

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ПРОЦЕСІВ ТА СИСТЕМ

УДК 612.173:004.942 (045)

Д. Е. Мельников,

Э. Г. Азнакаев, д-р физ.-мат. наук, проф.

**МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ
В КАРДИОМИОЦИТАХ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ**

Национальный авиационный университет, e-mail: aznakayev@nau.edu.ua

*Исследовано влияние параметров математической модели при моделировании электрических процессов в кардиомиоцитах миокарда.***Ключевые слова:** сердечная мышца, кардиомиоцит, параметрическое управление.

Вступление и постановка задачи. Источники развития сердечной поперечнополосатой мышечной ткани – симметричные участки висцерального листка спланхнотома в шейной части зародыша – миоэпикардальные пластинки. В ходе гистогенеза возникает 5 видов кардиомиоцитов – рабочие (сократительные), синусные (пейсмекерные), переходные, проводящие и секреторные.

Рабочие кардиомиоциты образуют свои цепочки. Именно они, укорачиваясь, обеспечивают силу сокращения всей сердечной мышцы. Рабочие кардиомиоциты способны передавать управляющие сигналы друг другу. Синусные – способны автоматически в определенном ритме сменять состояние сокращения на состояние расслабления. Именно они воспринимают управляющие сигналы от нервных волокон в ответ на что изменяют ритм сократительной деятельности. Синусные кардиомиоциты передают управляющие сигналы переходным кардиомиоцитам, а последние – проводящим. Проводящие кардиомиоциты образуют цепочки клеток, соединенных своими концами. Первая клетка в цепочке воспринимает управляющие сигналы от синусных кардиомиоцитов и передает их далее – другим проводящим кардиомиоцитам. Клетки, замыкающие цепочку, передают сигнал через переходные кардиомиоциты рабочим. Секреторные кардиомиоциты выполняют особую функцию. Они вырабатывают натрийуретический фактор (гормон), участвующий в процессах регуляции мочеобразования и в некоторых других процессах. Все кардиомиоциты покрыты базальной мембраной [1].

При стимуляции мышечного волокна под воздействием химического, электрического или механического раздражителя внутриклеточный электрод регистрирует потенциал действия (ПД). Он возникает в результате последовательных, быстро сменяющих друг друга изменений физико-химических свойств клеточной мембраны, которые приводят к нарушению ее проницаемости для различных ионов и их переносу, что вызывает изменения мембранного потенциала (ионная гипотеза Ходжкина–Хаксли).

Потенциал действия состоит из двух основных фаз: деполяризации и реполяризации (рис. 1).

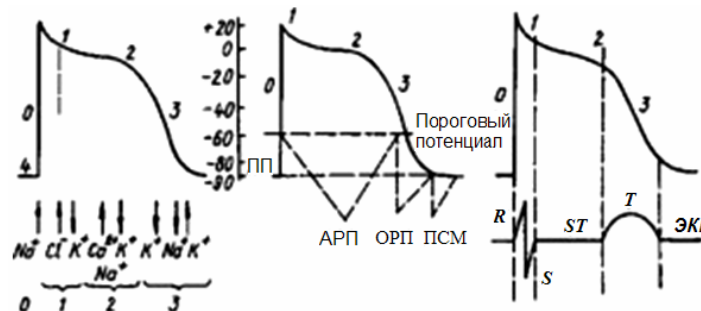


Рис. 1. Потенциал действия клетки сократительного миокарда желудочка: 0 – деполяризация; 1, 2, 3 – фазы реполяризации ПД; ПП – потенциал покоя; АРП – абсолютный рефрактерный период; ОРП – относительный рефрактерный период; ПСН – период супернормальности

Анализ последних исследований и публикаций. Рассмотрим существующие на сегодня методики моделирования кардиомиоцитов.

Так, например, модель сердца «как непрерывно-импульсной системы, комбинированной с управлением от обратной связи, по возмущению и с форсажем» [2] рассматривает миокард, в покое проявляющий вязкоупругие свойства. Он может быть представлен четырехэлементной реологической моделью. Необходимо учесть постоянно сокращенные и постоянно растянутые саркомеры, вариацию этих отношений от сокращения к сокращению и их распределение по анатомическим структурам сердца. Также при сокращении миокард развивает активное напряжение, зависящее от исходной длины мышцы.

Сердце рассматривается как четырехкамерный резервуар. При этом связь давления в полости каждой камеры сердца с напряжением в стенке и размерами полости определяется законом Лапласа. Поток крови через клапаны сердца определяется градиентом давления, сопротивлением клапана и инерционностью крови, структурой выходных и входных частей мышечных полостей. Открытие клапана происходит в момент, когда давление по одну сторону от клапана превышает давление по другую сторону. Закрытие клапана обусловлено обратным током (регургитацией) некоторого объема крови.

Взаимоотношения перечисленных выше закономерностей, зависимостей и феноменов определяют и сами подчинены саморегуляции мышечных полостей: сердце в целом следит за венозным притоком, обеспечивая выброс крови, соответствующий запросу тканей (метаболическому запросу), несмотря на возмущения.

Напряжение σ вдоль направления сократительных нитей $\sigma = \sigma_s S_s + \sigma_c S_c$, где σ_c , σ_s – напряжения соответственно в сократительных нитях и эластичном веществе; S – площадь рассматриваемой области, перпендикулярная направлению сократительных нитей ($S = S_c + S_s$); S_c и S_s – части площади, занимаемые сократительными нитями и эластичным материалом соответственно.

Вводятся E_{PE} , k_{PE} , E_{SE} , k_{SE} – параметры, характеризующие упругие свойства эластичного вещества и сократительных нитей. Ударный и конечный диастолический объемы ($V_{уд}$ и $V_{кд}$) желудочка определяются выражением $V_{уд} = k(V_{кд} - U_c)$: k – насосный коэффициент, который можно интерпретировать как коэффициент сократимости; U_c – параметр линейной аппроксимации зависимости Старлинга; V_{CE} – объем полости за вычетом той части, которая обусловлена растяжением последовательных эластических элементов.

Сопротивление клапана определится логическими отношениями

$$\rho(\Delta) = \begin{cases} \rho^*, & \text{при } \Delta = 0, \\ \frac{2\rho^*}{1 + e^{\beta\Delta}} & \text{при } |\Delta| < \Delta^*, \\ 0, & \text{при } |\Delta| \geq \Delta^*. \end{cases}$$

В совокупности биофизические закономерности подчинены системе саморегуляции функции отдельно левого и правого сердца с передаточной функцией

$$K^{(*)}(z) = V_2^{(*)}(z) / W^{(*)}(z) = K(a_1 z - 1) z / \left[(a z^2 + (k - 1 - a_2) z - (k - 1) a_2) \right]$$

здесь нейрогуморальные влияния постоянны, частота близка к норме (ЧСС = 100 ± 20), венозное давление может изменяться от 5 до 15 мм рт. ст., скорость его изменения меньше чем 0,07 мм рт. ст. между двумя сокращениями сердца, среднее артериальное давление может варьировать от 40 до 150 мм рт. ст. со скоростью 0,3 мм рт. ст. за удар. [2]. Таким образом, автор делает вывод о моделировании структуры системы саморегуляции сердца.

Математическая модель исследуемого элемента. Рассмотрим «описательный» подход к моделированию на примере [3]. Отправной точкой в исследовании авторы принимают фибрилляцию – состояние, при котором кардиомиоциты сокращаются несогласованно,

асинхронно. В результате, сердце как насос не выполняет своей функции, возникает кислородное голодание, которое особенно опасно для мозга – он живет в таких условиях всего несколько минут.

Невозбужденные клетки миокарда обладают потенциалом покоя (от -70 до -90 мВ), который под действием различных факторов изменяется. Он может стать более отрицательным, тогда мембрана гиперполяризуется, но может и уменьшиться при ее деполяризации. Входящие в клетку катионы (прежде всего Na^+ и Ca^{2+}) всегда деполяризуют мембрану, а выходящие (в основном K^+) – гиперполяризуют. Быстрый сдвиг потенциала покоя в положительном направлении называют ПД, который и побуждает клетки сердца к сокращению.

Прямая зависимость сокращения кардиомиоцита от его возбуждения (возникновения ПД), т. е. электромеханическое сопряжение, уже детально изучена, но существовали клинические данные, свидетельствующие о наличии в миокарде обратной связи – изменении электрических процессов под действием механических факторов: растяжения миокарда и (или) изменения его сократительной активности.

Суммарный ток, протекающий через мембрану кардиомиоцита, тоже увеличивается по мере растяжения клетки и исчезает при возвращении ее длины к исходной. Полученные результаты позволяют, по мнению авторов, заключить, что не только электрическое возбуждение приводит к сокращению или расслаблению клеток сердца, т. е. к их механическому изменению, но и наоборот – на механическое воздействие кардиомиоциты отвечают электрической активностью. Однако если прямая связь обеспечивает нормальный сердечный ритм, то обратная сказывается противоположным образом – нарушением ритмики.

Кардиомиоциты эффективно преобразуют механическое раздражение в электрические ответы, причем работа первых клеток модулируется вторыми. В здоровом сердце растяжение кардиомиоцитов, приводящее к деполяризации их мембраны, и растяжение фибробластов, вызывающее гиперполяризацию, находятся в равновесии. При патологии же реакция на такое механическое раздражение выражена особенно сильно, но по-разному в тех и других клетках. Если величина гиперполяризации фибробластов больше, чем деполяризации кардиомиоцитов, сердечный ритм становится реже и даже может прекратиться. И наоборот, если преобладает последняя, начинается аритмия и может развиваться фибрилляция.

И, наконец, рассмотрим «вычислительную» модель. Примером такой модели является разработка вычислительной методики, предназначенной для исследования кровообращения в организме [4] под действием периодически сокращающегося сердца. Авторами обращается внимание на взаимное влияние различных органов (в первую очередь почки) на давление в кровеносной системе. Предусматривается изучение воздействия разнообразных факторов, связанных с отклонениями от нормы функциональных характеристик сосуда, на состояние системы в целом, а также способов компенсации дефектов сосудов, например, шунтирования.

Система кровообращения формально описывается графом, состоящим из ребер и вершин. Ребра графа соответствуют отдельным крупным сосудам кровеносной системы или жгутам функционально однородных мелких сосудов. Вершинам графа приписаны функциональные свойства либо участков ветвления кровеносных сосудов, либо мышечных тканей, либо отдельных органов живого организма. В основу описания движения крови в кровеносной системе положены законы сохранения массы и импульса (количества движения). Сосуды считаются достаточно протяженными по сравнению со своими поперечными размерами (диаметром), что позволяет использовать для их математического описания квазиодномерное приближение.

В качестве пространственной координаты x выбрана длина дуги (оси сосуда), проходящей через центры круговых сечений сосуда. Площадь сечения $S(x, t)$ зависит от координаты x и времени t . Скорость движения крови считается направленной вдоль оси сосуда и обозначается $U(x, t)$. Давление в крови – $p(x, t)$. Плотность крови ρ считается постоянной

(несжимаемая жидкость). Закон сохранения импульса (количества движения) приводит к дифференциальному уравнению

$$\frac{\partial uS}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x}(u^2S) + \frac{S}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x} = SF_T + SF_{\text{тр}}.$$

Здесь F_T – плотность гравитационной силы, которая в простейшем случае равна $F_T = g \cos \varphi$, где φ – угол между осью сосуда и направлением вектора ускорения свободного падения, величина которого равна g . Сила $F_{\text{тр}}$ – сила вязкого трения о стенки сосуда [5].

После преобразований уравнение (1) приводится к виду

$$\frac{\partial u}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{u^2}{2} \right) + \frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x} = F_T + F_{\text{тр}}.$$

Упруго-механические свойства сосудов учитываются в приближении простейшей модели изотропной тонкой оболочки. Далее рассматриваются неоднородные уравнения гемодинамики для одного сосуда вида

$$\begin{aligned} \frac{\partial s}{\partial t} + \frac{\partial us}{\partial x} &= 0, \\ \frac{\partial u}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{u^2}{2} + \frac{p}{\rho} \right) &= \frac{1}{\rho} q_f, \\ s &= s(p). \end{aligned}$$

Здесь $g_f(x, t)$ – объёмная плотность внешней силы. Учитывая, что

$$\frac{\partial s}{\partial t} = \theta(p) \frac{\partial p}{\partial t}, \quad \frac{\partial s}{\partial x} = \theta(p) \frac{\partial p}{\partial x}, \quad \theta(p) = \frac{\partial s(p)}{\partial p},$$

получают характеристическую форму записи системы уравнений гемодинамики:

$$\pm \frac{1}{\rho c(p)} \left(\frac{\partial p}{\partial t} + \lambda \pm \frac{\partial p}{\partial x} \right) + \frac{\partial u}{\partial t} + \lambda \pm \frac{\partial u}{\partial x} = \frac{1}{\rho} q_f,$$

В результате моделирования авторами [6] получены зависимости, представляющие собой графики функции расхода $q(t)$ в артериях левой и правой рук и правой ноги в течении двух сердечных периодов.

Математическая модель системы кровообращения на графе эластичных сосудов является очень чувствительной по отношению к постановке начальных данных и значениям параметров сосудов и узлов сопряжения. В частности, неудачный выбор параметров узлов и сосудов может приводить к явлениям нефизического резонанса в сосудах, эффектам «запираания» в узлах и т. п.

Вместо описания элементов различной природы, будь-то электронных устройств, или же биологических объектов, на микрофизическом уровне модельных представлений о строении вещества, в инженерной практике более целесообразным является другой подход, основанный на том, что при разнообразии явлений и свойств, на которых основаны моделируемые системы, все они рассматриваются с единой точки зрения в том смысле, что характер применения данных устройств и объектов определяется реализующимися на доступных внешних входах функциями, притом, что степень сложности их внутренней структуры не имеет никакого значения для работы системы, в которую они входят, и работу которой определяют.

На данном подходе основана теория электрических цепей, методами которой можно смоделировать самые сложные физические и физиологические структуры, не уточняя их внутреннее устройство. Рассмотрим уравнение состояния – функциональную связь между

параметрами состояния, соответствующими, в общем случае, заданному роду взаимодействия системы с окружающей средой. Один из параметров является причиной возникновения процессов в исследуемой системе, другой представляет собой ее реакцию на воздействие данного рода.

Для описания функциональной связи между параметрами состояния используется одномерная модель [7] в виде особой формы записи уравнения баланса относительно некоторой координаты состояния Q . Модель имеет вид

$$\frac{dQ(t)}{dt} + \frac{1}{\tau_r(Q)} Q(t - \tau_0) = \sum_{k=1}^n x_k(Q) F_k(t). \quad (1)$$

Величины в формуле (1) имеют следующий смысл. Если обозначить любое из экстенсивных свойств системы в момент времени t и точке r элементарного физического объема dr через $G(t, r)$, то переменную $Q = \int_V G(t, r) dr$ можно назвать количеством свойства в объеме V . При этом под Q понимается макроскопическая величина, усредненная по системе соответствующих характеристик частиц.

Величина, определяющая сторонний источник, выражается через входное воздействие $F_k(t)$. Входная характеристика системы – x_k . Величина τ_r , называемая временем релаксации, отражает соотношение между консервативной и диссипативной составляющими системы, определяя тем самым ее динамическую инерционность.

Модель (1) представляет собой уравнение с отклоняющимся аргументом τ_0 , отражая таким образом движение Q в пространстве с конечной скоростью, то есть описывая процесс с последействием.

Уравнения такого рода используются, когда в рассматриваемой задаче состояние системы зависит не только от факторов, воздействующих на нее в настоящий момент времени, но и от состояния данной системы в некоторый момент времени, предшествовавший рассматриваемому.

В дальнейшем будем рассматривать в качестве электрического резонатора такой элемент электрической цепи, как сегнетоэлектрический конденсатор, что вызвано схожими с рассматриваемыми нами в данной работе объектами нелинейными характеристиками. Сама по себе, «в чистом виде», модель сегнетоэлектрического конденсатора имеет в основном теоретическое значение, так как сами по себе элементы применяются крайне редко. Так как любой радиоэлектронный компонент – это всего лишь один из множества составляющих устройства, в состав которого он входит наряду с другими составными частями, так и физиологический объект взаимодействует с множеством окружающих его объектов.

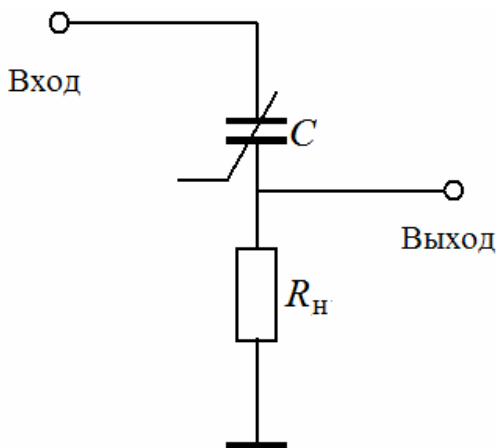


Рис. 2. Исследуемая схема

Рассмотрим случай включения сегнетоэлектрического конденсатора в простейшую электрическую цепь, предназначенную, в первую очередь, для съема его характеристик. Схема такой цепи изображена на рис. 2.

С учетом сопротивления цепи, включенного последовательно с конденсатором, уравнение модели преобразуется к виду:

$$\begin{cases} U_c(t) = U(t) - R \frac{dq}{dt}, \\ \frac{dq(t)}{dt} + \frac{1}{\tau_r(q)} q(t) = \sigma(q)u(t). \end{cases}$$

Исследование вынужденных колебаний в таком контуре позволяет получить графики ПД вида, представленного на рис. 3, которые позволяют получить приемлемое описание электрических процессов при различных начальных условиях модели.

Выводы. В работе показано, что применение предлагаемого подхода для моделирования электрических процессов в кардиомиоцитах сердечной мышцы не только позволит описать фактические процессы, но и смоделировать ПД, в зависимости от той или иной патологии сердца, путем ее учета в виде начальных условий решения уравнения модели. Это подтверждается также и результатами предыдущих работ авторов [8; 9].

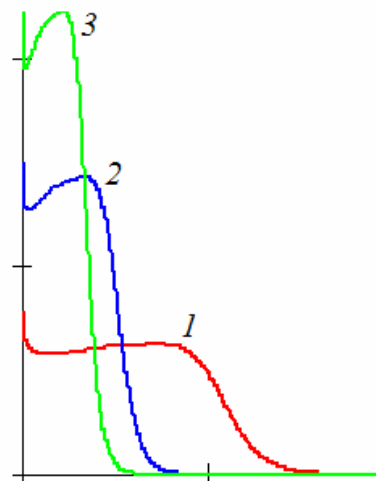


Рис. 3. Описание электрических процессов при различных начальных условиях модели: 1 – $U = 10$ В; 2 – $U = 20$ В; 3 – $U = 30$ В;

Список литературы

1. *Гістологія* / под ред. В. Г. Елисеєва. – М.: Медицина, 1983. – 615 с.
2. *Математические модели сердца*. http://lischouk.ru/?page_id=153
3. *Ежов А. А.* Нейронные сети в медицине / А. А. Ежов, В. В. Нечеткий // *Открытые системы*, 1997, №4. – С. 34 – 37.
4. *Регирер С. А.* Лекции по биологической механике. – М.: МГУ – 1980. 144 с.
5. *Ландау Л. Д.* Гидродинамика / Л. Д. Ландау, Е. М. Лифшиц – М.: Наука, 1988. – 736 с.
6. *Методика математического моделирования сердечно-сосудистой системы* / М. В. Абакумов, И. В. Ашметков, Н. Б. Есикова и др. // *Математическое моделирование* – 2000. – Т.12, № 2. – С. 106 – 117.
7. *Бокринская А. А.* Обобщенные модели состояния / X междунар. конф. по нелинейным колебаниям: тезисы докл. – София: Изд-во Болгарской академии наук, 1984. – 129 с.
8. *Азнакаев Э. Г.* Моделирование электрических сигналов сердечной мышцы / Э. Г. Азнакаев, Д. Е. Мельников // *Електроніка та системи управління*. – 2008. – №7. – С. 59 – 63.
9. *Азнакаев Э. Г.* Исследование нелинейных моделей биологических систем / Э. Г. Азнакаев, Д. Е. Мельников // *Електроніка та системи управління*. – 2007. – №7. – С. 45 – 50.

Д. Є. Мельников, Е. Г. Азнакаєв

Моделювання електричних процесів у кардіоміоцитах серцевого м'яза

Досліджено вплив параметрів математичної моделі під час моделювання електричних процесів в кардіоміоцитах міокарду.

D. E. Melnikov, E. G. Aznakaev

Design of electric processes in cardiomyocytes of myocardium

There are investigated the influence of mathematical model parameters, describing the muscle fibers of myocardium-cardiomyocytes on the results of analysis.