивалентная электрическая схема (б) модели ФХН.

В качестве примера применения модели Винера–Розенблюта можно привести работу по исследованию роли холинэргических воздействий в возникновении суправентрикулярных тахикардий [17]. В этой работе модель Винера–Розенблюта была модифицирована посредством включения дополнительного состояния невозбудимости. Это состояние отличалось от рефрактерности значительно более длительным временем существования, к тому же для развития рефрактерности необходимо предварительное возбуждение, тогда как переход в невозбудимое состояние мог происходить из состояния покоя. Так, при моделировании действия парасимпатической нервной системы предполагалось, что блуждающие нервы подходят к каждой точке возбудимой среды и могут сделать невозбудимыми любые клетки. С помощью такой модифицированной модели в области предсердий лягушки исследованы вопросы возникновения и поддержания циркуляции возбуждения [17], что в дальнейшем способствовало выявлению невозбудимости при активации интрамуральных нервов и аритмий в изолированном правом предсердии кролика [78].

Представление о потенциале действия в виде “всё или ничего”, используемое в аксиоматической модели Винера–Розенблюта, очевидно, является сверхупрощением. Более реалистич-

ное описание генерации и распространения потенциала действия возможно при использовании дифференциальных уравнений. Одной из наиболее эффективных простых моделей, используемых для описания динамики потенциала действия в возбудимых средах, стала модель ФитцХью–Нагумо [47] и её вариации. Эта модель включают два уравнения, первое из которых имеет “N”-образную нуль-изоклину и описывает быструю динамику трансмембранного потенциала E , а второе описывает медленные трансмембранные токи:

$$\frac{dE}{dt} = f_1(E, g),$$

$$\frac{dg}{dt} = \varepsilon f_2(E, g).$$

Изначально модель была предложена ФитцХью, как упрощение уравнений Ходжкина–Хаксли, описывающих распространения нервного импульса в аксоне кальмара. Формально, ФитцХью, используя редукцию Тихонова, устранил из оригинальной модели Ходжкина–Хаксли воротные переменные h и m , сохраняя лишь одну медленную переменную с динамикой, схожей с динамикой воротной переменной n ; динамика этой медленной переменной описывается вторым уравнением ФХН. Результатом сделанных упрощений стала модель, схожая с моделью Ван-дер-Поля [25], использовавшейся для описания автоколебаний.

Немного позже японский инженер Нагумо предложил электрическую схему на туннельном диоде, которая хорошо описывалась уравнениями ФитцХью (рис. 3). Таким образом, эту модель из двух уравнений обычно называют моделью ФитцХью–Нагумо. Следует также отметить, что первое уравнение системы ФХН по сути эквивалентно уравнению Зельдовича и Франк-Каменецкого [9]. Это означает, что описание быстрых движений, деполяризации, фронта ПД в миокарде во многом сходны с описанием движения фронта пламени, а также динамики $HBrO_2$ (быстрой переменной) в реакции Белоусова–Жаботинского [7, 8]. Иллюстрацией универсальности модели типа ФХН служат графики нуль-изоклин, которые схожи для моделей различных автоволновых сред (рис. 4).

В итоге, благодаря её универсальности и удобству для вычислений и анализа, модель ФХН стала с большим успехом применять для описания различных нелинейных сред, в частности миокарда. На протяжении нескольких десятилетий различные модификации модели ФХН остава-

лись наиболее используемой моделью для описания широко класса нелинейных процессов в различных физико-химических и биологических системах.

В самом деле, рассмотренные далее детальные модели, способные точно воспроизвести основные свойства сердечной ткани, не всегда удобны для моделирования таких важных проблем, как, например, сердечные аритмии. Основная трудность заключается в том, что при вычислениях с помощью детальных моделей требуются очень маленькие пространственные и временные шаги, в то время как формирующие аритмию реентри занимают достаточно большие участки сердечной ткани. Например, типичное значение шага по пространству при интегрировании модели Луо–Руди составляет около 0.1 мм. Это означает, что требуется, по крайней мере, миллион клеток, для моделирования одного кубического сантиметра миокарда. Чтобы в подобной ситуации избежать чрезмерных вычислительных трудностей, часто используют упрощенные модели сердечной ткани, например двухпараметрическую модель Фиц Хью–Нагумо [47]. Такие модели эффективны для численного моделирования 2D- и 3D-динамики проведения в сердце. Эти модели успешно справляются с описанием качественных аспектов распространения возбуждения, но не способны адекватно воспроизвести некоторые важные количественные параметры сердечной ткани, такие как форма потенциала действия и динамику восстановления свойств ткани, реституцию (restitution property). Реституция сердечной ткани показывает, как длительность потенциала действия зависит от длительности цикла (ДЦ) [46]. В миокарде наблюдается достаточно сильная зависимость: например, ДПД в желудочке собаки уменьшается с 330 мс при ДЦ = 5000 мс, до 150 мс при ДЦ = 350 мс [46]. Такое укорочение ПД очень важно, особенно в начальный момент формирования аритмии, когда сердечный ритм резко возрастает. Реституцию следует учитывать также для тех процессов, которые связаны с любыми изменениями периода сердечных возбуждений. Это происходит, например, при дрейфе вихря в миокарде, когда в результате доплеровского сдвига наблюдается изменение частоты; в процессе подавляющей антиаритмической стимуляции, когда наблюдается интерференция внешних высокочастотных источников с собственной частотой аритмии. Теоретические исследования показывают, что свойство реституции имеет важное значение для появления неустойчивости распространения волны в квазиодномерных системах [38].

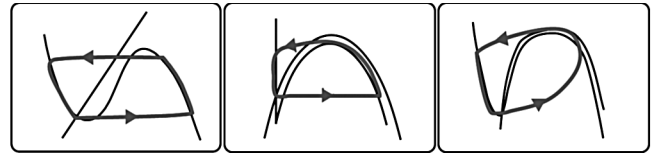


Рис. 4. Схематическое изображение нульзюклин и предельного цикла в моделях (слева направо) Модель ФитцХью–Нагумо (FitzHugh, 1961) [47]; модифицированная модель ФХН для ПД в миокарде. (Aliev, Panfilov 1996) [3]; модель реакции Белоусова–Жаботинского (Aliev, Rovinsky 1992) [24].

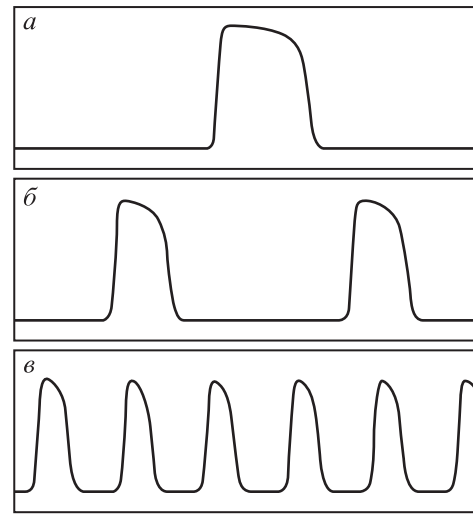


Рис. 5. Профиль потенциала действия в зависимости от периода стимуляции, T : а – $T = 20 APD_0$; б – $T = 2.5 APD_0$; в – $T = APD_0$. APD_0 – длительность свободно распространяющегося импульса.

Нами была предложена относительно простая модель, которая учитывает свойство реституции миокарда, адекватно отражает форму потенциала действия (рис. 5) и может быть эффективно использована в компьютерных вычислениях, особенно при моделировании трехмерных участков миокарда и целого сердца. Особенностью предлагаемой модели является то, что она остается столь же простой, как и оригинальная модель ФХН [47].

Модель состоит из двух уравнений, первое из них описывает быстрые процессы изменения трансмембранного потенциала, а второе – медленные процессы:

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x_i} d_{ij} \frac{\partial u}{\partial x_j} - ku(u-a)(u-1) - uv \\ \frac{\partial v}{\partial t} = \varepsilon(u, v)(-v - ku(u-a-1)). \end{cases}$$

Численные значения параметров можно найти в работе [23].

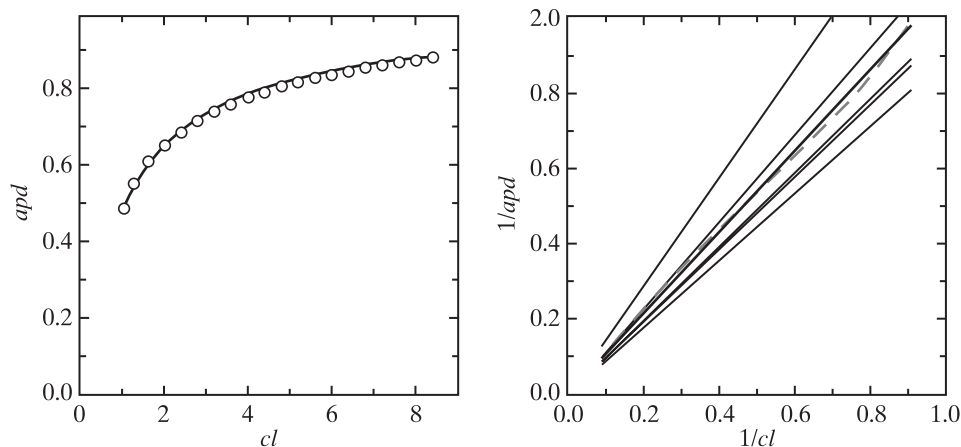


Рис. 6. Реституция миокарда. (слева): сплошная линия – усреднённые экспериментальные данные по реституции желудочка собаки, построенные по данным из ссылки [26], кружки – результат моделирования. (справа): то же в координатах, линеаризующих свойство реституции. Тонкие линии представляют экспериментальные данные [26], толстая сплошная линия – лучшая подгонка экспериментальных данных, пунктир – результат моделирования. На графиках использованы безразмерные единицы.

На рис. 6 приведены экспериментальные кривые, полученные в эксперименте [46]. Видно, что форма кривой реституции в модели такая же, как в экспериментах, и хорошо аппроксимируется прямой $1/apd = k_1 + k_2/cl$. Значения коэффициентов k_1 и k_2 в нашей модели составляют $k_1 = 1.016 \pm 0.0043$ и $k_2 = 1.059 \pm 0.011$. Параметр k_2 , т.е. наклон прямой, отвечает за реституцию при малых cl . k_1 отражает свойства реституции при больших cl . Полученные значения очень близки к экспериментально измеренным [46]. Незначительные ошибки в значениях параметров в нашей модели (ошибки оценивались методом наименьших квадратов) показывают, что зависимость $1/apd$ от $1/cl$ действительно является линейной с высокой степенью точности, что и подтверждается в экспериментах. Таким образом, полученную в модели реституцию можно с успехом применять для моделирования этого свойства в миокарде.

Следует отметить, что большой вклад в развитие теории автоволновых сред, основным инструментом для исследования которых являются концептуальные модели типа Винера–Розенблюта и ФитцХью–Нагумо, внесли отечественные исследователи. С некоторыми из работ этих авторов и обзорами по применению концептуальных моделей типа ФитцХью–Нагумо в биологических и физико-химических системах можно ознакомиться по ссылкам на статьи и монографии: [10–16, 18, 19].

ДЕТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ КАРДИОЦИТОВ

Большинство современных концепций в электрофизиологии были разработаны Ходжкиным и Хаксли, а также Кёртисом и Колем [39, 50], впервые измерившими ПД в гигантском аксоне каль-

мара с помощью микропипетки. Основной идеей этих работ стало осознание того факта, что для адекватного описания формирования потенциала действия в электровозбудимых клетках необходимо учитывать трансмембранные и внутриклеточные потенциалы и токи.

В начале XX в. Бернштейн [27, 28] обнаружил, что на мембране, селективно проницаемой для ионов, возникает разность потенциалов. Впоследствии выяснилось, что неравномерное распределение ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- между вне- и внутриклеточным пространством необходимо для формирования потенциала покоя клетки.

Пассивное перемещение ионов через мембрану происходит против градиента электрохимического потенциала (потенциала Нернста) μ :

$$\mu = RT \log C + zF\phi.$$

Иными словами, из-за наличия электрического поля, ионы движутся не в сторону меньшей концентрации, а в сторону меньшего электрохимического потенциала. При равновесии электрохимический потенциал μ одинаков по обе стороны мембраны, а электрические потенциалы ϕ_1 и ϕ_2 могут быть различными. Таким образом, при равновесии устанавливается трансмембранный (электрический) потенциал E , равный разности (электрических) потенциалов по обе стороны мембраны:

$$E = \phi_2 - \phi_1 = \frac{RT}{zF} \log \frac{c_1}{c_2}.$$

Этот потенциал между внутри- и внеклеточной средой возникает потому, что мембрана селективно проницаема для определённых ионов.

При наличии нескольких ионов, например ионов калия, натрия и хлора, равновесный электрический потенциал вычисляют с помощью уравнения Гольдмана–Ходжкина–Каца (ГХК):

$$E = \frac{RT}{F} \log \frac{P_K[K_o] + P_{Na}[Na_o] + P_{Cl}[Cl_i]}{P_K[K_i] + P_{Na}[Na_i] + P_{Cl}[Cl_o]},$$

где E – разность электрических потенциалов на мембране, P_X – проницаемости соответствующих ионов $X = \{K, Na, Cl\}$, индексы o и i относятся к концентрациям ионов в наружном и внутреннем компартментах клетки. При выводе уравнения Гольдмана предполагается существование стационарного состояния, в котором величина входящего тока равна величине выходящего тока, иными словами, полная плотность трансмембранного тока равна нулю.

Уравнение ГХК дает оценку трансмембранного потенциала, как взвешенное среднее потенциалов Нернста для отдельных ионов, в данном случае для ионов калия, натрия и хлора. Из-за большей проницаемости мембраны для ионов калия величина соответствующего слагаемого во взвешенном среднем велика и, в грубом приближении, считают, что в нормальных условиях величина равновесного потенциала близка к потенциалу Нернста для ионов калия.

Следует подчеркнуть важное различие потенциала Нернста и потенциала ГХК: первый достигается при термодинамическом равновесии, а второй – при стационарном состоянии, поскольку даже при равновесном электрическом потенциале не достигается равновесие для отдельных ионов, существуют ненулевые потоки ионов через мембрану и для поддержания постоянного мембранного потенциала, вычисленного по уравнению ГХК, недостаточно пассивного транспорта ионов, а требуется активный транспорт с затратами энергии.

Для вычисления потоков ионов через мембрану следует продифференцировать электрохимический потенциал по пространству и получить электродиффузионное уравнение Нернста–Планка, выражающее поток ионов через мембрану при наличии концентрационного и электрического градиентов:

$$j = -uRT \frac{dc}{dx} - ucZF \frac{d\phi}{dx},$$

где j – поток ионов, u – подвижность ионов, c – концентрация ионов, z – валентность иона, T – абсолютная температура, R – универсальная

газовая постоянная, F – число Фарадея, $\frac{d\phi}{dx}$ – градиент потенциала, напряженность поля внутри мембраны.

Приведённые выше подходы к описанию перемещения ионов через мембрану были использованы при создании первой детальной модели формирования ПД в электровозбудимых клетках, модели Ходжкина–Хаксли [50].

В современной трактовке обоснование уравнений Ходжкина–Хаксли может быть следующим: перемещение ионов через мембрану осуществляется через каналы²; активацию канала при деполаризации мембраны можно рассматривать как вероятностный процесс, описываемый уравнением кинетики первого порядка:

$$\frac{dc}{dt} = \alpha(c_0 - c) - \beta c,$$

где c_0 – общее число каналов, $(c_0 - c)$ и c – число неактивных и активированных (закрытых и открытых) каналов соответственно, α и β – константы скоростей прямого и обратного процессов. Безразмерная величина, доля активированных каналов, $x = c/c_0$, получила название “воротной переменной” в уравнениях Ходжкина–Хаксли. Воротная переменная изменяется от нуля до единицы и может быть интерпретирована как вероятность активации или инактивации субъединицы канала.

Применяя изложенные идеи и основываясь на собственных экспериментальных измерениях проводимости ионов натрия, калия и хлора, Ходжкин и Хаксли создали модель, основным уравнением которой было уравнение тока через мембрану, состоявшего из двух компонент: ёмкостного тока и суммы токов отдельных ионов:

$$j_m = C \frac{dv}{dt} + \bar{g}_{Na} m^3 h (E - E_{Na}) + \bar{g}_K n^4 (E - E_K) + g_L (E - E_L),$$

где E_{Na} , E_K , E_L – равновесные потенциалы для ионов K^+ , Na^+ и Cl^- ; n , m , h – воротные переменные.

Для моделирования активности кардиоцитов были использованы схожие принципы построения модели, однако современные модели кардиоцита включают существенно большее количество мембранных токов.

² Во время создания модели в 50-х годах наличие каналов в мембране клетки не было установленным фактом, а являлось темой дискуссии.

В 1962 г. Нобл показал, что при определенных модификациях, формулировка Ходжкина и Хаксли может быть использована для описания потенциалов действия клеток рабочего миокарда и водителей ритма волокон Пуркинью [67]. В данной модели мембранный ток имеет три компонента: Na^+ , K^+ и ток утечки, которая, по крайней мере частично, объясняется за счет ионов хлора. Соответствующая электрическая схема мембраны волокон Пуркинью была подобна описанной Ходжкиным и Хаксли для гигантского аксона кальмара. Единственной качественной разницей было то, что поток K^+ , как предполагалось, протекал через два нелинейных сопротивления в модели Нобла. Калиевая проводимость g_{K1} считается мгновенной функцией потенциала действием мембраны, в то время как g_{K2} медленно увеличивается, когда мембрана деполяризована. Позже, на базе экспериментов, проведенных Мак Аллистером (1966) [65], Ноблом и Тценом (1968) [70], было предложено усовершенствованное описание ректификационных (выпрямляющих) свойств g_{K2} .

Новая формулировка принимает во внимание ректификацию g_{K2} в направлении “внутри” для мгновенных изменений в потенциале мембраны. Было также замечено, что когда трансмембранный потенциал достигает -20 мВ, появляются дополнительные компоненты тока. Нобл и Тцен сфокусировались на кинетических свойствах, проявляемых на средних уровнях деполяризации. Немного позже эта группа проанализировала токи на плато потенциала действия, т.е. были проанализированы механизмы реполяризации мембраны. С этой целью были введены два новых тока (x_1 и x_2), каждый из которых контролировался переменной первого порядка с потенциалзависимой кинетикой. И хотя ион калия был основным ионом для этих новых токов, потенциал реверсии для тока x_2 был положителен по отношению к потенциалу реверсии калия, предполагалось, что это были не чисто калиевые токи. Основным выводом этого исследования стал факт наличия не одного, а трёх зависимых от времени токов.

В то же время существовали гипотезы о роли кальциевого тока как важного деполяризующего тока. В 1975 г. Мак Аллистер, Нобл и Тцен опубликовали реконструкцию потенциалов действия волокон Пуркинью с учётом девяти ионных токов [64]. Эта модель определила важную роль для Ca^{2+} в генерации ПД, в форме так называемого I_{si} (вторичного или медленного направленного внутрь тока) и нового хлорного тока, в виде кратковременного направленного наружу тока I_{qr} ,

активированного во время сильных деполяризации. Эти два новых набора уравнений были добавлены к уже существующим: быстрому входящему натриевому току (I_{Na}), калиевому току (I_{K2}) и времязависимым калиевым токам: I_{x1} и I_{x2} , (предшественники введенных позже быстрых (I_{kr}) и медленных (I_{ks}) компонент калиевого тока). Фоновый ток был составлен из времязависимых калиевого (I_{Kb}), натриевого (I_{Nab}) и хлорного (I_{Clb}) токов. Модель Мак Аллистера, Нобла и Тцена основывалась на результатах экспериментов и заключала в себе современные представления на то время. Эта модель дала объяснение большому разнообразию поведения электрического проведения в волокнах Пуркинью, включая хронотропный эффект внешнего Ca^{2+} и влияние адреналина на работу водителей ритма.

Наконец, была выявлена ключевая роль ионов кальция в электрофизиологии клетки. Увеличение $[\text{Ca}^{2+}]_i$ приводило к увеличению проницаемости K^+ (P_K) и некоторые авторы утверждали о связи между Ca^{2+} и P_K в кардиоцитах. Доказательство этой идеи было представлено Айзенбергом, который определил, что введение Ca^{2+} в волокна Пуркинью приводит к гиперполяризации потенциала мембраны и уменьшению длительности ПД. Вдобавок к этому Бассингвайт открыл, что увеличение $[\text{Ca}^{2+}]_i$ усиливало направленный наружу времянезависимый ток в миокарде. Этот эффект был более заметен при большой концентрации внеклеточного кальция и уменьшался при использовании блокаторов кальциевого тока. Билер и Ройтер (1977) создали модель для клеток рабочего миокарда желудочков [26]. Эта модель учитывала функцию Ca^{2+} как связующее звено между электрическими событиями в мембране и сокращением кардиоцита. Связь между мембранным потенциалом и изменениями во внутриклеточном кальции была двусторонне направленной, так что внутриклеточный кальций воздействовал на ток I_{Ca} . Это также стало важным шагом для моделирования ионных токов не только как функции потенциалов, т.е. оригинальной идеи Ходжкина и Хаксли, но и как функции концентрации ионов, изменяющейся во время ПД. Модель включала четыре тока I_{K1} , I_{x1} , I_{Na} , I_{Ca} . Несмотря на относительную простоту, модель вполне адекватно описывала такие явления, как медленное восстановление после инактивации, зависимость длительности ПД от частоты (реституция), процесс реполяризации и формирование ПД. Изменение концентрации внутриклеточного кальция моделировалось с учётом перетекания кальция в малый буферный объем, распределенный внутри клетки, из ко-

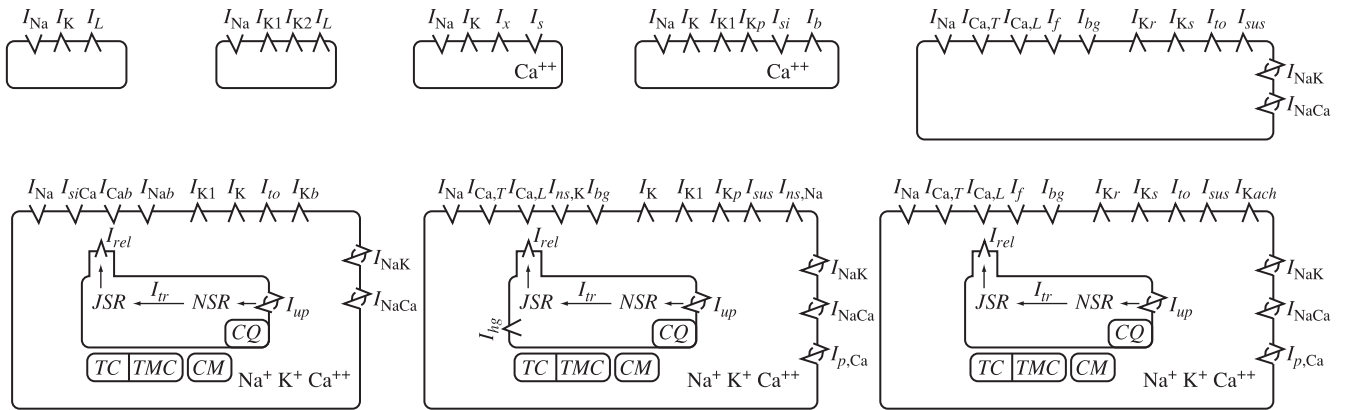


Рис. 7. Схематическое изображение моделей кардиоцитов. Верхний ряд: модели Ходжкина–Хаксли (1952), Нобла (1962), Билера–Рейтера (1977), Луо–Руди (1991), Жанга и др. (2000). Нижний ряд: ДиФранческо–Нобла (1985), Луо–Руди (1994), Алиева–Чайлахяна (2005).

того кальций затем извлекается при помощи механизма захвата, который уменьшает концентрацию ионов кальция экспоненциально во времени ($\tau = 70$ с), пока не достигнет остаточного уровня 10^{-7} М. Это предположение было сделано, несмотря на недостаток экспериментальных данных, с целью подтверждения идеи о том, что межклеточное накопление или истощение ионов может возникать в клетках сердца. Однако, эта первая попытка моделирования межклеточного потока кальция создала основу для включения в последующие модели новых механизмов в дополнение к стандартным ионным потокам через мембрану, например электрогенных насосов и буферов в цитоплазме.

Объединение подобных механизмов впервые сделали ДиФранческо и Нобл [42]. Они опубликовали модель электрической активности клетки сердца, объединяя мембранные токи, ионные насосы и учитывая изменения внутриклеточных концентраций ионов. Эта модель добавила описания для $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -насоса и $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ -обменника. Саркоплазматический ретикулум был представлен двумя отделами: один для сбора и другой для выброса Ca^{2+} через рианодиновые рецепторы.

Внеклеточные и внутриклеточные концентрации ионов, которые включены в эту модель для лучшего воспроизведения экспериментальных результатов, больше не являются константами, а меняются в процессе генерации ПД. Эта модель была первой, объединившей электрофизиологические описания мембранных токов с описанием ионных насосов и потоков ионов кальция внутри клетки.

В 1990-х годах Луо и Руди написали серию работ, в которых представили детальную модель

кардиоцитов желудочка морской свинки [59, 60, 61]. Эта модель включает целый список новых ионных токов и новые формулировки динамических изменений концентраций и потоков ионов во время ПД. Вычисления внутриклеточного Na^+ , K^+ , Ca^{2+} были возможны на каждом шаге расчётов. Модель саркоплазматического ретикулума (CP), содержащая сетевой CP (NSR), в котором Ca^{2+} захватывается посредством SERCA-2 насоса, действующего по механизму Михаэлиса–Ментен, и соединительный CP (JSR), к которому Ca^{2+} диффундирует для последующего высвобождения через рианодиновые рецепторы. Буферы кальция были включены в цитоплазму (тропонин и кальмодулин) и CP (кальсеквестрин) и описывались как системы со стационарной кинетикой. Модель Луо и Руди представляет тщательное преобразование большинства доступных данных по ионным токам и, следуя Хильгеману и Ноблу [49] и Эрму и Ноблу [45], было дано тщательное рассмотрение динамики кальция в различных отделах и роли CP. Теория высвобождения Ca^{2+} была эмпирической (предполагалось, что высвобождение Ca^{2+} имеет постоянную проводимость g_{rel} , разную для методов фиксации напряжения и фиксации тока), но тем не менее теория вполне применима для расчетов.

Впоследствии принципы, заложенные в модели Луо–Руди, задуманную как модель электрической активности клеток желудочка млекопитающих, стали применять для создания современных детальных моделей кардиоцитов других отделов сердца, например, модели синоатриального узла [5, 6].

Схематическое изображение моделей кардиоцитов, от простых к сложным, представлено на рис. 7. Обратите внимание, что современные

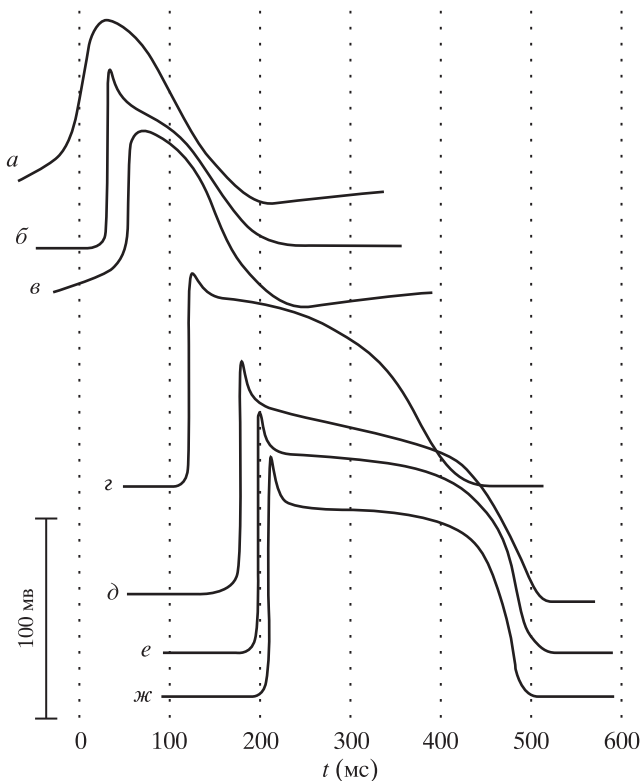


Рис. 8. Профили трансмембранного потенциала из различных разделов сердца: а – синоатриального узла, б – предсердия, в – атриовентрикулярного узла, г – пучка Гиса, д – волокна Пуркинье, е, ж – субэндокарда и субэпикарда желудочка. Профили сдвинуты по времени, иллюстрируя прохождение импульса в сердце в норме.

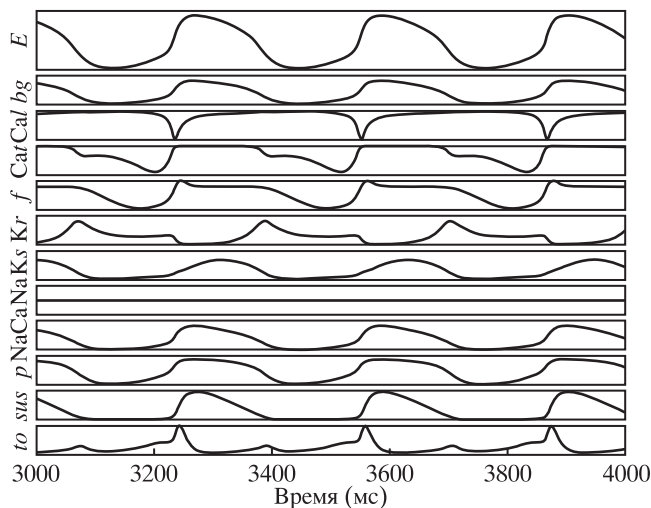


Рис. 9. Профили трансмембранного потенциала (E) и токов (I_{bg} , $I_{Ca,L}$, $I_{Ca,T}$, $I_{K,r}$, $I_{K,s}$, I_{Na} , I_{NaCa} , I_p , I_{sus} , I_{to}) в клетке истинного водителя ритма СУ кролика. Результат моделирования.

модели наряду с мембранными токами учитывают внутриклеточную динамику основных ионов (рис. 7, нижний ряд). К настоящему времени создано множество разнообразных моделей кардиоцитов, достаточно подробно моделирующих динамику потенциала действия. Необходимость в создании сложных детальных моделей для моделирования ПД проиллюстрирована на рис. 8. На этом рисунке показана форма ПД в различных отделах сердца; видно, что всё разнообразие форм невозможно получить в рамках одной модели, если требуется воспроизвести форму ПД с точностью, сравнимой с экспериментальной. Следует также подчеркнуть тот факт, что для воспроизведения формы ПД, т.е. зависимости трансмембранного потенциала от времени при генерации ПД, нет возможности построить модель из одного уравнения, описывающего лишь динамику изменения трансмембранного потенциала. Необходимо учитывать изменения многочисленных мембранных токов, например с помощью формализма Ходжкина–Хаксли. Таким образом, современная детальная модель электрической активности кардиоцита вместе с динамикой ПД должна моделировать динамику трансмембранных токов. На рис. 9 проиллюстрированы профили ПД и основных мембранных токов, полученных при моделировании клетки истинного водителя ритма СУ кролика. Локализация и роль основных токов кардиоцита представлена в таблице 1:

Таблица 1 составлена по данным работ [21, 51, 66, 77, 81]. Большинство из указанных в таблице мембранных токов учитываются в современных моделях кардиоцитов. В табл. 2 представлен неполный список опубликованных моделей кардиоцитов.

Столь длинный список моделей кардиоцитов отражает, с одной стороны, интерес к объекту исследования, а с другой – сложность кардиоцита как системы для моделирования.

В качестве примера использования моделей для исследования электрических свойств кардиоцитов можно привести исследование активности клеток истинных водителей ритма синоатриального узла под влиянием ацетилхолина, выделяемого при стимуляции блуждающего нерва [1, 2]. Для моделирования использована компьютерная модель, которая включает подробную расшифровку основных ионных токов в клетках СУ, учитывает функциональные различия клеток истинных и латентных водителей ритма, изменения в СУ при воздействии АЦХ, функцию саркоплазматического ретикулула. Модель описана

Таблица 1. Локализация и роль основных мембранных токов кардиоцита. Используемые сокращения: П – предсердие, Ж – желудочек, СУ – синоатриальный узел, АБУ – атриовентрикулярный узел, ВП – волокна Пуркинью; знаки “>”, “<”, “~” указывают на величину тока в данной структуре относительно других структур

Мембранный ток	Молекулярное строение		Роль в ПД	Локализация тока
	α -субъединица	β -субъединица		
Входящие токи				
I_{Na}	$Na_v1.5$ (<i>SCN5A</i>)	β_1 (<i>SCN1B</i>) β_2 (<i>SCN2B</i>)	Фронт импульса	ВП>П~Ж>>СУ
$I_{Ca, L}$	α_{1C} ; $Ca_v1.2$ (<i>CACNA1C</i> ; <i>CACNL1A1</i>)	β_1 (<i>CACNB1</i>) β_2 (<i>CACNB2</i>) $\alpha_2\delta$ (<i>CACNA2D1</i>)	Плато в П, Ж, ВП; Фронт в СУ, АБУ	П~Ж>СУ~АБУ
$I_{Ca, T}$	α_{1H} ; $Ca_v3.1$ (<i>CACNA1H</i>)		Плато, вспомогательный ток	СУ>>П>>АБУ, Ж, ВП
I_f	(<i>HCN4</i> , <i>HCN1</i> , <i>HCN2</i>)	<i>MiRP1</i> (<i>KCNE2</i>)	Пейсмекерный ток	СУ: HCN4>>HCN1>>HCN2 ВП: HCN4>>HCN1>HCN2 П, Ж: HCN2>>HCN4
Выходящие токи				
I_{K1}	$K_{ir}2.1$ (<i>KCNJ2</i>) $K_{ir}2.2$ (<i>KCNJ12</i>)		Потенциал покоя; Реполяризация, фаза 3	Ж > П>>СУ ~ АБУ
I_{to}	$K_v4.3$ (<i>KCND3</i>) $K_v1.4$ (<i>KCNA4</i>)	<i>KChIP2</i> (<i>KCNIP2</i>) <i>MiRP1</i> (<i>KCNE2</i>)	Фаза 1	П, ВП, Ж $K_v4.3$ у человека $K_v1.4$ у кролика, человека
I_{Kr}	<i>hERG</i> (<i>KCNH2</i>)	<i>minK</i> (<i>KCNE1</i>) <i>MiRP1</i> (<i>KCNE2</i>)	Плато, фаза 3 реполяризации	П, Ж>ВП
I_{Ks}	K_vLQT1 (<i>KCNQ1</i>)	<i>minK</i> (<i>KCNE1</i>)	Завершение плато, фаза 3 реполяризации	П~Ж>ВП
I_{Kur}	$K_v1.5$ (<i>KCNA5</i>) $K_v3.1$ (<i>KCNC1</i>)		Фазы 1, 2	Только П; $K_v1.5$ у человека, $K_v3.1$ у собаки
$I_{K, ACh}$	<i>KCNJ3</i> ($K_{ir}3.1$; <i>GIRK1</i>) <i>KCNJ5</i> ($K_{ir}3.4$; <i>GIRK4</i>)		Под действием АЦХ	СУ ~ АБУ > П>> Ж
$I_{K, ATP}$	$K_{ir}6.2$ (<i>KCNJ11</i>)	<i>SUR2</i> (<i>ABCC9</i>)	Укорочение ДЦ при низком АТФ (при ишемии)	П, Ж, ВП
Анионные токи				
$I_{Cl, cAMP}$	<i>CFTR</i> (<i>ABCC7</i>)		Влияет на ДЦ	Ж, ВП; П, не у человека
$I_{Cl, CFTR}$				
$I_{Cl, swell}$	(<i>CIC3</i>) ?		Влияет на ДЦ	П, СУ>Ж
$I_{Cl, vol}$				
I_{to2}	(<i>CLCAx</i>) ?		Фаза 1	П, Ж, не найден у человека

в работах [3–6]. На рис. 10 представлена схема компьютерного эксперимента. Следует обратить внимание: в данной работе моделировался не только кардиоцит – водитель ритма СУ, но и процесс выделения АЦХ из парасимпатических нервных окончаний и его диффузия в межклеточном пространстве.

В результате моделирования и последующей проверки в эксперименте показано, что характер

реакции клеток-водителей ритма на стимуляцию блуждающего нерва зависит как от фазы, так и от длительности стимуляции. Были построены кривые фазовой чувствительности водителей ритма к вагусной стимуляции. Пример таких кривых, иллюстрирующих степень соответствия полученных в расчётах и в эксперименте величин, приведен на рис. 11. В результате серии работ по моделированию вагусной стимуляции

Таблица 2. Модели кардиоцитов

Год	Авторы	Тип клеток	Вид	Ссылка
1962	Noble	Волокно Пукинье		[47]
1975	McAllister, Noble, Tsien	Волокно Пукинье		[44]
1977	Beeler, Reuter	Желудочек	Млекопитающие	[6]
1980	Yanagihara, Noma, Irisawa	Синусовый узел	Кролик	[74]
1982	Bristow, Clark	Синусовый узел	Кролик	[12]
1983	Bristow, Clark	Синусовый узел	Кролик	[13]
1984	Noble, Noble	Синусовый узел	Кролик	[49]
1985	DiFrancesco, Noble	Волокно Пукинье	Млекопитающие	[22]
1987	Hilgemann, Noble	Предсердие	Кролик	[28]
1990	Earm, Noble	Предсердие	Кролик	[24]
1991	Luo, Rudy	Желудочек	Млекопитающие	[41]
1994	Luo, Rudy	Желудочек	Морская свинка	[39, 40]
1994	Demir, Clark, Murphey, Giles	Синусовый узел	Млекопитающие	[21]
1996	Dokos, Ciller, Lovell	Синусовый узел	Млекопитающие	[23]
1996	Demir, O'Rourke, Tomaselli, Marban, Winslow	Желудочек	Собака	[20]
1996	Lindblad, Murphey, Clark, Giles	Предсердие	Кролик	[37]
1998	Courtemanche, RAm.irez, Nattel	Предсердие	Человек	[17]
1998	J.afri, Rice, Winslow	Желудочек	Морская свинка	[34]
1998	Noble, Varghese, Kohl, Noble	Желудочек	Морская свинка	[48]
1998	Nygren, Fiset, Firek, Clark, Lindblad, Clark, Giles	Предсердие	Человек	[51]
1998	Priebe, Beuckelmann	Желудочек	Человек	[54]
1999	Winslow, Rice, J.afri, Marban, O'Rourke	Желудочек	Собака	[73, 52]
2000	RAm.irez, Nattel, Courtemanche	Предсердие	Собака	[56]
2000	Zhang, Holden, KodAm.a, HonJ.o. Lei, Varghese, Boyett	Синусовый узел	Кролик	[75]
2001	Pandit et al.	Желудочек	крыса	[53]
2001	Puglisi and Bers	Желудочек	Кролик	[55]
2002	Bernus, Wilders, Zemlin, Vershelde, Panfilov	Желудочек	Человек	[9]
2002	Kurata et al.	Синусовый узел	Кролик	[35]
2003	Sarai et al.	Синусовый узел	Кролик	[60]
2003	Sachse, Seemann, Chaisaowong, Weifi	Желудочек	Человек	[59]
2003	Seemann, Sachse, Weifi, Dossel	Желудочек	Человек	[62]
2004	Ten Tusscher, Noble, Noble, Panfilov	Желудочек	Человек	[66]
2003	Cabo, Boyden	Желудочек	Собака	[14]
2003	Matsuoka et al.	Желудочек	Морская свинка	[43]
2004	Bondarenko et al.	Желудочек	Мышь	[10]
2004	Shannon et al.	Желудочек	Кролик	[63]
2004	ten Tusscher et al.	Желудочек	Человек	[67]
2004	Iyer et al.	Желудочек	Человек	[33]
2004	Hund, Rudy	Желудочек	Собака	[32]
2004	Lovell et al.	Синусовый узел	Кролик	[38]
2005	Алиев, Чайлахян	Синусовый узел	Кролик	[80, 81]
2006	Mangoni et al.	Синусовый узел	Мышь	[42]
2006	ten Tusscher, Panfilov	Желудочек	Человек	[68]

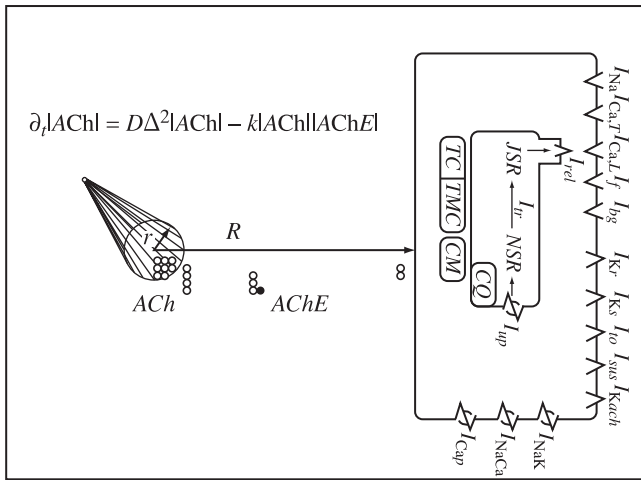


Рис. 10. Схема воздействия ацетилхолина, выделяемого постганглионарными парасимпатическими окончаниями при вагусной стимуляции, на водители ритма СУ. Слева изображено нервное окончание радиуса r , удаленное на расстояние R от водителя ритма; выделение, диффузия и взаимодействие молекул ацетилхолина (ACh) с холинэстеразой (AChE). Для вычисления концентрации АЦХ в примембранной области водителя ритма (изображено справа) использовалось дифференциальное уравнение типа реакция-диффузия (слева сверху).

МОДЕЛИ СВЯЗНОСТИ И ГЕОМЕТРИЯ СРЕДЫ

При моделировании распространения возбуждения в миокарде прежде всего необходимо сделать предположения о степени детализации модели, о количестве структурных деталей которые следует учесть. Простые модели миокарда, использовавшие концептуальные модели кардиоцитов, предполагали, что дискретную клеточную структуру связанных между собой кардиоцитов можно аппроксимировать гомогенной непрерывной средой. Законность этого подхода обосновывалась экспериментальными работами Вайдмана [90] и Чапмана и Фрая [35] которые показали что сердечная ткань проявляет синцитиальное электрическое поведение. Такой синцитий удобно описывать дифференциальными уравнениями в частных производных.

Ходжкин и Хаксли впервые использовали этот подход, представив свою макроскопическую модель мембранных ионных токов в виде достаточно простой структуры (круглого цилиндрического волокна), что вполне естественно для описания распространения ПД в немиелинизированных аксонах. Благодаря своей простоте, модель отдельного цилиндрического волокна лежит в основе последующих, более сложных теорий распространения ПД. Так, в модели проводимости миокарда отдельное волокно представляется как простая электрическая цепь. Предполагается симметрия относительно оси. Ток внутри воло-

показано, что наряду с ожидаемым отрицательным хронотропным эффектом, парадоксальный положительный хронотропный эффект при вагусной стимуляции существует и может быть обнаружен при кратковременной стимуляции [1].

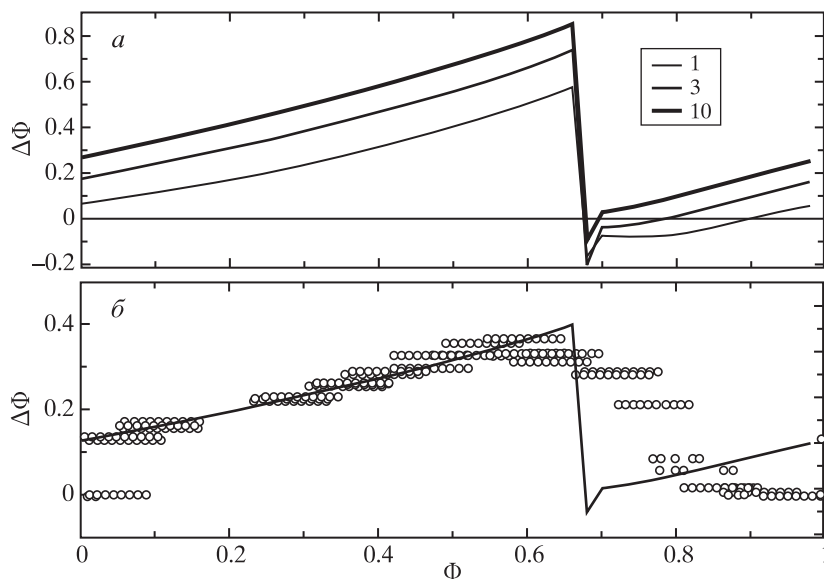


Рис. 11. Полученные в расчетах кривые фазовой чувствительности при нанесении от одного до десяти последовательных стимулов с частотой 200 Гц (а). Сравнение расчетной и экспериментальной кривой фазовой чувствительности для десяти стимулов (б). При построении расчетной кривой масштаб по вертикальной оси уменьшен на 54%.

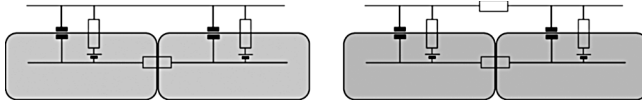


Рис. 12. Эквивалентные электрические схемы моделей связности типа “кабельное уравнение”, слева, и “bidomain”, справа.

на фактически течет в одном измерении. В представлении в виде электрической цепи ток снаружи волокна также одномерен.

Для описания такой системы используют кабельное уравнение, предложенное лордом Кельвиным для описания тока в длинном кабеле с утечкой. Этот подход предполагает, что цитоплазма клеток соединена омическим сопротивлением (в случае миокарда – через щелевые контакты), а снаружи клеток сопротивление среды пренебрежимо мало³. Такое допущение удачно подходит для описания аксона кальмара и приемлемо для сердечной ткани. При моделировании участка ткани, размер которого значительно превосходит размеры клеток ($L \gg h = 0.1 \text{ mm}$), разностные уравнения хорошо аппроксимируются дифференциальными, и кабельное уравнение записывается в виде:

$$dE/dt = \nabla \cdot D \nabla E + f(E, g).$$

В этом уравнении первый член описывает диффузию трансмембранного потенциала E вдоль ткани, а второй – генерацию потенциала действия отдельными клетками. Поскольку сопротивления снаружи пренебрежимо мало, можно считать внешнюю поверхность клеток эквипотенциальной с потенциалом $\varphi_e = 0$, т.е. трансмембранный потенциал E равен внутриклеточному потенциалу φ_i .

В некоторых задачах, например при моделировании дефибрилляции, когда сердце находится в сильном электромагнитном поле, необходимо учитывать неоднородное распределение потенциала $\varphi_e \neq 0$ на внешней поверхности клеток, т.е. в дополнение к кабельному уравнению, описывающему динамику во “внутреннем компартменте” клетки, необходимо уравнение для “внешнего компартмента”. Такая двухкомпарментная (*bidomain*) модель, применительно к сердцу (рис. 12), была разработана в 70-х гг. прошлого века [89] и может быть записана в виде системы из двух уравнений:

$$\begin{aligned} \nabla \cdot ((g_i + g_e) \nabla \varphi_e) &= -\nabla \cdot (g_i \nabla E) + I_{stimul}, \\ \nabla \cdot (g_i \nabla E) &= -\nabla \cdot (g_e \nabla \varphi_e) + \beta(C_m \partial E / \partial t + \\ &+ f(E, g)) - I_{stimul}. \end{aligned}$$

³Кабельное уравнение применимо и при некоторых других условиях.

Эти уравнения описывают распределение внеклеточного φ_e и трансмембранного $E = \varphi_i - \varphi_e$ потенциалов с учётом неодинаковой анизотропии внутриклеточного и внеклеточного компартментов, т.е. при произвольных тензорах проводимости g_i и g_e .

Поскольку миокард на самом деле не является непрерывной средой, моделирование связности с помощью дифференциальных уравнений, предполагающих возможность бесконечно малых изменений величин по пространству и времени, является некоторым, впрочем, хорошим, приближением. При более точном моделировании следует учитывать размеры кардиоцитов и характер их взаимодействия между собой.

Кардиоциты можно аппроксимировать цилиндрами длиной 30–100 μm и диаметром 8–20 μm . Типичный кардиоцит посредством щелевых контактов соединен с 2–10 соседними клетками. Мембраны в месте щелевого контакта (нексуса) разделены расстоянием в 2–3 нм. При патологических условиях, при увеличении pH или содержания Ca^{++} в цитоплазме происходит закрытие щелевых контактов, что приводит к увеличению электрического сопротивления. Из-за низкой проводимости клеточной мембраны и особенностей пространственной организации щелевых контактов ток легче распространяется в продольном направлении, чем в перпендикулярном (поперечном). Это является причиной анизотропных электрических свойств миокарда, т.е. большей средней проводимости в продольном направлении, чем в поперечном.

Учёт названных фактов при моделировании мог бы служить для создания наиболее точных моделей пространственного взаимодействия клеток. В таких моделях следует описывать щелевые контакты с учетом их неодинаковой плотности вдоль поверхности кардиоцита, различной проводимости в зависимости от типа составляющих их белков – коннексинов, зависимости проводимости от межклеточного потенциала и других параметров. Однако этот путь пока остаётся слишком ресурсоёмким для трёхмерного моделирования.

В качестве примера моделирования связанных через щелевые контакты кардиоцитов можно привести моделирование процессов синхронизации активности в парах связанных между собой клеток-водителей ритма СУ (рис. 13) [20]. В этой работе изучались различные аспекты синхронизации в зависимости от величины проводимости между клетками и типа кардиоцитов: истинных и латентных водителей ритма, а также водителей ритма промежуточного типа. Тип кардиоцита

представлялся числом t от 0 (истинные водители ритма) до 1 (латентные водители ритма) промежуточные значения t соответствовали водителям ритма промежуточного типа [20]. В результате моделирования, в частности, показано, что сдвиг фазы колебаний зависит от проводимости между клетками (т.е. от числа и типа щелевых контактов) и от типа взаимодействующих клеток (рис. 14). Сдвиг фазы резко увеличивался при низкой проводимости (рис. 14), подразумевая десинхронизацию колебаний. Наблюдаемая десинхронизация у двух клеток позволяет ставить вопрос о возможности десинхронизации и появления нескольких областей-водителей ритма в пределах синоатриального узла. Для разрешения этого вопроса требуется более ресурсоёмкое моделирование большого ансамбля клеток, т.е. участка ткани синоатриального узла.

Важную роль при моделировании играет адекватный выбор геометрии моделируемой среды. В случае моделирования сердца задача выбора геометрии нетривиальна. Известно, что специфическая форма кардиоцитов, межклеточные соединения и вспомогательные структуры позволяют считать миокард тканью, составленной из отдельных волокон. Хотя в строгом понимании волокон как отдельные образования не существуют, в каждой точке можно определить среднее направление ориентации кардиоцитов. Это среднее направление может быть представлено как локальное направление волокна. В такой интерпретации, желудочек есть совокупность отдельных мышечных слоев, составленных отдельными пучками волокон. Анализ направления волокон, проведенный Стритером и Бассетом [84, 85], показал, что существует гладкое трансмуральное изменение угла направления волокон и что миокард образует синцитий во всех точках. В недавнем количественном анализе Ле Грис и др. [56] показали что, строго говоря, миокард не всегда можно считать синцитием. Скорее сердце состоит из отдельных слоев волокон, называемых листами. Листы состоят из примерно четырех-пяти клеток в толщину с разветвлением соседствующих листов друг относительно друга. Эти листы окружены коллагеновой соединительной тканью, а их расположение меняется в зависимости от места в стенке желудочка. Ле Грис с соавторами обнаружили, что листы лежат в радиальном направлении вблизи поверхности желудочка, однако становятся почти касательными к поверхности эпикарда [56]. Трансмурально, от эпикарда к эндокарду волокна поворачиваются на 120° , что, естественно, изменяет направление анизотропии среды. Таким образом, при моделировании в зависимости от

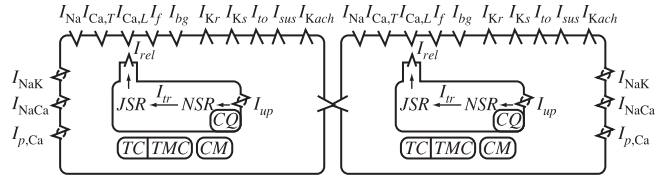


Рис. 13. Схема взаимодействия двух клеток-водителей ритма СУ через щелевые контакты. Для клеток схематически изображены моделируемые мембранные токи и саркоплазматический ретикулум.

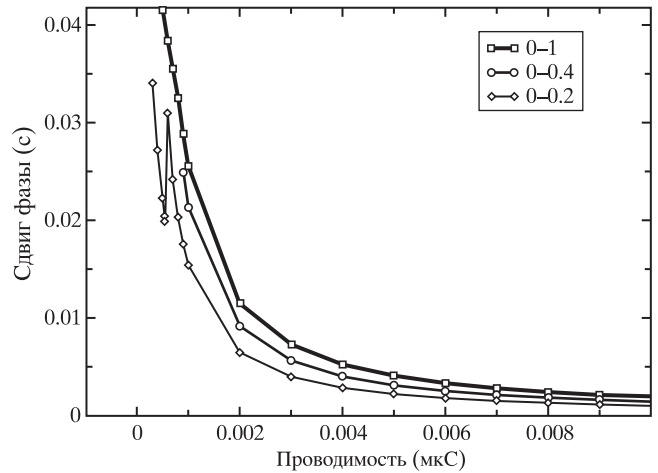


Рис. 14. Сдвиг фазы колебаний в зависимости от проводимости щелевых контактов для пар взаимодействующих клеток типов 0–1, 0–0.4, 0–0.2. Видно, что сдвиг фазы растет при уменьшении проводимости. Для пар клеток типа 0–0.2 при малых значениях проводимости наблюдаются сложные колебания.

задачи следует выбрать требуемую степень детализации геометрии миокарда.

При моделировании миокарда в зависимости от поставленной задачи, как правило, выбирают либо простую двумерную полосу ткани, либо трёхмерный параллелепипед, задавая подходящие граничные условия. При моделировании распространения возбуждения в целом сердце используют реалистичную геометрию желудочков млекопитающих с экспериментально измеренными тензорами проводимости g_i и g_e . В качестве граничных условий обычно предполагают условие непроницаемости для трансмембранного потенциала E и для внутриклеточного потенциала ϕ_i в кабельном уравнении. В уравнениях *bidomain* граничные условия для внеклеточного потенциала ϕ_e определяются спецификой задачи.

В качестве примера моделирования распространения потенциала действия с учётом реалистичной геометрии миокарда можно привести исследование динамики реентри – вращающихся волн возбуждения в миокарде желудочков.

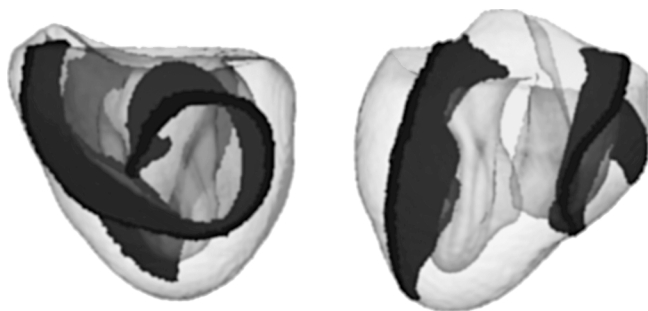


Рис. 15. Моделирование трёхмерного реентри в желудочках.

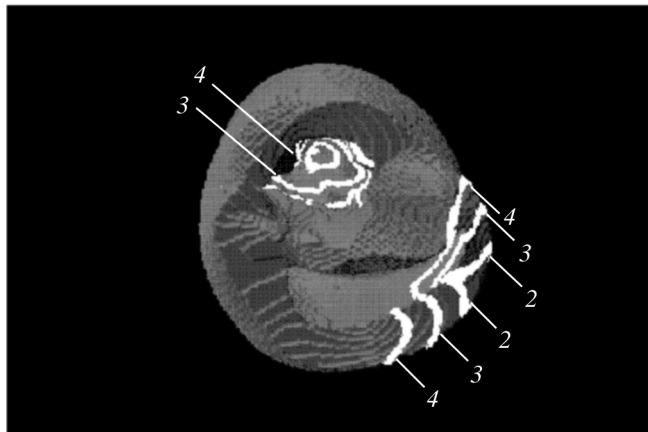
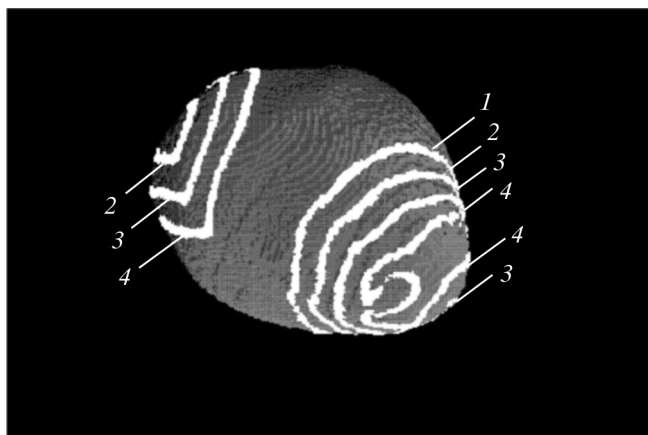


Рис. 16. Положения фронта волны на эпикарде (*вверху*) и эндокарде (*внизу*). Волновые картины, образованные вращающимся трансмурально вихревым кольцом, представляют собой концентрические окружности, что неотличимо от картин, создаваемых фокальным источником.

Экспериментальное исследование реентри сопряжено с большими трудностями, поэтому главным инструментом исследования вращающихся волн остаётся компьютерное моделирование. Пример моделирования трёхмерного реентри с использованием реалистичной геометрии сердца показан на рис. 15 [23]. Математический анализ динами-

ки реентри показывает, что волна возбуждения вращается вокруг особой области – ядра, внутри которого находится точка сингулярности. Точка сингулярности в трёхмерном случае становится линией, нитью трёхмерного реентри. Эта нить может начинаться и заканчиваться на границах среды, т.е. на эпикарде и эндокарде сердца, как на рис. 15. При других условиях концы нити могут замыкаться в кольцо, при этом реентри преобразуется в вихревое кольцо. С помощью трёхмерного компьютерного моделирования желудочков сердца было показано, что вихревое кольцо может образовываться интрамурально вблизи границы инфарктной зоны в сердце [22]. Интересно отметить, что такой вихрь, вращаясь внутри сердца, на его поверхности создает волновые картины в форме концентрических окружностей (рис. 16). В кардиологии известно, что подобные картины обычно возникают из-за совершенно другого источника волн – фокального источника, т.е. лишь по картинам на поверхности сердца невозможно диагностировать тип аномального источника автоволн, что чрезвычайно важно при диагностике и лечении некоторых аритмий. Однако волновые картины на поверхности сердца, получаемые, например, оптическим картированием, остаются единственно доступными экспериментальными данными. Таким образом, только компьютерное моделирование сегодня способно дать представление о динамике трансмурального распространения электрических импульсов в сердце. Следует отметить, что в приведённых выше примерах при моделировании использовалась детальная реалистичная модель геометрии желудочков, однако, в качестве модели отдельных клеток применялись рассмотренные выше концептуальные модели типа ФитцХью–Нагумо. Такой выбор, очевидно, обусловлен ограничением доступной мощности компьютерных ресурсов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ПЕРСПЕКТИВЫ И ОГРАНИЧЕНИЯ МОДЕЛЕЙ

Рассмотренные в данной работе детальные модели кардиоцитов основаны на формализме Ходжкина–Хаксли, предложенном 50 лет назад. Этот формализм подразумевает аппроксимацию трансмембранных токов гладкими кривыми, форма которых подбирается индивидуально для каждого тока на основе экспериментальных данных. С момента создания модели Ходжкина–Хаксли, представления о функционировании мембраны существенно расширились: в частности, стало известно, что мембранные токи проходят через каналы, сложные белковые молекулы со множеством состояний.

Согласно современным представлениям, канал может пребывать в нескольких состояниях: открытым, закрытым, инактивированным и др., причем переходы между этими состояниями можно описать согласно определённым схемам состояний и константам скоростей перехода. Такие схемы называют *кинетическими*, или, менее удачно, в западной литературе называют “марковскими цепочками” состояний. Очевидно, что от схемы перехода и констант скоростей зависит проводимость канала, т.е. величина, входящая в модель Ходжкина-Хаксли. Не устарела ли модель X-X в связи с современными данными о функционировании каналов? Ответ: нет, не устарела, поскольку изначально уравнения модели строились на аппроксимациях экспериментальных данных, т.е. уравнения хорошо описывают экспериментальные данные трансмембранных токов, не претендуя на описание динамики индивидуальных каналов.

Всегда ли можно игнорировать кинетическую схему состояний канала при моделировании электрической активности кардиоцитов? Нет, не всегда. Например, при некоторых генетических мутациях изменяется функционирование определённых каналов, например натриевого, что может приводить к синдрому длинного интервала QT [36], что, в свою очередь, вызывает аритмии типа Torsade de point или полиморфную желудочковую тахикардию.

Очевидно, в подобных специфических ситуациях учёт кинетических схем функционирования каналов необходим.

Другая важная особенность модели Ходжкина-Хаксли – это мембранные токи, аппроксимированные гладкими функциями, и, считается, что проводимость канала является функцией и непрерывно зависит от трансмембранного потенциала. Современные экспериментальные данные, полученные на одиночных каналах, показывают, что открытые и закрытые состояния канала стохастически чередуются во времени, т.е. канал скорее следует описывать стохастическим марковским процессом, чем регулярной гладкой функцией. Однако модель всё же адекватно описывает мембранные токи, поскольку одновременно в клетке функционирует множество, десятки тысяч каналов, что приводит к усреднению по ансамблю каналов.

Таким образом, модель, основанную на формализме Ходжкина-Хаксли, следует считать моделью о средних значениях токов в мембране, содержащих большое количество каналов. Если же это предположение нарушается, как это бывает при моделировании токов через небольшое число каналов, тогда следует отказаться от формализма

X-X и описывать эти токи, например, с помощью стохастических дифференциальных уравнений.

В данном обзоре не рассматривались вопросы электромеханического сопряжения и такое интересное современное использование компьютерного моделирования, как динамический клямп [92], когда модель кардиоцита играет роль виртуальной клетки, электрически связанной с настоящим кардиоцитом. Эти вопросы заслуживают рассмотрения в отдельной работе.

В целом результаты, изложенные в настоящем обзоре, можно разделить на две части. В первой части представлены данные, полученные с применением концептуальных математических моделей, что делает возможным их приложение как к процессам в миокарде, так и к широкому классу биологических и физико-химических систем. Цель этой части – продемонстрировать модели, созданные в первые годы применения моделирования в кардиологии.

Во второй части изложены результаты, полученные при применении детальных моделей кардиоцитов. Особенность детальных моделей – их применимость лишь к узкому классу объектов; так, например, при моделировании клеток синоатриального узла в модели учитывались функциональные различия клеток истинных и латентных водителей ритма, т.е. клеток, расстояние между которыми в синоатриальном узле не превышает одного миллиметра. Столь высокая специализация накладывает повышенные требования к моделям, однако точность вычислений, как правило, находится в пределах экспериментальной ошибки, что существенно повышает значимость полученных результатов.

Следует отметить, что создание и использование детальных моделей кардиоцитов и миокарда – это новое современное направление в электрофизиологии. Такие модели позволяют рассчитать одновременно десятки мембранных токов, трансмуральное проведение, что просто невозможно сделать экспериментально. Дальнейшее развитие детальных моделей, расширение их возможностей могут способствовать становлению новой области знаний – математической физиологии.

Работа поддержана РФФИ, грант № 07-04-01187.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиев Р.Р., Абрамочкин Д.В., Розенштраух Л.В. Теоретическое и экспериментальное изучение модальности реакций клеток водителя ритма синоатриального узла при вагусной стимуляции // Рос.

- физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2009. Т.95, № 1. С. 49–57.
2. Алиев Р.Р., Розенитраух Л.В. Теоретический анализ модальности реакций водителя ритма синусового узла в зависимости от временных характеристик действия на них ацетилхолина // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2006. Т. 92. № 9. С. 1069–1077.
 3. 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 // Док. Акад. Наук. 2004. Т. 397. № 5. С. 697–700.
 4. Алиев Р.Р., Федоров В.В., Розенитраух Л.В. Исследование влияния ацетилхолина на возбудимость клеток истинных водителей ритма синусового узла кролика методом компьютерного моделирования // Док. Акад. Наук. 2005. Т. 402. № 4. С. 548–550.
 5. Алиев Р.Р., Чайлахян Л.М. Исследование влияния ацетилхолина на внутриклеточный гомеостаз истинных водителей ритма синусового узла кролика методом компьютерного моделирования // Док. Акад. Наук. 2005. Т. 402. № 5. С. 689–692.
 6. Алиев Р.Р., Чайлахян Л.М. Исследование преавтоматической паузы под действием ацетилхолина в клетках истинных водителей ритма синусового узла кролика методом компьютерного моделирования // Док. Акад. Наук. 2005. Т. 402. № 6. С. 828–830.
 7. Жаботинский А.М. Автоволны в биофизике. В кн. Нелинейные волны. Самоорганизация. М.: Наука, 1983. С. 16–25.
 8. Заикин А.Н. Формирование, распространение, взаимодействие экситонов (автоволн – квазичастиц) в активной среде // Физическая мысль России. 1995. № 1. С. 54–63.
 9. Зельдович Я.Б., Франк-Каменецкий Д.А. Теория равномерного распространения пламени // Док. Акад. наук СССР. 1938. Т. 19. С. 693.
 10. Иваницкий Г.Р., Кринский В.И., Сельков Е.Е. Математическая биофизика клетки. М.: Наука, 1978.
 11. Кернер Б.С., Осипов В.В. Автосолитоны. М.: Наука, 1991.
 12. Лоскутов А.Ю., Михайлов А.С. Введение в синергетику. М.: “Наука”, 1980.
 13. Перцов А.М., Кринский В.И. Проведение в электрически связанных клетках: мембранный механизм латентности сердечные аритмии // Биофизика. 1973. Т. 18. С. 688–693.
 14. Полак Л.С., Михайлов А.С. Самоорганизация в неравновесных физико-химических системах. М.: Наука, 1983.
 15. Пригожин И. От существующего к возникающему. М.: Наука, 1985.
 16. Ризниченко Г.Ю. Лекции по математическим моделям в биологии. Москва-Ижевск: Изд-во РХД, 2002.
 17. Розенитраух Л.В., Холопов А.В., Юшманова А.В. Вагусное торможение – причина образования замкнутых путей проведения в предсердиях // Биофизика / 1970. Т. 15. С. 690–700.
 18. Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С. Математическая биофизика. М.: Наука, 1984.
 19. Смолянинов В.В. Математические модели биологических тканей. М.: Наука, 1980.
 20. Сюняев Р.А., Алиев Р.Р. Моделирование влияния щелевых контактов на синхронизацию истинных и латентных водителей ритма синусового узла // Биофизика. 2009. Т. 54. № 1. С. 77–80.
 21. Accili E.A., Proenza C., Baruscotti M., DiFrancesco D. From funny current to HCN channels: 20 years of excitation // News Physiol. Sci. 2002. V. 17. P. 32–37.
 22. Aliev R.R., Panfilov A.V. Modeling of Heart Excitation Patterns caused by a Local Inhomogeneity // J. theor. biol. 1996. V. 181. P. 33–40.
 23. Aliev R.R., Panfilov A.V. A simple two-variable model of cardiac excitation // Chaos, Solitons and Fractals. 1996. V. 7. № 3. P. 293–301.
 24. Aliev R.R., Rovinsky A.B. Spiral waves in the homogeneous and inhomogeneous Belousov-Zhabotinsky reaction // J. Phys. Chem. 1992. V. 96. P. 732–736.
 25. Balthazar van der Pol, J. van der Mark. The Heartbeat considered as a Relaxation oscillation, and an Electrical Model of the Heart // Phil. Mag. Suppl. 1928. V. 6. P. 763–775.
 26. Beeler G. W., Reuter H. Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres // J. Physiol. 1977. V. 268. P. 177–210.
 27. Bernstein J. Untersuchungen zur Thermodynamik der bioelektrischen // Strme. Pfligers Archiv. 1902. V. 92. P. 521–562.
 28. Bernstein J. Elektrobiologie. Die Lehre von den elektrischen Vorgngen im Organismus auf moderner Grundlage dargestellt. Braunschweig: Vieweg & Sohn.
 29. Bernus O.R., Wilders C., Zemlin W. et al. A computationally efficient electrophysiological model of human ventricular cells // Am. J. Physiol. 2002. V. 282. P. H2296–H2308.
 30. Bondarenko V.E., Szigeti G.P., Bett G.C. et al. Computer model of action potential of mouse ventricular myocytes // Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol. 2004. V. 287. P. H1378–H1403.
 31. Bowditch H.P. Über die Eigenthümlichkeiten der Reizbarkeit, welche die Muskelfasern des Herzens zeigen. Berichte über die Verhandlungen der Königlich-Sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften zu

- Leipzig: Mathematisch-Physische Klasse. 1871. V. 23. P. 652–689.
32. *Bristow D. G., Clark J.W.* A mathematical model of primary pacemaker cell in SA node of the heart // *Am. J. Physiol.* 1982. V. 243, № 2. P. H207–18.
33. *Bristow D. G., Clark J.W.* A mathematical model of the vagally driven primary pacemaker // *Am. J. Physiol.* V. 244, № 1. P. H150–61.
34. *Cabo C., Boyden P.A.* Electrical remodeling of the epicardial border zone in the canine infarcted heart: a computational analysis // *Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol.* 2003. V. 284. P. H372–H384.
35. *Chapman R.A., Fry C.H.* An analysis of the cable properties of frog ventricular myocardium // *J. Physiol.* 1978. V. 283. P. 263–282.
36. *Clancy C.E., Rudy Y.* Linking a genetic defect to its cellular phenotype in a cardiac arrhythmia // *Nature.* 1999. Aug 5. V. 400. № 6744. P. 566–9.
37. *Courtemanche M.R., Ramirez J., Natt S.* Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: Insights from a mathematical model // *Am. J. Physiol.* 1998. V. 275. № 44. P. H301–H321.
38. *Courtemanche M., Glass L., Keener J.P.* Instabilities of a propagating pulse in a ring of excitable media // *Phys. Rev. Lett.* 1993. V. 70. P. 2182–2185.
39. *Curtis H.J., Cole K.S.* Membrane action potentials from the squid axon // *J. Cell. Comp. Physiol.* 1940. V. 15. P. 147–157.
40. *Demir S.S., O'Rourke B., Tomaselli G.F. et al.* Action potential variation in canine ventricle: A modeling study // *Proc. Computers in Cardiology.* 1996. V. 23. P. 221–224.
41. *Demir S. S., Clark J.W., Murphey C.R., Giles W.R.* A mathematical model of a rabbit sinoatrial node cell // *Am. J. Physiol.* 1994. V. 35. P. 832–852.
42. *DiFrancesco D., Noble D.* A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes // *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* 1985. V. 307. P. 353–398.
43. *Dokos S., Celler B.G., Lovell N.H.* Vagal control of sinoatrial rhythm: A mathematical model // *J. of theor. Biol.* 1996. Sep. V. 182. P. 21–44.
44. *Earm Y. E., Noble D.* A model of single atrial cell: Relation between calcium current and calcium release // *Proc. R. Soc. Lond.*, 1990. V. 240. P. 83–96.
45. *Earm Y.E., Noble D.* A model of the single atrial cell: relation between calcium current and calcium release // *Proc. Roy. Soc. (London).* 1990. V. 240. P. 83–96.
46. *Elharrar V., Surawicz B.* Cycle length effect on restitution of action potential duration in dog cardiac fibers // *Am. J. Physiol.* 1983. V. 244. P. H782–H792.
47. *FitzHugh R.* Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane // *Biophysical J.* 1961. V. 1. P. 445–466.
48. *Hilgemann D.W., Noble D.* Excitation-contraction coupling and extracellular calcium transients in rabbit atrium: Reconstruction of basic cellular mechanisms // *Proc. R. Soc. (Lond.).* 1987. V. 230. P. 163–205.
49. *Hilgemann D.W., Noble D.* Excitation-contraction coupling and extracellular calcium transients in rabbit atrium: reconstruction of basic cellular mechanisms // *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 1987. V. 230. P. 163–205.
50. *Hodgkin A.L., Huxley A.F.* A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve // *J. Physiol.* 1952. V. 117. P. 500–544.
51. *Hume J.R., Duan D., Collier M.L. et al.* Anion transport in heart // *Physiol. Rev.* 2000. V. 80. P. 31–81.
52. *Hund T.J., Rudy Y.* Rate dependence and regulation of action potential and calcium transient in a canine cardiac ventricular cell model // *Circulation.* 2004. V. 110. P. 3168–3174.
53. *Iyer V., Mazhari R., Winslow R.L.* A computational model of the human left ventricular epicardial myocyte. *Biophys.* 2004. V. 87. P. 1507–1525.
54. *Jafri M. S., Rice J.J., Winslow R.L.* Cardiac Ca²⁺ dynamics: The roles of ryanodine receptor adaptation and sarcoplasmic reticulum load // *Biophysical J.* 1998. Mar. V. 74. P. 1149–1168.
55. *Kurata Y., Hisatome I., Imanishi S., Shibamoto T.* Dynamical description of sinoatrial node pacemaking: improved mathematical model for primary pacemaker cell // *Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol.* 2002. V. 283. P. H2074–H2101.
56. *Le Grice I.J., Smaill B.H., Chai L.Z.* Laminar structure of the heart: ventricular myocyte arrangement and connective tissue architecture in the dog // *Am. J. Physiol.* 1995. V. 269. P. H571–H582.
57. *Lindblad D. S., Murphey C.R., Clark J.W., Giles W.R.* A model of the action potential and underlying membrane currents in a rabbit atrial cell // *Am. J. Physiol.* 1996. V. 271. № 4. Pt 2. P. 1666–96.
58. *Lovell N.H., Cloherty S.L., Celler B.G., Dokos S.* A gradient model of cardiac pacemaker myocytes // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2004. V. 85. P. 301–323.
59. *Luo C.-H., Rudy Y.* A dynamic model of the ventricular cardiac action potential: I. simulations of ionic currents and concentration changes // *Circ. Res.* 1994. V. 74. № 6. P. 1071–1096.
60. *Luo C.-H., Rudy Y.* A dynamic model of the ventricular cardiac action potential: II. afterdepolarizations, triggered activity, and potentiation // *Circ. Res.* 1994. V. 74. № 6, P. 1097–1113.
61. *Luo C.-H., Rudy Y.* A model of the ventricular cardiac action potential // *Circ. Res.* 1991. V. 68. № 6. P. 1501–1526.
62. *Mangoni M.E., Traboulsie A., Leoni A.L.* Bradycardia and slowing of the atrioventricular conduction in mice

- lacking Ca_v3.1/1G Ttype calcium channels // *Circ. Res.* 2006. V. 98. P.1422–1430.
63. *Matsuoka S., Sarai N., Kuratomi S., Ono K. et al.* Role of individual ionic current systems in ventricular cells hypothesized by a model study // *J. Physiol.* 2003. V. 53. P. 105–123.
64. *McAllister R.E., Noble D., Tsien R.W.* Reconstruction of the electrical activity of cardiac purkinje fibres // *J. Physiol.* 1975. V. 251, P. 1–59.
65. *McAllister R.E., Noble D., Tsien R.W.* The time and voltage dependence of the slow outward current in cardiac Purkinje fibres // *J. Physiol.* 1966. V. 186. P. 632–662.
66. *Nerbonne, J.M.* Molecular basis of functional voltagegated K⁺ channel diversity in the mammalian myocardium // *J. Physiol. (Lond.)* 2000. V. 525. P. 285–298.
67. *Noble D.* A modification of the Hodgkin-Huxley equation applicable to Purkinje fibre action and pacemaker potentials // *J. Physiol.* 1962. V. 160. P. 317–352.
68. *Noble D., Varghese A., Kohl P., Noble P.* Improved guinea-pig ventricular cell model incorporating a diadic space, IKr and IKs, and length- and tensiondependent processes // *Can. J. Cardiol. J.an.* 1998. V. 14. № 1. P. 123–134.
69. *Noble D., Noble S.J.* A model of sino-atrial node electrical activity based on a modification of the DiFrancesco-Noble (1984) equations // *Proc. R. Soc. (Lond.) B. Biol. Sci.* 1984. V. 222. P. 295–304.
70. *Noble D., Tsien R.W.* The kinetics and rectifier properties of the slow potassium current in cardiac Purkinje fibers // *J. Physiol.* 1968. V. 195. P. 185–214.
71. *Nygren A.C. Fiset L. Firek J.W.* Mathematical model of an adult human atrial cell // *Circ. Res.* 1998. V. 82. P. 63–81.
72. *O'Rourke B., Kass D.A., Tomaselli G.F.* Mechanisms of altered excitation-contraction coupling in canine tachycardiainduced heart failure, I experimental studies // *Circ. Res.* 1999. V. 84. № 5. P. 562–570.
73. *Pandit S.V., Clark R.B., Giles W.R., Demir S.S.* A mathematical model of action potential heterogeneity in adult rat left ventricular myocytes // *Biophys J.* 2001. V. 81. P. 3029–3051.
74. *Priebe L., Beuckelmann D.J.* Simulation study of cellular electric properties in heart failure // *Circ Res.* V. 82. P. 1206–1223.
75. *Puglisi J.L., Bers D.M.* LabHEART: an interactive computer model of rabbit ventricular myocyte ion channels and Ca transport // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2001. V. 281. P. C2049–C2060.
76. *Ramirez R.J., Nattel S., Courtemanche M.* Mathematical analysis of canine atrial action potentials: Rate, regional factors, and electrical remodeling // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000. V. 279. P. H1767–H1785.
77. *Roden D.M., Balsler, J.R., George A.L., Anderson M.E.* Cardiac ion channels // *Annu. Rev. Physiol.* 2002. V. 64. P. 431–475.
78. *Rosenshtraukh L.V., Fedorov V.V., Sharifov O.F.* Cholinergic Fibrillation // In book *Cardiac Electrophysiology: from cell to bedside.* L.P. Zioes, J. Jalife, 4-th ed. W.B. Saunders Company. 2004. P. 306–316.
79. *Sachse F.B., Seemann G., Chaisaowong K., Wei D.* Quantitative reconstruction of cardiac electromechanics in human myocardium: assembly of electrophysiological and tension generation models // *J. Cardiovasc Electrophysiol.* 2003. V. 14. № S10. P. S210–S218.
80. *Sarai N., Matsuoka S., Kuratomi S.* Role of individual ionic current systems in the SA node hypothesized by a model study // *Jpn. J. Physiol.* 2003. V. 53. P. 125–134.
81. *Schram G., Pourrier M., Melnyk P., Nattel S.* Differential distribution of cardiac ion channel expression as a basis for regional specialization in electrical function // *Circ. Res.* 2002. V. 90. P. 939–950.
82. *Seemann G., Sachse F.B., Wei D.L., Dossel O.* Quantitative reconstruction of cardiac electromechanics in human myocardium: regional heterogeneity // *J. Cardiovasc Electrophysiol.* 2003. Oct. V. 14. № S10. P. S219–S228.
83. *Shannon T.R., Wang F, Puglisi J. et. al.* A mathematical treatment of integrated Ca dynamics within the ventricular myocyte // *Biophys.* 2004. V. 87. P. 3351–3371.
84. *Streeter D.D., Bassett D.L.* An engineering analysis of myocardial fiber orientation in the pig's left ventricle in systole // *Anat Rec.* 1966. V. 155. P. 503–511.
85. *Streeter D.D.* Gross morphology and fiber geometry of the heart. In: Geiger SR, ed. *Handbook of Physiology, Sec 2. The Cardiovascular System* American Physiology Society // Bethesda. MD: 1979. P. 61–112.
86. *ten Tusscher KHWJ., Noble D., Noble P.J., Panfilov A.V.* A model for human ventricular tissue // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2004. V. 286. P. H1573–H1589.
87. *ten Tusscher KHWJ., Noble D., Noble P.J., Panfilov A.V.* A model for human ventricular tissue // *Am. J. Physiol. Heart. Circ Physiol.* 2004. V. 286. P. H1573–H1589.
88. *ten Tusscher KHWJ., Panfilov A.V.* Alternans and spiral breakup in a human ventricular tissue model // *Am. J. Physiol. Heart. Circ Physiol.* 2006. V. 291. P. H1088–H1100.
89. *Tung L.* A bidomain model for describing ischemic myocardial D.C. potentials // PdD dissertation, Massachusetts Inst. Techn., Cambridge, MA, (1978).

90. *Weidmann S.* Electrical constants of trabecular muscle from mammalian heart // *J. Physiol.* 1970. V. 210. P. 1041–1054.
91. *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. P. 205–65.
92. *Wilders R.* Dynamic clamp: a powerful tool in cardiac electrophysiology // *J. Phys.* 2006. V. 576. P. 349–359.
93. *Winslow R. L., Rice J.J., Jafri S. et. al.* Mechanisms of altered excitation-contraction coupling in canine tachycardia-induced heart failure, II model studies // *Circ Res.* 1999. V. 84. P. 571–586.
94. *Yanagihara K., Noma A., Irisawa H.* Reconstruction of sino-atrial node pacemaker potential based on the voltage clamp experiments // *Jpn. J. Physiol.* 1980. V. 30. № 6. P. 841–857.
95. *Zhang H., Holden A.V., Kodama I.* Mathematical models of action potentials in the periphery and center of the rabbit sinoatrial node // *Am. J. Physiol.* 2000. V. 279. № 1. P. 397–421.

Поступила в редакцию
15.01.2010 г.

Computer Simulations of Electrical Activity of the Heart

R. R. Aliev

ITEB RAN, Puschino, Moscow Region

Computer simulations of electrical activity in the heart involve three levels of complexity: simulations of a single cardiocyte, a slab of tissue and the whole organ. For each of the levels there are both conceptual mathematical models to describe the common features of the dynamics, and detailed models to estimate parameters with the precision comparable to that obtained in the experiment. I consider modern approaches and provide examples of simulations; the accent is on simulations of action potential and membrane currents.