

УДК: 577.352.5

## Синхронизация и хаос в сетях связанных отображений в приложении к моделированию сердечной динамики

Е. А. Павлов<sup>а</sup>, Г. В. Осипов<sup>б</sup>

Нижегородский государственный университет,  
Россия, 603950, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23

E-mail: <sup>а</sup> eugene-pavlov@mail.ru, <sup>б</sup> grosipov@gmail.com

Получено 31 марта 2011 г.

На основе отображения, построенного путем упрощения и редукции модели Луо–Руди, исследуется динамика ансамблей связанных элементов в приложении к моделированию пространственно-временных процессов в сердечной мышце. В частности, представлены возможности отображения в воспроизведении различных режимов сердечной активности, в том числе возбудимого и осцилляторного режимов. Рассмотрена динамика цепочек и решеток связанных осцилляторных элементов со случайным распределением индивидуальных частот. Обнаружены эффекты кластерной синхронизации и переход к глобальной синхронизации при увеличении силы связи. Проанализировано распространение импульсов по цепочке, а также концентрических и спиральных волн в двумерной решетке связанных отображений, моделирующих динамику возбудимых сред. Изучены характеристики спиральной волны в зависимости от изменения индивидуальных параметров и связи. Проведено исследование смешанных ансамблей, состоящих из возбудимых и осцилляторных элементов с градиентным изменением свойств, в том числе в приложении к задаче описания нормального и патологического характера функционирования синоатриального узла.

Ключевые слова: отображение, возбудимая клетка, осцилляторная клетка, синхронизация, пространственно-временная динамика

### Synchronization and chaos in networks of coupled maps in application to modeling of cardiac dynamics

E. A. Pavlov, G. V. Osipov

*Nizhny Novgorod State University, 23 Gagarin Avenue, Nizhny Novgorod, 603950, Russia*

**Abstract.** — The dynamics of coupled elements' ensembles are investigated in the context of description of spatio-temporal processes in the myocardium. Basic element is map-based model constructed by simplification and reduction of Luo-Rudy model. In particular, capabilities of the model in replication of different regimes of cardiac activity are shown, including excitable and oscillatory regimes. The dynamics of 1D and 2D lattices of coupled oscillatory elements with a random distribution of individual frequencies are considered. Effects of cluster synchronization and transition to global synchronization by increasing of coupling strength are discussed. Impulse propagation in the chain of excitable cells has been observed. Analysis of 2D lattice of excitable elements with target and spiral waves have been made. The characteristics of the spiral wave has been analyzed in depending on the individual parameters of the map and coupling strength between elements of the lattice. A study of mixed ensembles consisting of excitable and oscillatory elements with a gradient changing of the properties have been made, including the task for description of normal and pathological activity of the sinoatrial node.

Keywords: map, excitable cell, oscillatory cell, synchronization, spatio-temporal dynamics

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2011, vol. 3, no. 4, pp. 439–453 (Russian).

Работа выполнена при поддержке РФФИ (гранты № 08-02-92004, № 08-02-97049, № 10-02-00940) и при поддержке Федеральной целевой программы "Научные и научно-педагогические кадры инновационной России" на 2009–2013 гг. (контракты № П2308, № 02.740.11.5138, № П2018).

## Введение

Математическое моделирование и методы нелинейной динамики играют сегодня фундаментальную роль при изучении и объяснении процессов, протекающих в разнообразных биологических системах и на различных уровнях их описания. Одной из таких наиболее важных задач является анализ сердечной динамики. Действительно, сердце является динамической системой: происходящие в нем процессы могут быть описаны как эволюция некоторых переменных состояний: электрических мембранных потенциалов, проводимостей ионных каналов, ионных токов. Такое описание можно получить, анализируя соответствующие математические модели. Упрощенно сердечную ткань можно рассматривать как среду, состоящую из осцилляторных (пейсмекерных) и возбудимых элементов-клеток. При этом каждая клетка описывается феноменологическими уравнениями типа Ходжкина–Хаксли. В настоящее время существует достаточно много различных моделей сердечных клеток [Noble, 1962; Beeler, Reuter, 1977; Luo, Rudy, 1991; Courtemanche, Ramirez, Nattel, 1998; Bernus et al., 2002; Ten Tusscher et al., 2004; Zhang et al., 2000; Kurata et al., 2002], основанных на экспериментальных данных и позволяющих детально описать клетку на основе ионных токов. Такие модели строятся в основном в форме ОДУ и включают достаточно большое число динамических переменных, что обусловлено сложной структурой ионных токов, вовлеченных в формирование мембранного потенциала. Наличие данного факта представляет собой определенные трудности для теоретического анализа модели. Кроме того, исследование ансамблей, состоящих из большого числа связанных элементов (тем более с физиологически реалистичной структурой), представляет собой процесс, требующий значительных вычислительных ресурсов и времени. К настоящему времени известны альтернативные способы моделирования биологических процессов с использованием отображений. Данный подход успешно использовался при разработке большого числа моделей нейронов (см. [Ibarz, Casado, Sanjuan, 2011] и ссылки там). Некоторые свойства отображений, такие как простота и высокая вычислительная эффективность, сделали их удобными для использования при моделировании. Однако в большинстве случаев такие модели позволяют лишь качественно описать происходящие в клетке процессы и требуют существенных поправок при моделировании того или иного нового эффекта.

Нами была предпринята попытка совместить лучшие стороны этих направлений для моделирования сердечной динамики, т. е. создать простую вычислительно-эффективную модель сердечной клетки с биологически релевантными параметрами и на ее основе воспроизвести (и по возможности объяснить) динамические механизмы активности миокарда. По этой причине была подробно изучена индивидуальная динамика большого числа моделей [Luo, Rudy, 1991; Courtemanche, Ramirez, Nattel, 1998; Bernus et al., 2002; Ten Tusscher et al., 2004; Zhang et al., 2000; Kurata et al., 2002], а именно, проведен детальный анализ динамических переменных и ионных токов на предмет возможности и обоснованности их включения в разрабатываемую модель. Представленная модель построена преимущественно (с некоторыми дополнениями) на основе широко известной модели Луо–Руди [Luo, Rudy, 1991], которая затем была значительно упрощена и сведена к модели с дискретным временем. Таким образом, нам удалось свести систему ОДУ с 8-ю динамическими переменными к 4-мерному отображению, сохранив при этом основные электрофизиологические параметры и свойства. На основе полученной модели была исследована динамика ансамблей связанных элементов в приложении к моделированию пространственно-временных процессов в сердечной мышце. Поэтому основная часть данной работы посвящена именно анализу особенностей синхронизации и выявлению некоторых волновых эффектов в ансамблях связанных элементов (с возбудимой, осцилляторной и смешанной динамикой). При этом при воспроизведении тех или иных динамических эффектов мы стараемся проанализировать связь между полученными численными результатами и процессами, происходящими в реальной сердечной ткани.

## Индивидуальная динамика модели

### Описание модели

Модель представляет собой четырехмерное отображение и в общем виде может быть записана следующим образом

$$\begin{cases} V_{n+1} = V_n + \frac{1}{C_m} (-I_{ion}) + I_{st} + d\Delta_d(V_n), \\ x_{n+1} = x_n + (x_\infty(V_n) - x_n)/\tau_x(V_n), \\ y_{n+1} = \alpha_y(V_n)(1 - y_n) - \beta_y(V_n)y_n, \\ z_{n+1} = \alpha_z(V_n)(1 - z_n) - \beta_z(V_n)z_n, \end{cases}$$

где переменная  $V_n$  описывает напряжение мембраны, измеряемое в милливольтках,  $C_m = 1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$  — мембранную емкость,  $d$  — электрическая связь между близлежащими клетками (осуществляемая через гЭП-контакты),  $\Delta_d$  — разностный оператор второго порядка (дискретный Лапласиан),  $I_{st}$  — приложенный стимул,  $x_n, y_n, z_n$  — воротные переменные соответствующих ионных токов. Единица модельного времени (одна итерация отображения) — 1 миллисекунда.  $I_{ion}$  — сумма шести ионных токов:

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{Ca} + I_{Kd} + I_{Ki} + I_{oc} + I_d,$$

где  $I_{Na}$  — быстрый натриевый ток,  $I_{Ca}$  — кальциевый ток L-типа,  $I_{Kd}$  — потенциал-управляемый калиевый ток,  $I_{Ki}$  — стационарный калиевый ток,  $I_{oc}$  — обобщенный ток, включающий остальные токи, вовлеченные в формирование мембранного потенциала (МП),  $I_d$  — постоянный ток деполяризации. Все токи измеряются в  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$  и определяются следующими выражениями:

$$\begin{aligned} I_{Na} &= g_{Na} x_n^2 (V_n - E_{Na}) m_\infty(V_n), \\ I_{Ca} &= 0.56 g_{Ca} y_n (V_n - E_{Ca}), \\ I_{Kd} &= g_{Kd} z_n F_{Kd}(V_n), \\ I_{Ki} &= g_{Ki} F_{Ki}(V_n), \\ I_{oc} &= I_{pp}(V_n) + I_{bg}(V_n), \end{aligned}$$

где  $g_i$  с  $i = \text{Na}, \text{Ca}, \text{Kd}, \text{Ki}$  — максимальные проводимости соответствующих ионных токов,  $E_{Na}$  и  $E_{Ca}$  — потенциалы реверсии для натрия и кальция. Функции:  $x_\infty$  — стационарный уровень проводимости и  $\tau_x$  — характерный временной масштаб изменения переменной инактивации  $I_{Na}$ ;  $m_\infty$  — стационарный уровень проводимости переменной активации  $I_{Na}$ ;  $F_{Kd}$  и  $F_{Ki}$  — инактивационные функции для  $I_{Kd}$  и  $I_{Ki}$ ;  $\alpha_i, \beta_i$  — кинетические константы скоростей изменения воротных переменных  $y_n$  и  $z_n$ ;  $I_{pp}, I_{bg}$  — плато-индуцируемый и фоновый компоненты тока  $I_{oc}$ . Все они представляют собой полиномиальные аппроксимации соответствующих функций из [Luo, Rudy, 1991] и [Bernus et al., 2002].

### Свойства модели

Как упоминалось ранее, модель устроена таким образом, чтобы воспроизводить все основные электрофизиологические свойства моделей, построенных на основе экспериментальных данных. Таким образом, демонстрируя достаточно хорошее соответствие с процессами в реальных сердечных клетках, предлагаемая модель дает широкие возможности для ее применения при моделировании. Так можно провести некоторую связь между изменением индивидуальных параметров модели (проводимостей ионных каналов) и использованием определенных медицинских препаратов [Гренадер, 1987]. Известно, что блокаторы кальциевых каналов, такие как верапамил и дилтиазем, приводят к уменьшению  $g_{Ca}$ , уменьшая тем самым продолжительность

мембранного потенциала и снижая частоту сердечных сокращений. Изменение продолжительности мембранного потенциала при вариации параметра  $g_{Ca}$  представлено на рис. 1, а (значения параметров модели:  $g_{Na} = 23$ ,  $g_{Kd} = 0.282$ ,  $g_{Ki} = 0.6047$ ,  $E_{Na} = 54.4$ ,  $E_{Ca} = 118.7$ ,  $I_d = 0$ ). Также применение определенных блокаторов  $K^+$ -каналов существенно продлевает плато. Этот эффект изменения  $g_{Kd}$  представлен на рис. 1, б (значения параметров:  $g_{Na} = 23$ ,  $g_{Ca} = 0.09$ ,  $g_{Ki} = 0.6047$ ,  $E_{Na} = 54.4$ ,  $E_{Ca} = 118.7$ ,  $I_d = 0$ ). Таким образом, за счет регулирования параметров  $g_{Ca}$  и  $g_{Kd}$  мы можем контролировать продолжительность и форму мембранного потенциала клетки. Это свойство модели является очень важным при моделировании различных участков сердечной ткани (синцития) в зависимости от указанных типов клеток (миоциты в предсердиях или желудочках, клетки волокон Пуркинье и др.). Описанные эффекты также дают возможность моделирования различных патологических изменений ионных концентраций в сердечных клетках, приводящих к нарушению сердечного ритма и проведения, и применения различных медицинских препаратов с целью их восстановления.

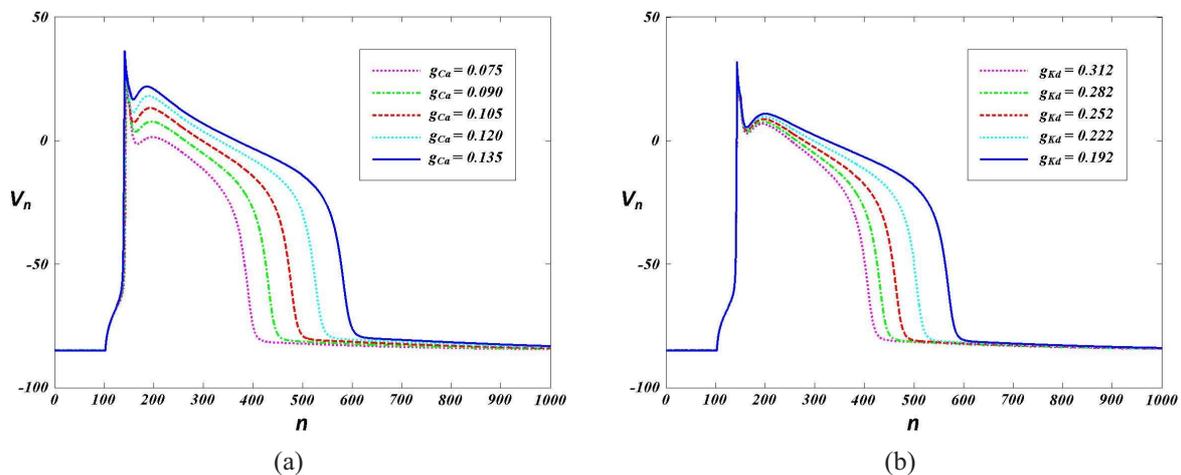


Рис. 1. Изменение формы мембранного потенциала в случае возбудимой клетки при различных значениях параметров (а)  $g_{Ca}$ , (б)  $g_{Kd}$

Кроме воспроизведения динамики и свойств возбудимых клеток, отображение позволяет также моделировать динамику осцилляторных (пейсмекерных) клеток, расположенных в синоатриальном (SA) и атриовентрикулярном (AV) узлах сердца. Однако необходимо отметить, что переход к пейсмекерной активности (осцилляторному режиму) связан с определенной перестройкой ионных токов. Известно, что пейсмекерные клетки характеризуются несколько отличным от возбудимых по влиянию (различные значения максимальных ионных проводимостей) и набору ионных токов, а также наличием нескольких дополнительных токов, вовлеченных в формирование мембранного потенциала и обеспечение автоматической активности [Mangoni, Nargeot, 2008]. По этим причинам мы существенно уменьшаем плотность натриевого тока (за счет уменьшения параметра  $g_{Na}$ ) и вводим дополнительный деполяризующий ток  $I_d$ , который позволит скомпенсировать явное отсутствие в предлагаемой модели тех токов, наличие которых способствует формированию автоматической активности. Таким образом, для моделирования центральных клеток SA-узла берется значение  $g_{Na}$ , достаточно близкое к нулю, и изменяется параметр  $I_d$ , который позволяет нам увеличить потенциал покоя клетки до значения, характерного для пейсмекерных клеток. При моделировании мембранного потенциала, характерного для периферических клеток SA-узла и клеток AV-узла, требуется подобрать соответствующий баланс между указанными двумя параметрами, т. е. увеличить  $g_{Na}$  и подобрать значение  $I_d$ . На рис. 2

кривые  $l_1$  и  $l_2$  разделяют плоскость параметров  $(g_{Na}, I_d)$  на области с возбудимой и осцилляторной (пейсмекерной) динамикой, где также представлены характерные формы мембранного потенциала для описанных выше типов пейсмекерных клеток.

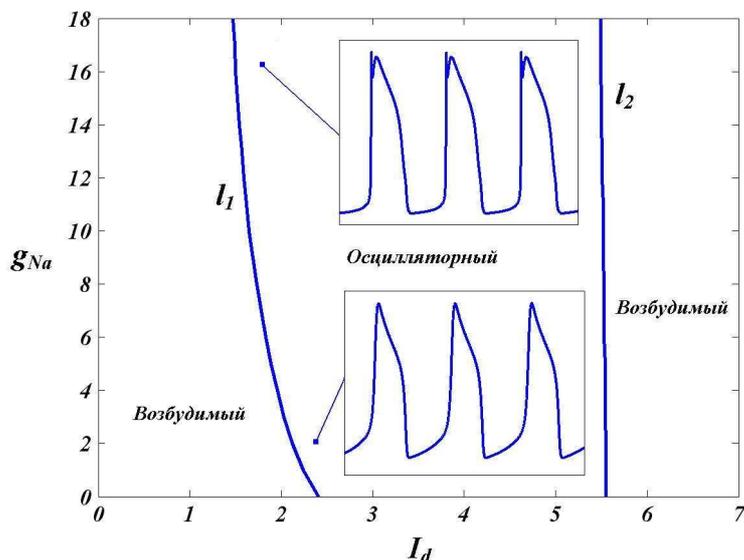


Рис. 2. Бифуркационная диаграмма на плоскости параметров  $(g_{Na}, I_d)$ . Параметры:  $g_{Ca} = 0.09$ ,  $g_{Kd} = 0.282$ ,  $g_{Ki} = 0.6047$ ,  $E_{Na} = 54.4$ ,  $E_{Ca} = 118.7$

## Динамика ансамблей осцилляторных элементов

В данном разделе анализируется динамика ансамблей, состоящих только из осцилляторных элементов ( $g_{Na} = 0$ ,  $g_{Ca} = 0.09$ ,  $g_{Kd} = 0.282$ ,  $g_{Ki} = 0.6047$ ,  $E_{Na} = 54.4$ ,  $E_{Ca} = 118.7$ ). Исследование таких ансамблей связано, в первую очередь, с моделированием функционирования центральной части SA-узла, ответственной за формирование единого сердечного ритма. Известно, что SA-узел является основным водителем ритма в сердечной мышце человека. Он представляет собой особый участок на своде правого предсердия, расположенный в месте впадения верхней полой вены, и состоит из небольшого числа сердечных мышечных волокон, иннервированных окончаниями нейронов из вегетативной нервной системы. В SA-узле зарождается каждая волна возбуждения, которая приводит к сокращению сердечной мышцы и служит стимулом для возникновения следующей волны [Камкин, Каменский, 2004]. В этом смысле синхронная активность клеток SA-узла является одним из ключевых моментов в процессе формирования единого сердечного ритма. И наоборот, рассогласованность (некогерентная активность) участков SA-узла влечет дисфункцию последнего, что может привести к различного рода аритмиям. Вышеприведенные рассуждения показывают, насколько важным представляется изучение особенностей синхронизации в ансамблях связанных осцилляторных клеток в данном контексте приложения к моделированию динамики SA-узла.

### Цепочка связанных элементов

Рассмотрим сначала коллективные эффекты в одномерных решетках (цепочках) осцилляторных элементов со свободными граничными условиями. Была проведена серия численных экспериментов по моделированию цепочек из тридцати локально диффузионно связанных осцилляторных элементов со случайным распределением индивидуальных частот (параметр  $I_d$  был

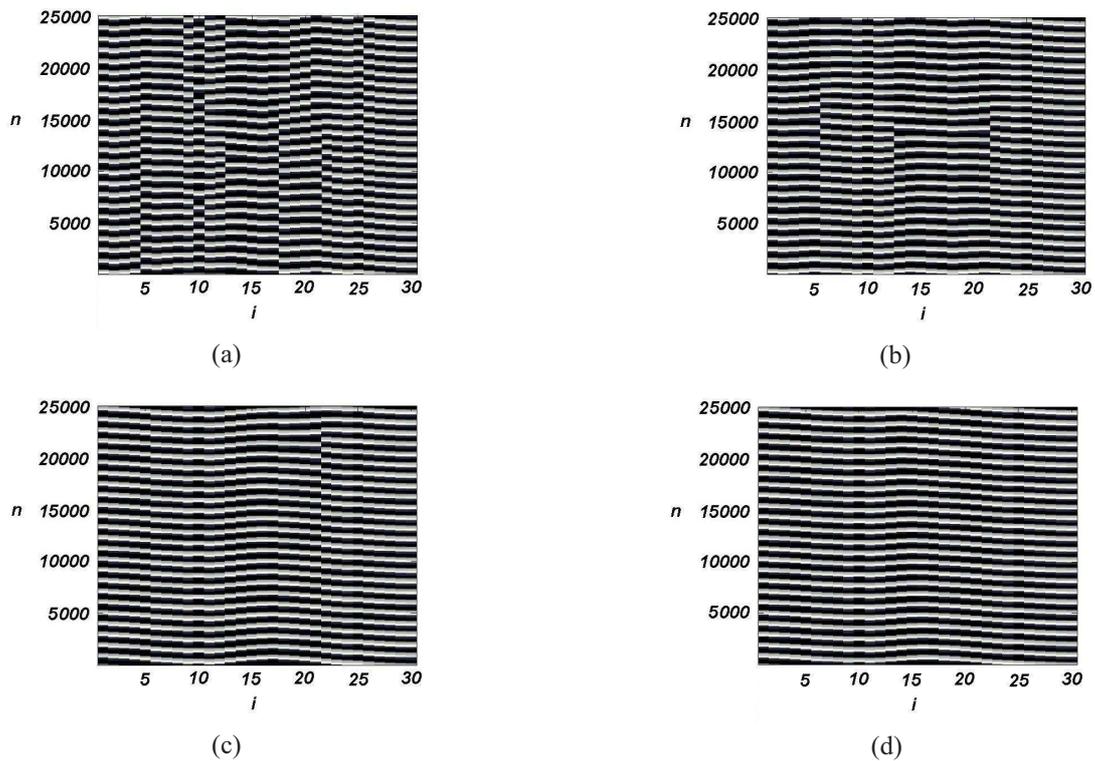


Рис. 3. Пространственно-временная динамика цепочки связанных отображений при различных режимах синхронизации. При связи  $d = 0.002$  (а) существуют кластеры синхронизации для элементов вблизи концов цепочки и полностью несинхронизованные движения для элементов в середине цепочки. При  $d = 0.003$  (б) имеет место пять кластеров синхронизованных элементов. При  $d = 0.004$  (с) — два кластера синхронизации. При  $d = 0.005$  (д) реализуется режим глобальной синхронизации

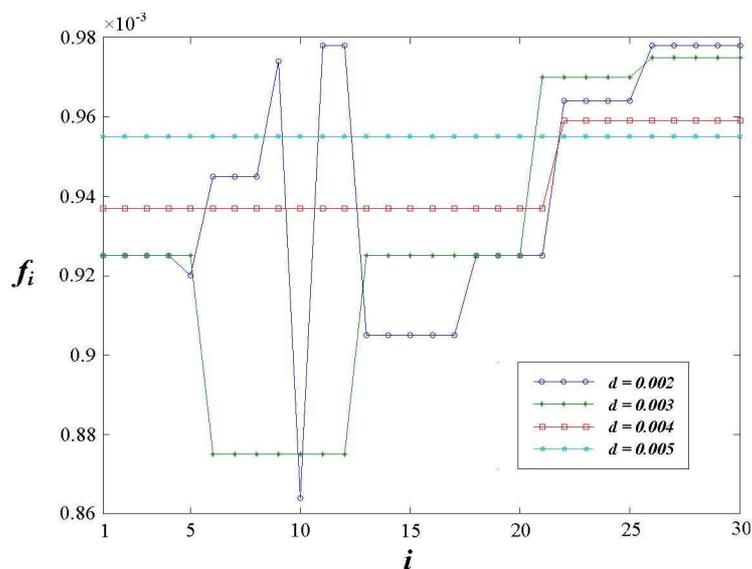


Рис. 4. Распределение средних частот колебаний для режимов синхронизации, представленных на рис. 3

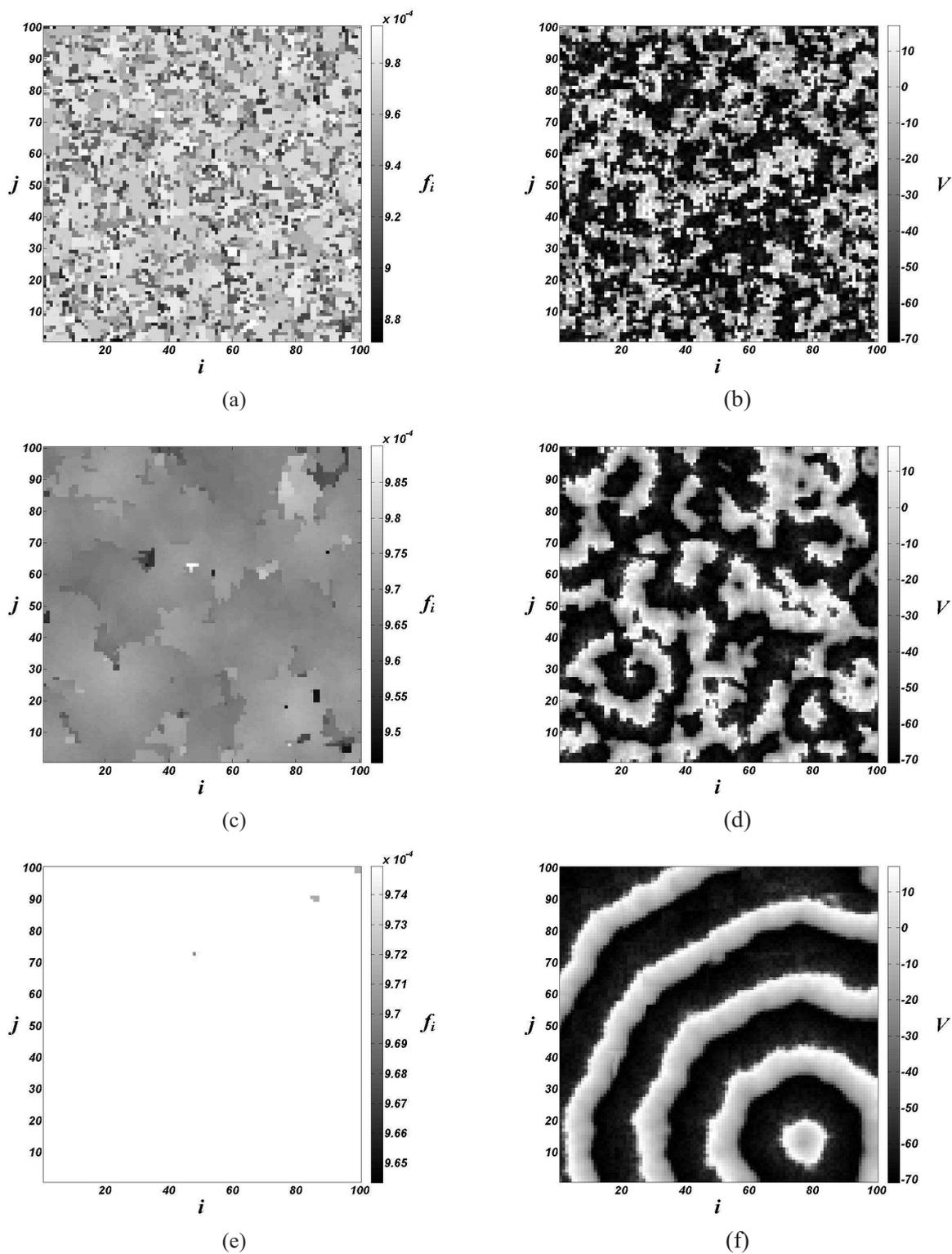


Рис. 5. Распределение средних частот элементов (а, с, е) и мгновенное распределение мембранного потенциала (b, d, f) в решетке при различных значениях силы связи  $d = 0.001$  (а и b),  $0.002$  (с и d),  $0.005$  (е и f). Области одинакового цвета (а, с, е) соответствуют кластерам взаимно синхронизованных элементов

случайным образом распределен на интервале [2.8; 3.6]). Ниже приведены результаты одной из таких реализаций. На рис. 3 представлены пространственно-временные диаграммы эволюции мембранных потенциалов клеток, взятые после выкидывания временного интервала ( $t_{trans} = 10^6$ ) переходных процессов. Распределения соответствующих средних частот  $f_i$  для каждого из тридцати элементов при различных значениях силы связи  $d$  приведены на рис. 4. Можно видеть, что с ростом связи коллективное поведение элементов в цепочке становится все более когерентным, то есть все большее количество элементов становится взаимно синхронизированным. Так, для коэффициента связи  $d = 0.003$  (рис. 3b) в цепочке существуют пять кластеров синхронизированных элементов. При  $d = 0.004$  (рис. 3c) есть два кластера синхронизации. На границе двух соседних кластеров синхронизации имеют место проскоки (рис. 3a–c). Для четких кластерных структур, т. е. когда каждый элемент цепочки принадлежит какому-либо кластеру (рис. 3b,c) частота появления проскоков определяется разностью средних частот синхронизации в соседних кластерах. При  $d = 0.005$  (рис. 3d) существует режим глобальной синхронизации. На рис. 3d видно распространение фазовой волны с постоянной разностью частот соседей. Таким образом, при увеличении силы связи  $d$  наблюдается переход от полностью некогерентного состояния элементов в цепочке к установлению глобальной синхронизации через режим кластерной синхронизации.

### **Решетка связанных элементов**

Далее мы переходим к анализу динамики двумерной решетки  $100 \times 100$  связанных осцилляторных элементов. Так же, как и для цепочки, случайное распределение индивидуальных частот элементов обусловлено распределением параметра  $I_d$  на указанном ранее интервале. Граничные условия — свободные концы. На рис. 5 представлено распределение средних частот элементов и соответствующее мгновенное распределение мембранного потенциала при одной из реализаций. Видно, что при слабой силе связи  $d$  формируются кластеры синхронизации, однако они состоят из достаточно малого числа элементов и в целом динамика решетки выглядит некогерентной (рис. 5a,b). С дальнейшим ростом силы связи  $d$  динамика становится более регулярной, размеры кластеров увеличиваются (рис. 5c и d). Наконец, при  $d = 0.005$  почти во всей решетке имеет место единственный кластер синхронизированных элементов, за исключением малых «дефектов» — одного или нескольких элементов, характеризующихся отличными от усредненного значения частотами (рис. 5e). Пространственная динамика решетки демонстрирует почти регулярные волны, распространяющиеся от лидера — пейсмекера, задающего частоту колебаний всем элементам — по всей решетке с препятствиями на указанных «дефектах» (рис. 5f). Дальнейшее увеличение значения силы связи  $d$  приводит к режиму глобальной синхронизации элементов решетки.

### **Динамика ансамблей возбудимых элементов**

В этом разделе мы рассматриваем ансамбли, состоящие из связанных возбудимых клеток, которые, как известно, играют фундаментальную роль в проведении электрического возбуждения по миокарду. Исследование таких ансамблей достаточно типично при моделировании проводящих участков сердечной ткани, а анализ волновых процессов, протекающих в таких ансамблях, позволяет адекватно описывать различные режимы сердечной активности. Действительно, сердечная ткань (нервно-мышечный синцитий) является примером возбудимой среды. Она представляет собой объединение нервных и мышечных волокон в единую проводящую систему, способную передавать возбуждение в любом направлении. Нервно-мышечные синцитии сокращаются синхронно, подчиняясь волне возбуждения, которую посылает единый управляющий центр — водитель ритма [Камкин, Каменский, 2004]. Импульс, возникший в указанной точке поверхности, распространяется во все стороны возбудимой среды в виде концентрической волны. При нарушении единого ритма (за счет формирования дополнительного источника

волн или за счет сложности пространственной организации среды) имеет место режим, который обычно связывают с возникновением одного или нескольких ревербераторов — вращающихся спиральных волн. При рассмотрении динамики ансамблей связанных возбудимых элементов мы продемонстрируем все указанные выше типы режимов как нормальной, так и патологической активности. Все нижеприведенные результаты (за исключением указанных отдельно) получены в ходе численных экспериментов при следующих значениях параметров:  $g_{Na} = 23$ ,  $g_{Ca} = 0.09$ ,  $g_{Kd} = 0.282$ ,  $g_{Ki} = 0.6047$ ,  $E_{Na} = 54.4$ ,  $E_{Ca} = 118.7$ ,  $I_d = 0$ .

### *Нормальное проведение возбуждения: бегущий импульс и концентрическая волна*

Вначале рассмотрим динамику цепочки связанных возбудимых элементов со свободными граничными условиями. Генерация импульса в рассматриваемой цепочке осуществлялась за счет периодической стимуляции одного из элементов (элемент № 25). На рис. 6 представлена пространственно-временная диаграмма режима, обусловленного распространением волны возбуждения от 25-го элемента в обе стороны вдоль по цепочке.

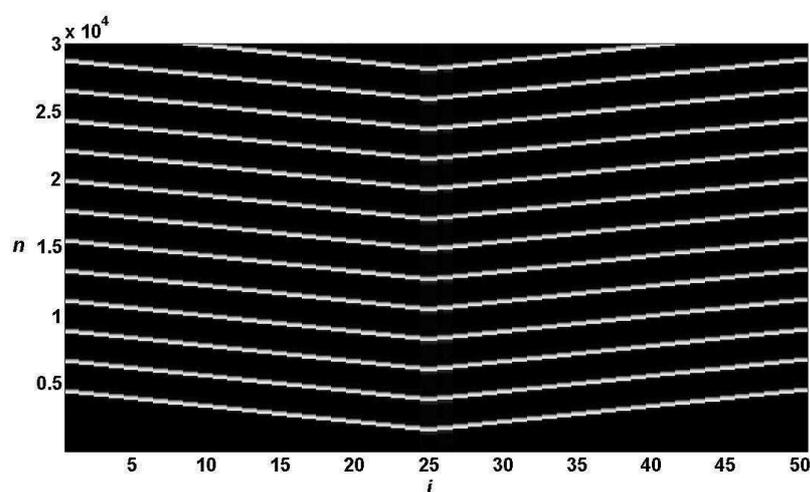


Рис. 6. Распространение бегущего импульса вдоль по цепочке. Значение коэффициента связи  $d = 0.14$

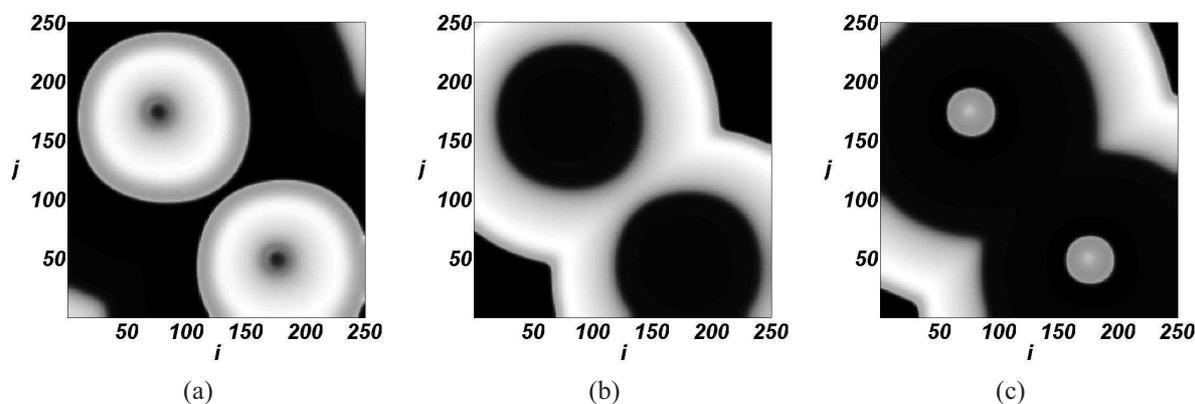


Рис. 7. Концентрические волны в двумерной решетке: пространственная динамика при  $n = 500$  (а), 700 (б), 900 (с). Значение коэффициента связи  $d = 0.2$

Далее рассматривается двумерная решетка  $250 \times 250$  связанных элементов со свободными концами, моделирующая возбудимую среду. На рис. 7 приведены результаты распространения концентрических волн в решетке возбудимых клеток. Источниками концентрических волн в решетке являются элементы с номерами (75, 175) и (175, 50). Такие волны могут огибать препятствия, но не могут от них отражаться, как, впрочем, и от границ среды. При столкновении два волновых фронта аннигилируют друг друга (рис. 7b). Это происходит из-за наличия позади фронта возбуждения рефракторной области. Вследствие чего две волны не могут пройти одна сквозь другую и гаснут. Аннигиляция волн при их столкновении приводит к одному очень важному эффекту: если в среде действует несколько периодических источников волн, то с течением времени источник, генерирующий волны с максимальной частотой, подавляет все остальные источники [Лоскутов, Михайлов, 2007]. Отметим, что в подавляющем большинстве случаев распространяющиеся от источника плоские концентрические волны являются результатом пространственно-временной организации нормальной деятельности миокарда, что обеспечивает необходимые условия сокращения сердечной мышцы.

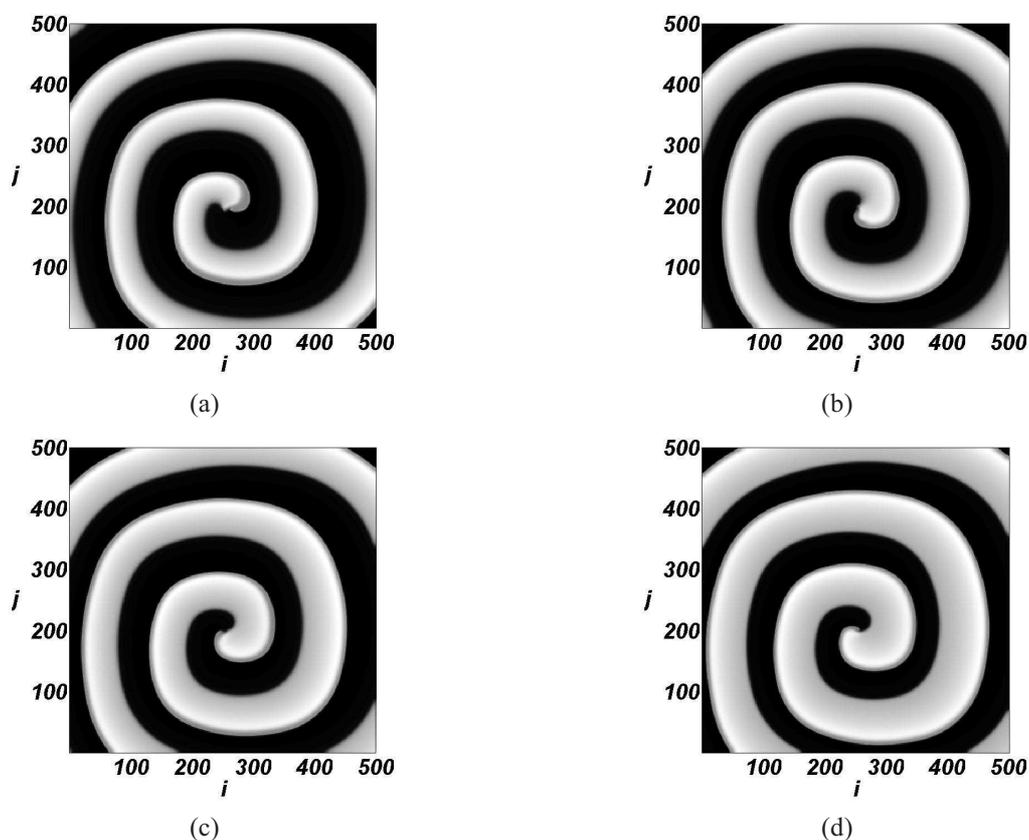


Рис. 8. Спиральные волны в двумерной решетке — пространственная динамика при вариации параметра  $g_{Ca} = 0.11$  (a),  $0.12$  (b),  $0.13$  (c),  $0.14$  (d)

### ***Патологии: формирование спиральных волн***

Сильная неоднородность сердечной ткани, а также взаимодействие фронтов волн с анатомическими препятствиями могут привести к разрушению фронта концентрической волны и образованию спиральной волны. Активность спиральных волн может приводить к повторной самостоятельной активации различных участков миокарда, что связано с появлением различного рода сердечных аритмий, таких как, например, трепетание предсердий. Данный режим, в частности,

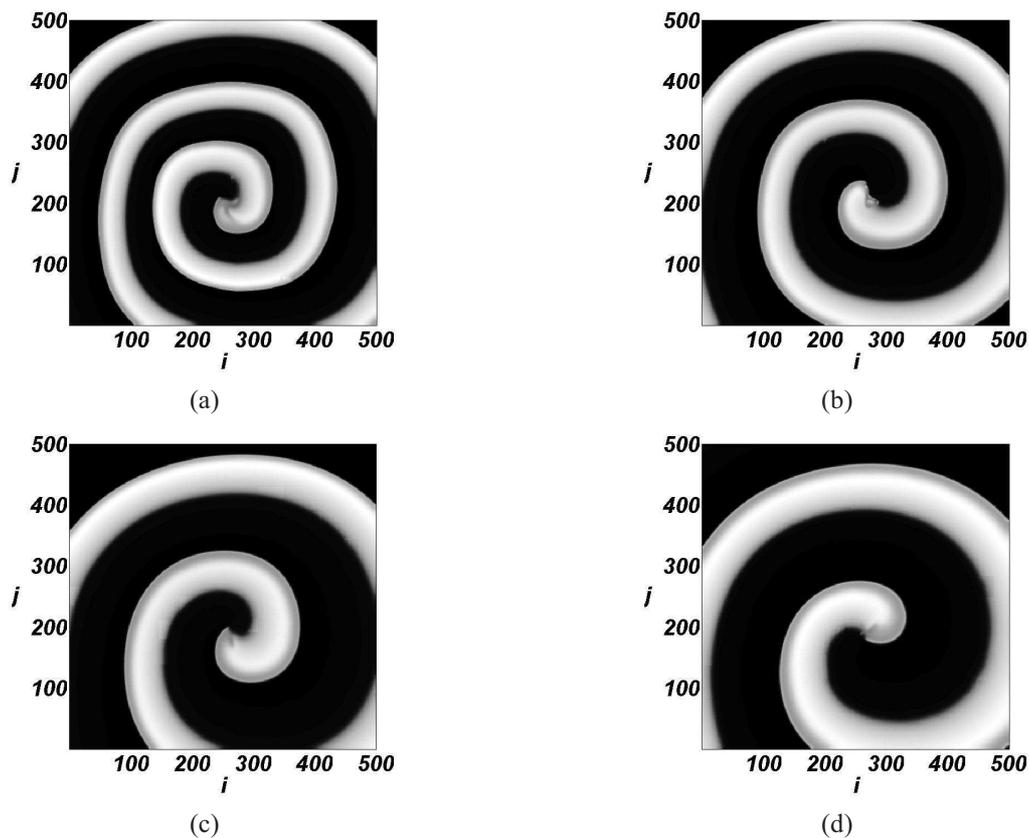


Рис. 9. Спиральные волны в двумерной решетке — пространственная динамика при вариации силы связи  $d = 0.20$  (a),  $0.24$  (b),  $0.28$  (c),  $0.32$  (d)

связан с автономными сокращениями сердечной ткани, вызванными циркуляцией возбуждения вокруг препятствия. Частота вращения спиральных волн выше частоты нормального следования импульсов возбуждения. Вследствие чего наблюдается учащенное сердцебиение, сопровождаемое в определенных условиях усложнением пространственно-временной динамики [Jalife et al., 1998; Panfilov, 1998], когда отдельные элементы сердечной мышцы начинают сокращаться без «внешней команды» (от SA-узла) и без связи с соседними элементами.

Моделирование эффекта спиральных волн выполнено на решетке  $500 \times 500$  связанных элементов. Влияние изменения параметра  $g_{Ca}$  на характеристики спиральной волны (форма и величина фронта возбуждения) и ее проведения в двумерной решетке представлено на рис. 8, здесь  $d = 0.2$ . Рис. 9 представляет результаты моделирования спиральных волн при различных значениях параметра связи  $d$  для возбудимых клеток с  $g_{Ca} = 0.09$ ,  $g_{Kd} = 0.282$ .

### Смешанные ансамбли возбудимых и осцилляторных элементов

В данном разделе мы рассматриваем динамику смешанных ансамблей связанных возбудимых и осцилляторных элементов с градиентным изменением свойств. Исследование таких ансамблей представляет наибольший интерес ввиду того, что большинство биологически релевантных систем представляют собой именно комбинированные среды, состоящие из разных типов элементов. Сердце как раз и является одним из примеров такой высокоорганизованной комбинированной активной среды. Здесь мы изучаем динамику подобной среды в приложении к задаче описания нормального и патологического характера функционирования синоатриального узла. Схематически ее вид представлен на рис. 10. Видно, что фактически вся среда разделена

на три области: осцилляторные элементы, переходная зона и возбудимая среда. Область, составленная из осцилляторных элементов, служит для моделирования центральной части SA-узла. Исследование механизмов синхронизации и структурообразования в такой среде было подробно рассмотрено ранее в данной работе. Возбудимая среда также уже была предметом обсуждения ранее. Мы укажем лишь на особенность моделирования переходной зоны. Это так называемая периферическая часть SA-узла, составленная из осцилляторных клеток с постепенным (градиентным) изменением их свойств при переходе к возбудимой динамике. В нашем случае роль такого перехода обеспечивает линейное (в зависимости от номера клетки с 51 до 100) изменение параметра  $g_{Na}$  в интервале  $[0; 23]$  и  $I_d$  в интервале  $[2.4; 0]$ , а также коэффициента связи с линейным изменением от значения в пейсмекерной зоне ( $d = 0.005$ ) до значения в возбудимой среде ( $d = 0.1$ ). На обоснованность использования данного подхода (необходимости учета переходной зоны) указывают как данные электрофизиологических экспериментов [Boyett, Honjo, Kodama, 2000], так и результаты численного моделирования [Joyner, Wilders, Wagner, 2007].

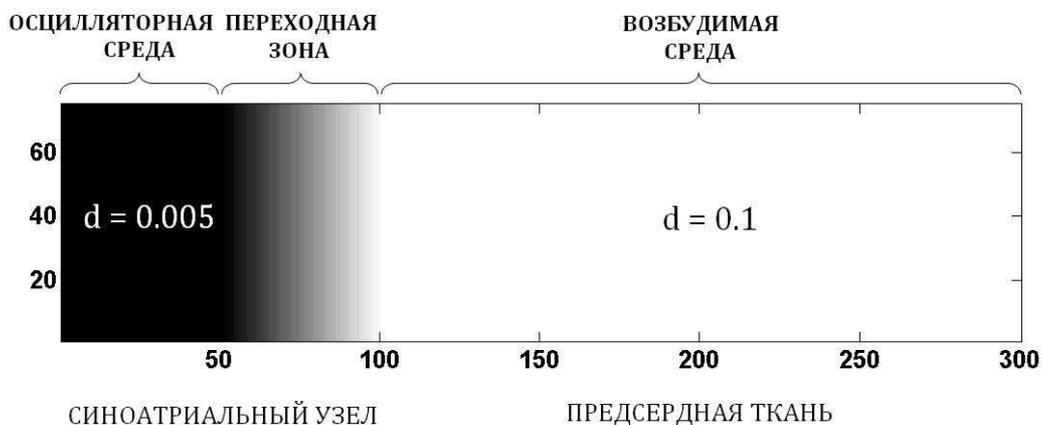


Рис. 10. Схема рассматриваемой смешанной среды, состоящей из осцилляторных и возбудимых элементов

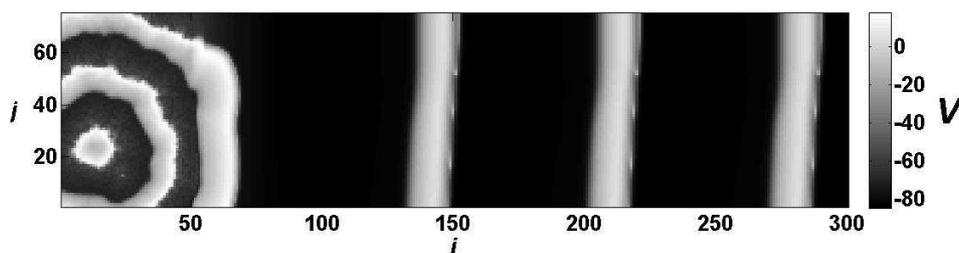


Рис. 11. Нормальное распространение импульса возбуждения в комбинированной среде. Параметры:  $g_{Ca} = 0.09$ ,  $g_{Kd} = 0.282$ ,  $g_{Ki} = 0.6047$ ,  $E_{Na} = 54.4$ ,  $E_{Ca} = 118.7$

### Нормальное проведение

Вначале опишем нормальное проведение возбуждения в описанной выше среде. Как известно, источником ритмической активности является собственно пейсмекерная (осцилляторная) часть синоатриального узла, клетки которой взаимно синхронизированы. Для этого мы берем значение силы связи  $d$  достаточным для существования в осцилляторной части среды режима глобальной синхронизации. Импульс, зарождающийся в осцилляторной части, распространя-

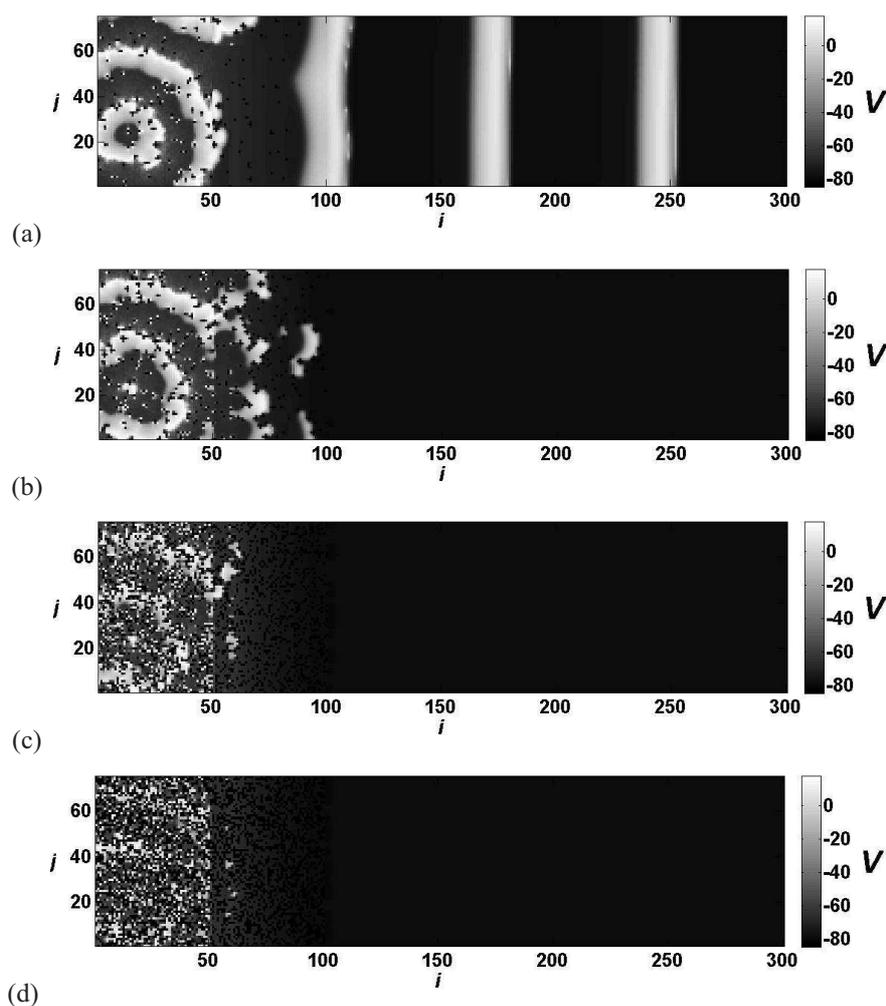


Рис. 12. Эффект осцилляторной смерти — пространственно-временная динамика среды при различных процентных соотношениях «мертвых» клеток: 5 % (a), 10 % (b), 25 % (c), 50 % (d).

ется по периферии к возбудимой части среды и далее — по самой возбудимой среде в виде фронта возбуждения. Пространственно-временная динамика, демонстрирующая возникновение и распространение импульса, представлена на рис. 11.

### **Эффект «пейсмекерной смерти»**

Также была проведена серия экспериментов по моделированию эффекта «пейсмекерной смерти», т. е. ситуации, когда определенная часть клеток синоатриального узла «молчит», не участвуя в формировании единого ритма и выступая в качестве препятствия. В наших экспериментах мы изучали возможность формирования волны возбуждения и дальнейшего ее проведения (к границам возбудимой среды) при различных значениях (в процентном соотношении) умерших клеток в синоатриальном узле (осцилляторная среда и переходная зона). Саму «мертвую» клетку мы моделировали за счет зануления параметра  $g_{Ca}$  (данный параметр является одним из ключевых при определении продолжительности мембранного потенциала — при  $g_{Ca} = 0$  клетка всегда находится в состоянии покоя), а также за счет зануления параметра связи  $d$  для данного элемента со всеми своими соседями. Это связано с тем фактом, что в случае смерти взаимодействие, осуществляемое с другими клетками через гЭп-контакты, прекращается. На рис. 12

приведены результаты данных экспериментов при увеличении процентного значения «мертвых» клеток от суммарного числа клеток в пейсмекерной и переходной частях синоатриального узла. Видно, что с ростом числа умерших клеток формирование и распространение импульса становится все более затруднительным. Так, при 5%-ом числе погибших клеток по-прежнему происходит нормальное распространение фронта возбуждения. При увеличении их числа до 10 % уже в переходной зоне наблюдается пространственно-временной беспорядок, обусловленный разрушением распространяющегося фронта возбуждения, и, как следствие, отсутствие проведения в возбудимую среду. Наконец, при достаточно большом числе «мертвых» клеток (25 % и 50 %) распространение волны возбуждения даже в периферическую зону затруднено. Вышеприведенные результаты достаточно полно иллюстрируют эффект пейсмекерной смерти, который имеет место при различных патологических (в том числе возрастных) и токсикологических изменениях структуры синоатриального узла. Наличие подобного эффекта в реальной сердечной ткани влечет смещение источника пейсмекерной активности в область AV-узла, сопровождаемое уменьшением частоты сердечных сокращений. В данном случае существует необходимость хирургического вмешательства и имплантации искусственного пейсмекера (кардиостимулятора).

## Заключение

В работе проведен анализ динамики ансамблей связанных элементов в контексте описания пространственно-временной активности миокарда. В качестве базового элемента была выбрана модель в форме отображения, построенного на основе модели Луо–Руди путем ее упрощения и редукции. Проанализирована индивидуальная динамика модели при изменении основных электрофизиологических параметров. Представлены возможности модели в воспроизведении различных типов сердечных клеток, таких как возбудимые и осцилляторные (пейсмекерные) клетки.

Исследована динамика одномерных и двумерных ансамблей связанных осцилляторных элементов со случайным распределением индивидуальных частот. Установлено возникновение синхронного режима через совпадение характерных временных характеристик — частот колебаний — при увеличении силы связи. В ходе численных экспериментов обнаружены эффекты кластерной синхронизации и переход к глобальной синхронизации при увеличении силы связи.

Рассмотрена динамика одномерных и двумерных ансамблей связанных возбудимых элементов. Проанализировано распространение импульсов по цепочке, а также концентрических и спиральных волн в двумерной решетке связанных отображений, моделирующих динамику возбудимых сред. Представлены возможности варьирования характеристик спиральной волны (формы и величины фронта возбуждения) в зависимости от изменения индивидуальных параметров отображения и силы связи.

Проанализирована динамика комбинированной активной среды — ансамбля, состоящего из смешанных осцилляторных и возбудимых элементов с градиентным изменением их свойств. Представлен пример построения подобной среды в приложении к задаче описания нормального и аномального характера функционирования синоатриального узла, в том числе рассмотрен эффект пейсмекерной смерти.

## Список литературы

- Noble D.* // A modification of the Hodgkin-Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pacemaker potential // *J. Physiol.* — 1962. — Vol. 160. — P. 317–352.
- Beeler G. W., Reuter H.* Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibers // *J. Physiol.* — 1977. — Vol. 268. — P. 177–210.

- Luo C. H., Rudy Y.* A model of the ventricular cardiac action potential, depolarization, repolarization and their interaction // *Circ. Res.* — 1991. — Vol. 68. — P. 1501–1526.
- Courtemanche M., Ramirez R. J., Nattel S.* Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model // *Am. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 275. — P. H301–H321.
- Bernus O., Wilders R., Zemlin C. W., Vershelde H., Panfilov A. V.* A computationally efficient electrophysiological model of human ventricular cells // *Am. J. Physiol.* — 2002. — Vol. 282. — P. H2296–H2308.
- Ten Tusscher K. H., Noble D., Noble P. J., Panfilov A. V.* A model for human ventricular tissue // *Am. J. Physiol.* — 2004. — Vol. 286. — P. H1573–H1589.
- Zhang H., Holden A. V., Kodama I., Honjo H., Lei M., Varghese T., Boyett M. R.* Mathematical models of action potential in the periphery and center of the rabbit sinoatrial node // *Am. J. Physiol.* — 2000. — Vol. 279. — P. H397–H421.
- Kurata Y., Hisatome I., Imanishi S., Shibamoto T.* Dynamical description of sinoatrial node pacemaking: improved mathematical model for primary pacemaker cell // *Am. J. Physiol.* — 2002. — Vol. 283. — P. H2074–H2101.
- Ibarz B., Casado J. M., Sanjuan M. A. F.* Map-based models in neuronal dynamics // *Phys. Rep.* — 2011. — Vol. 501. — P. 1–74.
- Гренадер А. К.* Антиаритмики — блокаторы ионных каналов. Механизмы действия и структура. Пушино: ОНТИ НЦБИ АН СССР, 1987. — 63 с.
- Mangoni M. E., Nargeot J.* Genesis and Regulation of the Heart Automaticity // *Physiol. Rev.* — 2008. — Vol. 88. — P. 919–982.
- Камкин А. Г., Каменский А. А.* Фундаментальная и клиническая физиология: учебник для студ. высш. учеб. заведений. — М.: Издательский центр Академия, 2004. — 1072 с.
- Лоскутов А. Ю., Михайлов А. С.* Основы теории сложных систем. М.–Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2007. — 620 с.
- Jalife J., Gray R. A., Morley G. E., Davidenko J. M.* Self-organization and the dynamical nature of ventricular fibrillation // *Chaos.* — 1998. — Vol. 8. — P. 79–93.
- Panfilov A. V.* Spiral breakup as a model of ventricular fibrillation // *Chaos.* — 1998. — Vol. 8. — P. 57–64.
- Joyner R. W., Wilders R., Wagner M. B.* Propagation of pacemaker activity // *Med. Bio. Eng. Comput.* — 2007. — Vol. 45. — P. 177–187.
- Boyett M. R., Honjo H., Kodama I.* The sinoatrial node, a heterogeneous pacemaker structure // *Cardiovasc. Res.* — 2000. — Vol. 47. — P. 658–687.