На правах рукописи

Coroballe

СОЛОВЬЕВА Ольга Эдуардовна

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕКТРОМЕХАНИЧЕСКИХ ЯВЛЕНИЙ В МИОКАРДЕ ПРИ ПОМОЩИ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ

03.00.02 - биофизика

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени доктора физико-математических наук

Пущино-2006

Работа выполнена в Институте иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

Научный консультант: член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, профессор Мархасин Владимир Семенович.

Официальные оппоненты: доктор физико-математических наук, профессор Смолянинов Владимир Владимирович,

> доктор биологических наук, профессор Кукушкин Николай Ильич,

> доктор физико-математических наук Цатурян Андрей Кимович.

Ведущая организация: Государственный научный центр РФ Институт медико-биологических проблем РАН.

Защита состоится "1" марта 2006 г. в 15 часов 30 минут на заседании диссертационного совета Д002.093.01 при Институте теоретической и экспериментальной биофизики РАН по адресу: 142290, г. Пущино Московской обл., ул. Институтская, 3, ИТЭБ РАН.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной библиотеке НЦБИ РАН по адресу: 142290, г. Пущино Московской обл., ул. Институтская, 3, ИТЭБ РАН.

Автореферат разослан " 26 " января 2006 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, к.ф.-м.н.

Macen

Н.Ф. Ланина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Выяснение молекулярно-клеточных механизмов возбуждения и сокращения сердечной мышцы является основой для понимания ее функционирования в норме и патологии, а также для диагностики, прогноза и рациональной терапии заболеваний сердца. Современные экспериментальные данные свидетельствуют о влиянии механических условий сокращения сердечной мышцы на процесс ее возбуждения. В отличие от достаточно хорошо изученной природы сопряжения возбуждения с сокращением молекулярно-клеточные механизмы механо-электрической обратной связи и ее физиологическая и патофизиологическая роль до сих пор окончательно не поняты. Поскольку миокард – сложная биологическая система, в которой многочисленные внутриклеточные процессы тесно связаны и взаимно влияют друг на друга, построение интегративных моделей электромеханической активности миокарда, верифицированных по отношению к широкому кругу известных экспериментальных данных и предназначенных для выяснения причинноследственных связей между механическими и электрическими явлениями в кардиомиоцитах и, тем более, количественного анализа чувствительности миокардиальной системы к возможной вариации (нормальной или патологической) параметров внутренних процессов или внешних условий ее функционирования является актуальной задачей, решаемой в рамках данной работы.

Классическая биомеханика сердечной мышцы основывалась на постулате об однородности миокарда. Однако к настоящему времени накоплен обширный экспериментальный материал, свидетельствующий о структурной и функциональной неоднородности миокарда даже в рамках отдельных камер сердца, где неоднородность миокарда проявляется на всех уровнях функциональной интеграции: от молекулярного, клеточного, до тканевого. В патофизиологии сердца описаны изменения региональной функции камер сердца на фоне сердечной недостаточности и при аритмиях различного вида. В то же время физиологическая и патофизиологическая значимость феномена неоднородности практически не изучена. Так, до сих пор не были сформули-

1

рованы базовые принципы и механизмы координации функции неоднородных кардиомиоцитов при условии их динамического электрического и механического взаимодействия, не было рассмотрено взаимное влияние последовательности активации и процесса сокращения неоднородного миокарда. Поэтому исследование неоднородности миокардиальной системы как самостоятельного фактора регуляции ее электромеханической функции является актуальной задачей в физиологии сердца, и использование математических моделей для изучения этого существенно более сложного по сравнению с однородным объекта приобретает принципиальное значение для решения этой задачи.

Цели и задачи. Целью работы являлось создание математических моделей для исследования электрической и механической функций однородного и неоднородного миокарда и выявление при помощи этих моделей возможных молекулярно-клеточных механизмов взаимодействия между механическими и электрическими процессами, а также физиологической и патофизиологической значимости механоэлектрической обратной связи и механической неоднородности миокарда.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие *задачи*:

- разработать математическую модель электромеханического сопряжения в кардиомиоцитах, адекватно описывающую электрическую и механическую функцию однородной сердечной мышцы;
- в рамках модели выявить молекулярно-клеточные механизмы взаимодействия между электрическими, химическими и механическими процессами в кардиомиоцитах;
- построить простейшие математические модели неоднородного миокарда – виртуальные мышечные дуплеты в последовательной и параллельной конфигурации и 1D модели миокарда (мышечные цепочки);
- разработать метод гибридного дуплета, объединяющего биологический препарат сердечной мышцы и виртуальную мышцу (компьютерную модель), сформулировать и обосновать алгоритмы обмена сигналами между элементами дуплета в реальном времени, имити-

рующие взаимодействие между двумя мышцами;

- в рамках построенных математических моделей выяснить основные ные закономерности и механизмы взаимодействия между механически неоднородными виртуальными мышцами при различных задержках стимуляции мышц, имитирующих последовательность проведения возбуждения;
- сравнить предсказания моделей с результатами экспериментов на биологических и гибридных дуплетах.

Положения, выносимые на защиту

- 1. Разработанная модель электрической и механической функции миокарда адекватно описывает и объясняет широкий круг экспериментальных данных о сопряжении возбуждения с сокращением и механо-электрической обратной связи в сердечной мышце.
- 2. Механозависимая кооперативная модуляция взаимодействия кальция с тропонином С и кальций-зависимый Na⁺-Ca²⁺ обменный ток играют ключевую роль в механо-электрической обратной связи в кардиомиоцитах наряду с активностью механочувствительных каналов.
- Разработанный метод оценки интегралов разности токов позволяет выявить причинно-следственные связи между потенциал-формирующими процессами и механическими условиями сокращения кардиомиоцитов.
- 4. Неоднородность миокарда существенно модулирует биомеханические и электрофизиологические характеристики сердечной мышцы.
- 5. Основным механизмом координации электромеханической функции кардиомиоцитов в неоднородном миокарде является механозависимость кинетики кальций-тропониновых комплексов в кардиомиоцитах.
- 6. Последовательность активации миокарда является одним из ключевых механизмов пространственно-временной организации кардиомиоцитов и оптимизации электрической и механической функции

неоднородного миокарда.

7. Механическая неоднородность миокарда при определенных условиях может являться источником электрической неоднородности и нарушений ритма.

Методы исследования. При построении модели использовались методы декомпозиции и редукции сложных динамических систем при помощи псевдостационарных уравнений. Для идентификации параметров системы использовались построенные нами рекуррентные методы оценивания состояния динамической системы по неполным и неточным данным [6, 7]¹. Исследования проводились при помощи компьютерных экспериментов на разработанных математических моделях. С учетом жесткости модельной системы, описывающей электромеханическую активность сердечной мышцы, были выбраны методы ее численного интегрирования: использовался либо явнонеявный метод, учитывающий специфическую структуру уравнений модели, либо метод Эйлера с шагом интергирования, обеспечивающим достаточную точность расчетов. Для анализа результатов численного моделирования и выяснения основных механизмов механоэлектрической обратной связи в кардиомицитах нами был разработан и использован метод интегралов разности токов [18], позволяющий количественно оценить вклад изменения индивидуальных токов в суммарное изменение мембранного потенциала в ответ на изменение механических условий сокращения. Кроме этого, использовался метод фиксации контрольного потенциала, позволяющий выявить собственно механозависимые процессы в регуляции потенциала действия. Для исследования феномена неоднородности миокарда использовались виртуальные дуплеты - математические модели мышечных дуплетов, полученные в численных экспериментах результаты сравнивались с результатами физиологических экспериментов на биологических дуплетах и гибридных дуплетах. Для реализации метода гибридного дуплета были разработаны специальные алгоритмы имитации взаимодействия между биологической и виртуальной мышцами,

¹Здесь и далее в квадратных скобках указаны ссылки на список работ автора, опубликованных по теме диссертации.

были доказаны утверждения о сходимости предложенных алгоритмов в определенных условиях. Нами были разработаны и использованы 1D модели однородного и неоднородного миокарда (т.е. модели, имитирующие одномерную полоску миокардиальной ткани – линейную цепочку сопряженных мышечных элементов), позволяющие исследовать влияние более сложного (по сравнению с дуплетами) пространственного распределения функциональных свойств элементов в неоднородной миокардиальной системе.

Научная новизна

- 1. Впервые построена математическая модель электромеханической активности кардиомиоцитов, воспроизводящая широкий круг электрических и механических явлений в сердечной мышце. В рамках модели выявлены молекулярно-клеточные механизмы, лежащие в основе сопряжения сокращения с возбуждением.
- 2. Разработан метод оценки интегралов разности токов для количественного анализа вклада индивидуальных трансмембранных токов в изменение мембранного потенциала в ответ на механическое воздействие.
- 3. На базе разработанной модели построены неоднородные виртуальные дуплеты, позволяющие исследовать влияние механического взаимодействия между виртуальными мышцами на их электромеханическую функцию.
- 4. Разработаны и математически обоснованы алгоритмы имитации механического взаимодействия в реальном времени между биологическим препаратом миокарда и виртуальной мышцей в рамках гибридных дуплетов.
- 5. Разработаны и исследованы 1D модели неоднородного миокарда цепочки механически сопряженных мышечных элементов.
- 6. Впервые при помощи математических моделей обнаружен, описан и проанализирован новый, не известный ранее в физиологии класс электрических и механических явлений, присущих неоднородному миокарду. Предсказания модели экспериментально подтверждены

5

в физиологических экспериментах на биологических и гибридных дуплетах в лаборатории биомеханики мышц ИИФ УрО РАН (зав. лаб. Ю. Л. Проценко).

- Впервые обнаружено, что последовательность активации кардиомиоцитов играет важную роль в регуляции электромеханической функции миокарда и может служить одним из морфогенетических факторов пространственно-временной организации миокарда и оптимизации его функции.
- 8. Найдены условия, при которых механическое взаимодействие между кардиомиоцитами может модулировать электрическую неоднородность миокарда, приводить к возникновению дисперсии реполяризации и служить источником аритмии.
- 9. Выявлены молекулярно-клеточные механизмы, лежащие в основе наблюдаемых явлений в неоднородном миокарде.

Научная и практическая значимость. Нами разработана новая интегративная математическая модель, которая может использоваться в качестве теоретического инструмента для исследования электрической и механической функции миокарда. В отличие от авторов, рассматривающих механо-электрическую обратную связь преимущественно как патогенный фактор, полученные нами результаты моделирования позволяют считать эту связь физиологически значимой для регуляции функции нормального миокарда. Эта связь является дополнительным фактором пластичности сердечной мышцы (наряду с феноменом Франка—Старлинга и др.), обеспечивающим адаптацию миокарда к изменению внешних механических условий сокращения, например, увеличению конечно-диастолического объема желудочка или изменению сосудистого импеданса.

С другой стороны, изменение нормальных параметров регуляции механо-электрической обратной связи, например, изменение чувствительности Na⁺-Ca²⁺ обменного тока к концентрации внутриклеточного кальция или увеличение активности механочувствительных каналов, могут приводить к нарушению нормальной регуляции электромеханической функции миокарда, в частности, увеличению вероятности внеочередного возбуждения миокарда в ответ на механические стимулы.

Наши результаты позволяют понять молекулярно-клеточные механизмы таких клинических явлений, как *Commotio cordis* – внезапная смерть от удара в грудь в результате фибрилляции, вызванной резкой деформацией сердечной мышцы без ее механического повреждения (Nesbitt et al. 2001) или возникновение экстрасистол на фоне коллапса, т.е. резкого падения сосудистого тонуса (Janse & Wit 1989). Заметим, что возникновение внеочередного потенциала действия в ответ на резкое укорочение мышцы было нами впервые воспроизведено в модели и найдены условия, при которых это явление может возникать.

На основе тщательно верифицированной модели однородной сердечной мышцы нами построены простейшие и вместе с тем эффективные модели неоднородного миокарда – виртуальные дуплеты и гибридные дуплеты, объединяющие экспериментально-теоретические подходы, а также 1D модели неоднородного миокарда. В рамках этих моделей мы впервые теоретически исследовали и продемонстрировали существенный вклад функциональной неоднородности миокарда в оптимизацию его электромеханической функции в норме и показали возможную роль неоднородности в нарушении сократительной функции сердечной мышцы при патологии. Мы показали, что нарушение последовательности активации неоднородного миокарда может приводить к резкому снижению его сократимости. Этот факт позволяет объяснить, например, почему в клинике использование искусственных систем ритмовождения зачастую не улучшает качества жизни пациентов (Wyman et. al 2002). На основе наших результатов также могут быть поняты механизмы терапевтического эффекта процедуры ресинхронизации, широко используемой в настоящее время при лечении аритмий и сердечной недостаточности.

В дополнение к установленным механизмам аритмогенеза полученные нами результаты впервые демонстрируют влияние механического взаимодействия между кардиомиоцитами в неоднородном миокарде на процесс его возбуждения и указывают на механическую неоднородность миокарда в качестве одной из возможных причин нарушения ритма.

Мы полагаем, что основная практическая значимость данной ра-

7

боты заключается в том, что совокупность полученных результатов прямо указывает на необходимость учета феномена неоднородности сердечной мышцы в клинике.

Апробация. Результаты работы были представлены в докладах на научных конференциях: 18-м, 19-м съездах Физиологического общества им. Павлова (Казань, 2001; Екатеринбург, 2004); 1-м Съезде физиологов СНГ (Дагомыс, 2005); 1-й, 3-й Школах по физиологии МГУ (Москва, 2002; 2004); Школах по биомеханике МГУ (Москва, 2004; 2006); 34-м, 35-м конгрессах Международного союза физиологических обществ (Крайсчерч, Новая Зеландия, 2001; Сан-Диего, США, 2005); 47-м съезде Биофизического общества (Сан-Антонио, США, 2003); конференциях Физиологического общества (Лидс, 2002; Оксфорд, 2004, Объединенное Королевство) и многих других, а также в докладах на научных семинарах в Институте иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург; Институте математики и механики РАН, Екатеринбург; Институте механики МГУ; ряде зарубежных университетов: Высшей политехнической школе, Париж; Auckland University; Oxford University; University of Manchester; Tulane University, New Orleans; University at Buffalo.

Публикации. Всего по теме диссертации опубликовано 77 работ, из них 1 отечественная монография, 1 глава в международной монографии, 22 статьи в отечественных и международных журналах, а также статьи и тезисы докладов в материалах отечественных и международных конференций (в том числе 14 публикаций в журналах из Перечня, рекомендуемого ВАК).

Структура работы. Работа состоит из введения, 6 глав, заключения, в котором сформулированы выводы, и приложений, включая 3 таблицы, 93 рисунка и список литературы из 204 источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

• . .

Во ВВЕДЕНИИ дана общая характеристика работы, сформулированы цели и задачи, обоснована актуальность и новизна.

В ГЛАВЕ 1 дан обзор литературы, посвященной проблемам механо-электрического сопряжения в сердечной мышце и неоднород-

8

ности миокарда, а также математическим моделям, используемым для исследований в этой области.

В первой части главы обсуждаются экспериментальные данные об электромеханическом сопряжении и механо-электрической обратной связи в миокарде. Представлена современная схема сопряжения возбуждения с сокращением (Bers 2001). Приведен обзор многочисленных экспериментальных данных, свидетельствующих о влиянии механических условий сокращения кардиомиоцитов на процесс их возбуждения (в работе цитируется большое количество источников, здесь отметим лишь монографии: А.Г. Камкин и др. "Механоэлектрическая обратная связь в сердце", 2003; "Cardiac mechano-electric feedback and arrhythmias: from pipette to patient" / Eds. P. Kohl et al., 2005). В обзоре показано, что в отличие от хорошо изученной природы электромеханического сопряжения, молекулярно-клеточные механизмы механо-электрической обратной связи до сих пор окончательно не поняты.

Во второй части главы дан критический анализ существующих математических моделей, используемых для исследования взаимных связей между процессами, участвующими в электромеханическом сопряжении. Большинство таких моделей описывает процесс возбуждения кардиомиоцитов и(или) динамику кальция (Ca²⁺) к клетке без учета собственно механической активности кардиомиоцитов (например, широко используемые модели Luo & Rudy 1994; Noble et al. 1998; Greenstein & Winslow 2002; Ten Tusscher et al. 2004; Shannon et al. 2004). С другой стороны, имеются модели механической активности сердечной мышцы, в которых возбуждение задается в качестве некоторого внешнего воздействия (см., например, [15]; Landesberg & Sideman 1994; Negroni & Lascano 1996; Hunter et al. 1998; Campbell et al. 2001). И лишь несколько интегративных моделей (наряду с моделью, представленной в данной работе [17]) описывают взаимосвязанные электрические и механические процессы в кардиомиоцитах в той или иной степени детализации (Nickerson et al. 2001; Seemann et al. 2003; "Kyoto model", см. Matsuoka et al. 2004). Обсужден ряд преимуществ нашей модели по сравнению с другими.

Последняя часть главы 1 посвящена обзору современного состоя-

ния проблемы неоднородности миокарда. Приведены многочисленные экспериментальные свидетельства неоднородности миокарда, наблюдаемой на различных уровнях его организации: от молекулярного до тканевого. Представлены данные о наличии градиентов напряжений и деформаций в стенке желудочка в трансмуральном (от субэндокарда к субэпикарду) и продольном (от верхушки к базе) направлениях, наблюдаемых и в пассивном, и в активном желудочке (Waldman et al. 1988; Omens et al. 1991; Bogaert & Rademakers 2001). Приведены экспериментальные доказательства неоднородности функциональных свойств кардиомицитов из различных слоев стенки желудочков (см. обзор [2]): различия формы и длительности потенциала действия (Wolk et al. 1999; Antzelevitch & Fish 2001); характеристик временного хода изменения концентрации внутриклеточного Ca²⁺ в течение сократительного цикла (Cordeiro et al. 2003; Laurita et al. 2003; Katra et al. 2004); амплитуды и скорости сокращения и расслабления (Cordeiro et al. 2003; Wan et al. 2003), крутизны связи "длина-активное напряжение" (Cazorla et al. 2000) и др.

Несмотря на многочисленные экспериментальные свидетельства функциональной неоднородности кардиомиоцитов, ее физиологическая и патологическая значимость оставались мало понятыми. Частично эта проблема была решена при использовании простейших физиологичесих моделей неоднородного миокарда – мышечных дуплетов и их математических моделей - виртуальных дуплетов (Мархасин и др. 1990; Markhasin et al. 1997, 2002; [1]). Однако и в биологических дуплетах, и в ранних версиях виртуальных дуплетов исследовалась только механическая активность дуплетов, поскольку используемая математическая модель механической активности миокарда не содержала электрофизиологического блока. Поэтому можно было ожидать, что представленная в данной работе объединенная модель электромеханической активности миокарда не только позволит глубже понять явление механо-электрического сопряжения в однородном миокарде, но и обнаружить и объяснить новые эффекты в неоднородном миокарде, связанные с влиянием механического взаимодействия между элементами на их электрическую и механическую функцию.

ГЛАВА 2 посвящена описанию построенной математической мо-

дели электрических и механических явлений в миокарде [17].

Объединенная модель электромеханического сопряжения в клетках сердечной мышцы была получена в результате объединения механического блока, разработанного нами [1, 15] на основе более ранней версии механической модели (Katsnelson & Markhasin 1996), и электрического блока, разработанного в Лаборатории физиологии Оксфордского университета (Noble et al. 1998). Она описывает взаимосвязанные электрические, химические и механические процессы, протекающие в кардиомицитах в течение сократительного цикла:

$$\frac{dE}{dt} = -\frac{1}{C_m} \cdot (i_{stim} + i_{Na} + i_{to} + i_{CaL} + i_{pNa} + i_{NaCa} + i_{MSC} + i_{K} + i_{K1} + i_p + i_{bNa} + i_{bCa}), \qquad (1)$$

$$\frac{d[Ca^{2^{+}}]_{i}}{dt} = \sum_{k} J_{i_{k,Ca}} + J_{D} + J_{rel} - J_{pump} - \frac{d[Ca_{TnC}]}{dt} - \sum_{j} \frac{d[Ca_{B_{j}}]}{dt},$$
(2)

$$\frac{d[Ca_{TnC}]}{dt} = k_{on} \cdot ([TnC_{tot}] - [Ca_{TnC}]) \cdot [Ca^{2+}]_i - k_{off}(N, [Ca_{TnC}]) \cdot [Ca_{TnC}], \qquad (3)$$

$$\frac{dN}{dt} = k_{+}([Ca_{TnC}], L_{CE}, \frac{dL_{CE}}{dt}) \cdot (1 - N) - k_{-}(\frac{dL_{CE}}{dt}) \cdot N, \qquad (4)$$

$$\frac{dL_{CE}}{dt} = f(N, L_{CE}, L), \tag{5}$$

$$\frac{dL}{dt} = g(N, L_{CE}, L).$$
(6)

Здесь перечислены только основные уравнения системы. Полная система уравнений состоит из 25 уравнений [17]. Полный список уравнений вместе с функциями, используемыми в правых частях уравнений, а также таблица значений параметров и начальных данных модели содержатся в работе [17], Приложении диссертации, а также представлены на сайте http://www.physiome.org.nz/ publications/PBMB-2003-82/Markhasin/.

Опишем подробнее каждое уравнение в системе (1)-(6).

Возбуждение кардиомиоцитов, т.е. специфическое изменение мембранного потенциала E – потенциал действия (ПД), происходит благодаря активации-инактивации разнообразных входящих и выходящих ионных токов i_k через сарколемму (см. уравнение (1))².

Ионные токи i_k в правой части уравнения (1) есть существенно нелинейные функции, зависящие от величины E и концентраций ионов Ca²⁺, Na⁺ и K⁺ внутри и вне клетки (часть из которых является фазовыми переменными системы, как [Ca²⁺]_i, см. уравнение (2)), а также ряда вспомогательных переменных (Noble et al. 1998). Так, токи i_k , переносящие ионы X через специфические ионные каналы, например, быстрый натриевый ток i_{Na} и др., зависят (по аналогии с классическими уравнениями Ходжкина—Хаксли (Hodgkin & Huxley 1952)) от электродвижущей силы, действующей на ион (т.е. разности текущего мембранного потенциала и равновесного потенциала Нернста), и проводимости мембраны к данному иону, которая сложным образом зависит от потенциала E, концентраций иона снаружи и внутри клетки $[X]_o$ и $[X]_i$ и для части токов формируется в силу вспомогательной системы кинетических уравнений, описывающей процессы активации и инактивации каналов во времени.

Токи, создаваемые молекулярными обменными механизмами и насосами, транслоцируют ионы против градиентов концентраций либо

²Под термином "входящий/выходящий ионный ток" подразумевается приток/отток положительных зарядов внутрь/наружу клетки. В электрофизиологии входящий деполяризующий ток считается отрицательным, а выходящий реполяризующий – положительным. В модели учтены: быстрый натриевый ток i_{Na} через Na⁺ каналы, кратковременный выходящий калиевый ток i_{to} , внутрь направленный кальциевый ток i_{CaL} через каналы L-типа, персистирующий натриевый ток i_{pNa} , калиевые задержанный ток i_K и ток аномального выпрямления i_{K1} , Na⁺-Ca²⁺ обменный ток i_{NaCa} и ток i_{MSC} через механочувствительные каналы (оба способные менять полярность), Na⁺-K⁺ обменный ток i_p , Na⁺ и Ca²⁺ фоновые токи i_{bNa} и i_{bCa} , активация которых в определенной очередности и комбинации определяет специфическую форму ПД в кардиомиоцитах желудочка (см. рис. 2).

за счет обмена с другими ионами, например, Na⁺-Ca²⁺ обменный ток i_{NaCa} , либо за счет расходования энергии АТФ, например, Na⁺-K⁺ ток i_p через Na⁺-K⁺ АТФазу. Их активность также зависит от текущего потенциала E и концентраций транспортируемых ионов.

Ток *i_{MSC}* через неселективные *механочувствительные каналы* (МЧК), которому в литературе отводят большую роль в *механо*электрической обратной связи, описывается весьма упрощенно, феноменологически (Kohl et al. 1998), поскольку структура и механизмы работы МЧК до сих пор детально не изучены:

$$i_{MSC} = g_{MSC} \cdot \frac{1}{1 + K_{MSC} \cdot e^{-\gamma_{MSC} \cdot (L - L_{ref})}} \cdot (E - E_{MSC}), \tag{7}$$

где $E_{MSC} = -20$ мВ – потенциал реверсии для МЧК; g_{MSC} – максимальная проводимость МЧК. В численных экспериментах максимальная проводимость каналов варьировалась, для того чтобы исследовать вклад этих каналов в изменение ПД вследствие механической стимуляции. Активация каналов после изменения длины клетки описывается при помощи множителя, зависящего от отклонения текущей длины препарата L от некоторой фиксированной реферативной длины L_{ref} ; γ_{MSC} и K_{MSC} – параметры чувствительности тока к изменению длины.

Наиболее важную роль в сопряжении возбуждения с сокращением играют потенциал-зависимые и вместе с тем кальций-зависимые токи: внутрь направленный кальциевый ток i_{CaL} через каналы L-типа и Na⁺-Ca²⁺ обменный ток i_{NaCa} . Ток i_{CaL} является тригтером для кальциемвызванного высвобождения кальция из саркоплазматического ретикулюма (CP), в результате которого происходит эффективное повышение концентрации кальция в саркоплазме и активируются сократительные белки. Ток i_{NaCa} в основном (или прямом) режиме работы обменника, когда ионы Ca²⁺ выводятся из клетки в обмен на поступление ионов Na⁺, является основным механизмом выведения кальция из клетки в фазу расслабления, что обеспечивает баланс входа-выхода кальция в течение сократительного цикла и гомеостаз этого иона в кардиомиоцитах.

Таким образом, оба этих тока оказывают существенное влияние на изменение концентрации свободного кальция в саркоплазме или

так называемый Ca^{2+} *переход*, который формируется за счет входавыхода Ca^{2+} в клетку через сарколемму, рециркуляции Ca^{2+} между саркоплазмой и СР и взаимодействия Ca^{2+} с кальций-буферной системой (см. уравнение (2) для $[Ca^{2+}]_i)^3$.

Блок описания кальциевой динамики объединенной модели претерпел наибольшие модификации по сравнению с исходными механической (Katsnelson & Markhasin 1996) и электрофизиологической моделями (Noble et al. 1998). В частности, в нем было модифицировано описание поглощения кальция в СР с учетом обратного аллостерического ингибирования насосов СР при увеличении концентрации кальция в поглощающем отсеке СР и добавлено описание кинетики кальция внутри СР [1, 15]; проведено исследование кальцийбуферной системы [8] и благодаря использованию рекуррентных методов идентификации параметров нелинейных динамических систем, разработанных нами ранее [6, 7], было получено обобщенное описание буферной системы [9], используемое в объединенной электромеханической модели. Кроме этого были уточнены многие параметры моделируемых процессов для более адекватного описания временого хода Ca²⁺ перехода и соотношения потоков кальция через сарколемму и через мембрану СР [17].

Активация сократительных белков. Изменение $[Ca^{2+}]_i$ непосредственно влияет на механические процессы в кардиомиоцитах. Вза-

³В уравнении (2) учтены: потоки кальция через сарколемму ($J_{i_k,Ca} = \pm |i_{k,Ca}|/(2V_{cyt}F)$, где $i_k - Ca^{2+}$ ток, знак потока определяется направлением движения ионов, V_{cyt} – объем цитозоля, F – число Фарадея); $\partial u \phi \phi y_{3us}$ кальция из $\partial u a duveckor on pocmpahemeda,$ объединяющего каналы L-типа с высвобождающими каналами CP ($J_D = k_D \cdot ([Ca^{2+}]_{DS} - [Ca^{2+}]_i)$, где $[Ca^{2+}]_{DS}$ – концентрация кальция в диадическом пространстве, которая определяется притоком кальция с током i_{CaL} ; обмен кальция с CP ($J_{rel} = k_{rel}([Ca^{2+}]_i, [Ca^{2+}]_{DS}) \cdot [Ca^{2+}]_{TC}$ – кратковременный и интенсивный поток Ca^{2+} , высвобождающегося из терминальных цистерн CP пропорционально градиенту концентрации (т.е. $(Ca^{2+}]_{TC})$) в ответ на резкое увеличение $[Ca^{2+}]_{DS}$ в диадическом пространстве во время возбуждения, он обеспечивает основное количество кальция, необходимое для активации сократительных белков, $J_{pump}([Ca^{2+}]_i, [Ca^{2+}]_{LR})$ – поток Ca^{2+} , поглощаемого насосами CP, он зависит от концентрации кальция снаружи и внутри CP и в основном определяет процесс расслабления); взаимодействие кальция кальция с кальций-связывающими лигандами $B_j(\frac{d[Ca_{B_j}]}{dt})$, включая регуляторный белок тропонин C ($\frac{d[Ca_{Tnc}]}{dt}$).

имодействие кальция с регуляторным белком тропонином С (TnC) (см. уравнение (3), описывающее изменение концентрации Ca-TnC комплекса [Ca_{TnC}]) обусловливает активацию сократительных белков саркомеров и образование силогенерирующих мостиков между актином и миозином (см. уравнение (4) для усредненной доли силогенерирующих мостиков N в активном саркомере).

В уравнении (4) отражены следующие важные механизмы активации сократительных белков: доля присоединенных мостиков определяется числом мест на актине (N_A), доступных для взаимодействия с головками миозина, и вероятностью (n) присоединения мостика к этим местам. N_A зависит от усредненной концентрации комплексов кальция с тропонином С ([Ca_{TnC}]) и длины зоны одинарного перекрытия тонких и толстых волокон миофибрилл, т.е. зависит от длины саркомера L_{CE} . Вероятность *п* зависит от расстояния между тонкими и толстыми нитями саркомера (lattice spacing), которое также зависит от длины саркомера L_{CE} и от скорости изменения длины саркомера dL_{CE}/dt . Все эти механизмы отражены в сложной зависимости скоростей образования-распада силогенерирующих мостиков, $k_{+}([Ca_{TnC}], L_{CE}, dL_{CE}/dt)$ и $k_{-}(dL_{CE}/dt)$, от перечисленных величин [19], благодаря чему не только кинетика поперечных мостиков напрямую влияет на механические параметры состояния саркомера, но и сама зависит от них (см. уравнения (4)-(5)). В численных экспериментах, представленных в данной работе, использовалось более упрощенное описание активации сократительных белков в виде алгебраического уравнения для N (Katsnelson & Markhasin 1996):

$$N = N_A([Ca_{TnC}], L_{CE}) \cdot n, \qquad (8)$$

где $n = n_1(L_{CE}) \cdot n_2$, n_1 – вероятность найти головкам миозина близлежащий активный центр, зависящая от длины саркомера L_{CE} , и n_2 – условная вероятность присоединиться к найденному центру, которая описывается уравнением:

$$dn_2/dt = k_+ (dL_{CE}/dt) \cdot (1 - n_2) - k_- (dL_{CE}/dt) \cdot n_2.$$
(9)

Важнейшей особенностью механо-химического блока модели является учет кооперативных механизмов активации сократительных белков. Формализованы три типа кооперативности сократительных белков (Izakov et al. 1991; Katsnelson & Markhasin 1996). Сродство TnC к кальцию увеличивается: 1) при увеличении концентрации поперечных мостиков, прикрепленных к актиновой нити около данного комплекса (кооперативность первого типа), и 2) при увеличении концентрации Ca-TnC комплексов вблизи данного комплекса (кооперативность второго типа). Присоединение кальция к молекуле TnC, приводящее к сдвигу сопряженной молекулы тропомиозина, облегчает дерепрессию близлежащих мономеров актина на тонкой нити благодаря взаимодействию конец-в-конец соседних молекул тропомиозина (кооперативность третьего типа).

Кооперативность 1 и 2 типа формализованы в виде убывающей зависимости константы скорости распада k_{off} Ca-TnC комплекса от величин N и [Ca_{TnC}] в уравнении (3). Кооперативность 3-го типа формализована в виде гиперболической зависимости k_+ в уравнении (4) (или N_A в формуле (8)) от величины [Ca_{TnC}].

Заметим, что механозависимая кооперативная регуляция взаимодействия кальция с тропонином С (см. уравнение (3)) естественно должна отражаться на кинетике свободного кальция (см. уравнение (2)), которая благодаря этому оказывается *механочувствительной*, и временной ход изменения $[Ca^{2+}]_i$ в модели зависит от механических условий сокращения сердечной мышцы.

Учтенные механизмы кооперативности позволили воспроизвести и объяснить в рамках модели многочисленные биомеханические явления, наблюдаемые в сердечной мышце: эффекты грузозависимого сокращения и расслабления, механические ответы на деформации в течение активного сократительного цикла и др. (см. содержание главы 3 и работы (Izakov et al. 1991; Katsnelson & Markhasin 1996), [1, 15]).

Механическая активность сердечной мышцы. Временной ход изменения доли силогенерирующих мостиков N тесно связан с собственно механической активностью сердечной мышцы: изменением ее длины L и силы F в течение сократительного цикла в различных режимах сокращения (изометрическом, изотоническом, ауксотоническом). В качестве сократительной единицы миокарда рассматривается саркомер, погруженный в *реологическую среду* (рис. 1), так что L и F



Рис. 1: Реологическая схема 3-элементной модели Хилла, в которой саркомер (CE – contractile element) связан с параллельным и последовательным пассивно-упругими элементами (PE – parallel element, SE – series element). Длина мышцы L считается пропорциональной длине параллельного элемента L_{PE} , а напряжение F, развиваемое мышцей, пропорционально сумме напряжений упругих элементов $F_{SE} + F_{PE}$.

тесно связаны с изменением длины L_{CE} и активной силы F_{CE} саркомера и зависят от упругих свойств параллельного и последовательного элементов (РЕ и SE).

Механическая активность саркомера. Сила F_{CE} , развиваемая сократительным элементом, полагается пропорциональной произведению доли N силогенерирующих мостиков в усредненной совокупности мостиков, приходящихся на один саркомер, на усредненную силу p, генерируемую усредненным силогенерирующим мостиком при текущей скорости изменения длины саркомера $v = dL_{CE}/dt$:

$$F_{CE} = \lambda \cdot p(v) \cdot N \tag{10}$$

÷., .

3. 1. 1. 1. 1. 1.

. **...**

где λ – коэффициент пропорциональности. Средняя сила усредненного мостика задается в виде явной обратимой функции p = p(v), которая позволяет при известной нагрузке на мостик p найти в явном виде скорость укорочения/удлинения саркомера v = v(p).

Зависимости деформация—напряжение для обоих упругих элементов являются входными функциями модели: $F_{SE} = \psi_1(L_{CE}, L), F_{PE} = \psi_2(L)$. Соответственно сила мышцы, $F = F_{SE} + F_{PE} = \varphi(L_{CE}, L)$, зависит и от длины саркомера, и от длины мышцы.

В силу равенства $F_{CE} = F_{SE}$ и благодаря обратимости функции p(v)

уравнение (10) можно записать в виде уравнения (5) для L_{CE} , где правая часть зависит также от величин L и N.

Сокращения мышцы в различных режимах. В изометрическом режиме сокращения мышцы при фиксированной длине $L = \bar{L}$ ее сила F находится благодаря соотношению $F = \varphi(L_{CE}, \bar{L})$, где L_{CE} – решение уравнения (5) при $L = \bar{L}$. В изотоническом режиме сокращения при фиксированной нагрузке на мышцу $F = \bar{F}$ для нахождения пары (L_{CE}, L) к уравнению (5) добавляется связное уравнение $\varphi(L_{CE}, L) = \bar{F}$ относительно L.

Продифференцировав соответствующее алгебраическое уравнение, можно получить обыкновенное дифференциальное уравнение (6) для *L*, где правая часть имеет вид:

$$g(L_{CE},L,N) = \begin{cases} 0, & \text{при } L = \bar{L}, \\ -\frac{\frac{\partial \varphi(L_{CE},L)}{\partial L_{CE}} \cdot f(L_{CE},L,N)}{\frac{\partial \varphi(L_{CE},L)}{\partial L}}, & \text{при } F = \bar{F} \end{cases}$$

и, так же как правая часть в уравнении для L_{CE} , зависит от доли силогенерирующих поперечных мостиков N.

Итак, объединив уравнения механического и электрического блоков модели и переоценив ряд параметов объединенной модели, мы получили интегративную модель электромеханического сопряжения в кардиомиоцитах, описывающую взаимосвязанные процессы возбуждения и сокращения-расслабления миокарда в течение сократительного цикла. При этом основным связующим звеном между процессами возбуждения и сокращения выступает кинетика кальция в кардиомиоцитах, которая благодаря механозависимым механизмам кооперативности активации сократительных белков включена в обратную связь между механическими условиями сокращения сердечной мышцы и химическими и электрическими процессами в кардиомиоцитах.

В ГЛАВЕ 3 представлены результаты численных экспериментов на объединенной модели и проведен их анализ.

Изометрические сокращения виртуальной мышцы. Мы показали, что в соответствии с экспериментальными данными модель адекватно воспроизводит влияние длины сердечной мышцы (т.е. начального растяжения саркомеров) в изометрическом режиме сокращения на временной ход генерации силы, Ca²⁺ переход и длительность ПД (рис. 2).



Рис. 2: Влияние длины виртуальной мышцы на временной ход сокращениярасслабления, кинетику кальция, ионные токи и потенциал действия в течение изометрических сокращений [17]. А: Рассмотрены изометрические сокращения при различных длинах мышцы, последовательно увеличивающихся на 5 % от реферативной длины L_r , соответствующей 85% от L_{max} , вплоть до длины $L_3 = L_{max} (L_{max} - длина,$ при которой наблюдается максимально возможная изометрическая силы мышцы). При увеличении длины мышцы начальная длина саркомеров SL увеличивалась с 1.9 до 2.23 мкм. Чем больше длина мышцы, тем большую изометрическую силу F она развивала, и тем короче был ее потенциал действия E. Б: Внутриклеточные процессы в виртуальной мышце при длинах L_1 и L_3 : показаны $[Ca^{2+}]_i$, концентрация Ca-TnC комплекса $[Ca_{TnC}]$, Na⁺-Ca²⁺ обменный ток i_{NaCa} и реполяризующие K⁺ токи i_K и i_{K1} как функции времени.

Так, при увеличении длины мышцы максимальная изометрическая сила возрастает (т.е. в модели адекватно воспроизводится связь длина—сила), время достижения максимума и характеристическое время расслабления увеличиваются, длительность Ca²⁺ перехода укорачивается. При этом в модели, не учитывающей механочувствительные каналы ($g_{MSC}=0$ в формуле (7)) или при малой проводимости этих каналов ($g_{MSC}=0.013$ мкСм), длительность ПД также укорачивается.

В то же время модель, учитывающая МЧК, предсказывает, что ответ кардиомиоцитов на растяжение может быть самым разнообразным: ПД может либо укорачиваться, либо удлиняться, при этом может наблюдаться перекрест хода реполяризации по отношению к контрольному ПД (например, при g_{MSC} =0.09 мкСм). При этом характер изменений ПД зависит от соотношения вклада кальций-зависимых процессов, модулирующих временной ход ПД в ответ на растяжение, и интенсивности токов через МЧК.



Рис. 3: Различия в кинетике кальция и генерации потенциала действия в изометрическом (кривые A) и изотоническом (кривые Б) циклах сокращения в эксперименте на папиллярной мышце хорька (*левая* панель, Lab et al. 1984) и в виртуальной мышце (*правая* панель) [17]. Сверху вниз: временной ход изменения $[Ca^{2+}]_i$; напряжения, генерируемого мышцей; длины мышцы и мембранного потенциала. Длительность постнагрузочного сокращения короче, чем длительность изометрического сокращения при малой нагрузке.

Изотонические сокращения виртуальной мышцы. В рамках

модели впервые воспроизведено и исследовано влияние нагрузки на механическую и электрическую активность сердечной мышцы в постнагрузочных сокращениях (рис. 3). В частности, модель адекватно описывает связи конечносистолическая длина—сила и сила скорость, а также зависимость работы и мощности от приложенной нагрузки. Модель воспроизводит тонкие эффекты грузозависимого расслабления сердечной мышцы, наблюдаемые в норме, или их исчезновение при патологии, например, при гипертрофии мышцы [1, 15]. Показано, что динамическое укорочение мышцы в слабонагруженном сокращении приводит к увеличению длительности ПД на фоне увеличения длительности Са²⁺ перехода, что согласуется с соответствующими экспериментальными данными (рис. 3).

Медленные изменения электромеханической активности сердечной мышцы. Наряду с быстрыми эффектами механического воздействия на сердечную мышцу в текущем сократительном цикле в рамках модели впервые воспроизведены медленные ответы сердечной мышцы, например, прирост силы сокращений на фоне удлинения ПД и постепенного увеличения уровня кальция в СР в течение нескольких циклов при переходе от изометрических условий сокращения к изотоническим и обратно [20].

Влияние механических возмущений на потенциал действия. Показано, что в соответствии с экспериментальными данными и кратковременное укорочение, и кратковременное растяжение виртуальной мышцы в течение изометрического сокращения приводят к специфическому изменению формы и длительности ПД, зависящему от времени нанесения деформации, ее длительности и амплитуды [20].

Деформация как аритмогенный фактор. В соответствии с экспериментальными данными модель воспроизводит аритмогенно-опасные последствия больших деформаций сердечной мышцы, наносимых в определенную фазу ПД. Мы показали, что в фазу завершения ПД имеется узкий диапазон времени, когда быстрые деформации виртуальной мышцы: и резкое укорочение, и резкое растяжение, амплитуда и скорость которых превышает некоторый порог, могут вызывать внеочередные ПД (рис. 4) [13, 20].

Заметим, что если аритмогенный фактор растяжения кардиомио-

21

цитов достаточно широко обсуждается в литературе и ассоциируется с активацией МЧК, то влиянию резкого укорочения практически не уделялось должного внимания, и этот эффект впервые воспроизведен в рамках нашей модели.



Рис. 4: Внеочередные ПД, вызванные деформациями [20]. Виртуальная мышца мгновенно высвобождалась (А) или растягивалась (Б) незадолго до завершения очередного ПД в течение контрольного изометрического сокращения (жирные линии). А: Изменение длины мышцы L, $[Ca^{2+}]_i$, Na⁺-Ca²⁺ обменного тока i_{NaCa} и мембранного потенциала E в ответ на 11% ступенчатое укорочение (тонкие линии). Б: Изменение длины мышцы L, тока через механочувствительные каналы i_{MSC} и мембранного потенциала E в ответ на 5% растяжение (тонкие линии).

Молекулярно-клеточные механизмы механо-электрической обратной связи. В данной работе мы применили разработанный нами *метод интегралов от разности токов* [18] для количественной оценки вклада изменения различных ионных токов в суммарное изменение потенциала действия в ответ на механическое воздействие.

Мы также использовали метод фиксации потенциала действия,

который позволяет в экспериментах с механическими деформациями исключать потенциал-зависимые изменения токов и тем самым выявить токи, реагирующие на изменение собственно механических условий.

Количественный анализ результатов численных экспериментов позволил нам впервые установить причинно-следственную связь между молекулярными процессами, лежащими в основе наблюдаемых механо-электрических проявлений [17, 20]. Центральным звеном механо-электрической связи во всех случаях является механозависимая кооперативная модуляция кинетики связывания-распада кальций-тропонинового комплекса, которая отражается на временном ходе и длительности Ca²⁺ перехода. Это изменение кинетики кальция в рамках нашей модели приводит к кальций-зависимой модуляции Na⁺-Ca²⁺ обменного тока і_{NaCa}, что является тригтером для механовызванного изменения генерации ПД, т.е. вызывает небольшие изменения потенциала, которые, в свою очередь, приводят к изменению потенциал-зависимых токов (калиевых, натриевых, кальциевых), существенно модулирующему итоговое изменение потенциала. Таким образом, кальций-зависимое звено в цепи механо-электрической обратной связи может быть представлено следующей схемой: сокращение \rightarrow кинетика Ca-TnC комплекса \rightarrow Ca²⁺ переход \rightarrow i_{NaCa} \rightarrow мембранный потенциал д потенциал-зависимые токи. Заметим, что изменение длительности ПД в ответ на механические воздействия во всех рассмотренных экспериментах было однонаправленным с изменением длительности Ca²⁺ перехода: укорочению Ca²⁺ перехода соответствовало укорочение ПД и наоборот.

Наряду с механозависимой кинетикой кальция важным механизмом механо-электрической обратной связи является непосредственное влияние механического воздействия на механочувствительные токи i_{MSC} : механический стимул $\rightarrow i_{MSC} \rightleftharpoons$ мембранный потенциал. Численные эксперименты показали, что ряд изменений ПД, например, экспериментально наблюдаемый перекрест временного хода реполяризации или внеочередное возбуждение в ответ на растяжение сердечной мышцы, не могут быть получены в модели без учета этого механизма.

23

Описание в рамках модели широкого класса механических и электрических явлений, а также многократное подтверждение эвристических возможностей модели позволили нам использовать ее для изучения нового, неизвестного ранее класса явлений, связанных с неоднородностью миокарда.

В ГЛАВЕ 4 представлен метод дуплетов как наиболее простой и вместе с тем эффективный метод исследования феномена влияния неоднородности миокарда на его электромеханическую функцию.

Наряду с кратким описанием биологических мышечных дуплетов, образованных из двух препаратов миокарда, в работе подробно рассмотрены виртуальные дуплеты – математические модели мышечных дуплетов, состоящие из пары параллельно или последовательно соединенных виртуальных мышц, представленных описанной выше моделью, и предложен новый в физиологии экспериментальнотеоретический объект – гибридный дуплет, в котором живая сердечная мышца механически взаимодействует со своим виртуальным партнером в реальном времени.

Все конфигурации дуплетов позволяют исследовать функцию элементов дуплета сначала в изоляции, а затем и в дуплете при различных режимах сокращений – изометрическом, изотоническом или физиологическом. Сравнение характеристик активности мышц до и после объединения в дуплет позволяет оценить эффекты динамического механического взаимодействия между ними. В элементах виртуального дуплета, а также в виртуальных элементах гибридного дуплета помимо механических эффектов взаимодействия между элементами анализировались также "молекулярные и клеточные электромеханические процессы", лежащие в основе этих эффектов.

В настоящей работе были исследованы эффекты взаимодействия между неоднородными элементами дуплета, демонстрирующими асинхронные сокращения в изоляции. Мы объединяли в дуплет быстро и медленно сокращающиеся мышечные препараты (далее быструю и медленную мышцы), имитируя трансмуральную (от субэндокардиального к субэпикардиальному слою) или продольную (от верхушки к базе) неоднородность стенки желудочка (см. выше). В рамках математической модели быстрая и медленная виртуальные мышцы ими-

24

тировались благодаря соответствующему подбору параметров механического блока модели. При этом оказалось, что длительность ПД в этих мышцах автоматически отличалась несмотря на идентичность параметров электрического блока модели и коррелировала с длительностью сократительного цикла и Ca²⁺ перехода: быстрое сокращение, быстрый спад [Ca²⁺]_i, короткий ПД (см. рис. 10) [16, 17]. Этот результат показывает, что электрическая неоднородность кардиомиоцитов, регистрируемая в экспериментах на изолированных клетках из различных регионов или слоев стенки желудочка, может быть отчасти связана с неоднородностью механических свойств кардиомиоцитов и параметров их кальциевой кинетики.

Условия связи между элементами мышечных дуплетов. При последовательном соединении мышц в дуплете укорочение дуплета равно сумме укорочений мышц ($\Delta L = \Delta L_1 + \Delta L_2$), а сила дуплета равна силе каждой из мышц, которые соответственно равны между собой ($F = F_1 = F_2$). Последовательно соединенные мышцы непосредственно влияют друг на друга только в изометрическую фазу сокращений дуплета, когда фиксируется постоянная длина пары (L = const), и суммарное изменение индивидуальных длин мышц равно нулю ($\Delta L = 0$).

В дуплете, элементы которого механически соединены параллельно, укорочения элементов совпадают ($\Delta L = \Delta L_1 = \Delta L_2$), а сила дуплета равна сумме сил его элементов ($F = F_1 + F_2$). Параллельно соединенные мышцы влияют друг на друга только в изотоническую фазу сокращений дуплета, когда фиксируется общая нагрузка на пару (F = const), так что сумма сил мышц в процессе взаимодействия – постоянна.

В виртуальных мышечных дуплетах условия связи учитываются при построении модельной системы дуплета. Состояние дуплета описывается парой (X_j, L_j) , j = 1, 2, где $X = (E, ..., [Ca^{2+}]_i, [Ca_{TnC}], ..., N$, $L_{CE})$ – вектор фазовых переменных системы (1)—(6) за исключением длины мышцы L. Сила F, которую развивает индивидуальная мышца при заданной длине L, выражается в виде функции $F = \varphi(X, L)$. Для каждого элемента дуплета записывается система уравнений:

$$\frac{dX_j}{dt} = f_j(X_j, L_j), j = 1, 2,$$
(11)

где f_j – вектор-функция в правой части системы (1)—(5) с индивиду-

альным набором параметров для *j*-ой виртуальной мышцы.

Условия механического соединения элементов в дуплете (последовательное или параллельное) накладывают дополнительные связи на фазовые переменные системы в виде пары соответствующих алгебраических уравнений, которые дополняют систему (11):

последовательное соединение,	параллельное соединение,	
изометрический режим:	изотонический режим:	(12)
$\varphi_1(X_1, L_1) = \varphi_2(X_2, L_2)$	$\varphi_1(X_1,L_1) + \varphi_2(X_2,L_2) = \tilde{F}$	(12)
$L_1 + L_2 = \bar{L}$	$L_1 = L_2$	

Здесь \tilde{L} – фиксированная длина последовательного дуплета (от одного конца первого элемента до противоположного конца второго элемента), \tilde{F} – фиксированная постнагрузка, приложенная к параллельному дуплету.

Заменив алгебраические уравнения дифференциальными, систему (11)—(12) можно привести к системе обыкновенных дифференциальных уравнений в нормальной форме, а также упростить ее, исключив одну из переменных L_i .

В гибридном дуплете, объединяющем в реальном времени препарат миокарда и виртуальную мышцу, элементы дуплета не могут взаимодействовать физически, поэтому для имитации их взаимодействия нами были разработаны специальные процедуры обмена данными между мышцами в реальном времени.

Имитация взаимодействия между двумя механически сопряженными мышцами происходит благодаря дискретному обмену сигналами между элементами дуплета через короткие промежутки времени ($h = t_{k+1} - t_k = 100$ мкс). На рис. 5 представлена схема передачи сигналов между реальной и виртуальной мышцами в течение одного такта управления дуплета на примере *последовательного* соединения мышц в гибридном дуплете в течение *изометрического* сокращения.

В течение каждого такта управления происходят следующие события. Регистрируются выходные сигналы длины и силы реальной мышцы $(L_{rm}(t_k)$ и $F_{rm}(t_k))$ и записываются в компьютер (метка 1 на рис. 5). Эти цифровые сигналы обрабатываются в контуре цепи обратной связи (метка 2), где на основе текущей информации о состоянии мышцы и модели $(L_{vm}(t_k)$ и $F_{vm}(t_k))$ и в соответствии с условиями сопряжения мышц в дуплете происходит формирование новых входных сигналов для модели и мышцы $(L_{rm}^*(t_k+s) \text{ и } F_{vm}^*(t_k+s), 0 \le s \le h)$:

$$L_{rm}^{*}(t_{k}+s) = L_{rm}(t_{k}) + K_{2} \cdot \left(\bar{L} - L_{vm}(t_{k}) - L_{rm}(t_{k})\right),$$

$$F_{vm}^{*}(t_{k}+s) = F_{vm}(t_{k}) + K_{1} \cdot (F_{rm}(t_{k}) - F_{vm}(t_{k})),$$

где K_1 и K_2 – коэффициенты усиления обратной связи в цепи управления дуплетом, которые позволяют обеспечить малость невязок $\eta_1 = F_{rm} - F_{vm}$ и $\eta_2 = \bar{L} - L_{vm} - L_{rm}$ в уравнениях связи между мышцами.



Рис. 5: Схема передачи сигналов в течение одного такта в системе управления гибридным дуплетом (A) и временная диаграмма последовательности событий (Б) [22]. Показан обмен сигналами силы F и длины L между биологическим препаратом (соответствующие параметры обозначены индексом "rm") и виртуальной мышцей (индекс "vm") для конфигурации последовательного гибридного дуплета. Метки 1—4 обозначают последовательность событий в соответствии с описанием в тексте.

Эти сигналы передаются в блок расчета модели и на сервомотор, задающий изменение длины мышцы. В вычислительном блоке про-

исходит расчет в реальном времени изменения длины виртуальной мышцы $L_{vm}(t_{k+1})$ под заданной нагрузкой F_{vm}^* и новое состояние модели ($L_{vm}(t_{k+1})$ и $F_{vm}(t_{k+1})$) записывается в память компьютера (метка 3), а мышца развивает силу при заданной длине L_{rm}^* до следующего управляющего такта, когда происходит очередная регистрация сигналов с мышцы.

В работе дано математическое обоснование используемых алгоритмов взаимодействия между элементами гибридного дуплета. Для этого рассмотрена процедура приближенного решения системы идеального виртуального дуплета (в котором условия сопряжения выполнятся точно), имитирующая обмен сигналами между виртуальными мышцами, аналогичный приведенному выше. Доказаны утверждения о сходимости этих процедур к точному решению при выполнении определенных условий на правые части системы. Предложены способы модификации алгоритмов нахождения приближенных решений, гарантирующие их сходимость.

В работе показана реализуемость разработанной процедуры управления гибридным дуплетом при естественных ограничениях на величину шага h, обусловленных быстродействием экспериментальной аппаратуры, и при наличии помех в устройствах управления живой мышцей, а также найдены наиболее устойчивые способы управления элементами дуплета в зависимости от их сократительных свойств.

В ГЛАВЕ 5 представлены результаты численных экспериментов на виртуальных дуплетах и дан анализ внутриклеточных процессов, лежащих в основе электромеханических эффектов, обнаруженных при механическом взаимодействии виртуальных мышц. Показано, что эти результаты хорошо согласуются с соответствующими экспериментальными результатами, полученными в физиологических экспериментах на гибридных и биологических дуплетах в лаборатории биомеханики мышц ИИФ УрО РАН.

Влияние механического взаимодействия. При объединении быстрой и медленной мышц в последовательный или параллельный дуплет мышцы прежде всего влияли на механическую активность друг друга. Так, при последовательном соединении мышц в течение изометрической фазы сокращения дуплета вследствие асинхронизма раз-



Рис. 6: Изометрические сокращения последовательного (вверху) и изотонические сокращения параллельного (внизу) неоднородных дуплетов [16]. Показана электромеханическая активность и кинетика кальция в быстрой (слева) и медленной (справа) мышцах в течение их сокращений в изоляции (тонкие линии) или в дуплете (жирные линии). Длина мышц выражена в долях от L_{max} . Сила выражена в долях от максимальной изометрической силы F_0 мышц в изоляции (они равны между собой). В постнагрузочных сокращениях нагрузка составляет $0.3 \cdot F_0$ для каждой мышцы в изоляции или 0.3 от максимума суммарной силы для параллелльного дуплета. Сверху вниз: сила F, длина мышцы L, концентрация комплекса кальция с TnC [Ca_{TnC}], концентрация свободного кальция [Ca²⁺]_i и мембранный потенциал E.



Рис. 7: Влияние задержки стимуляции между элементами гибридного и виртуального последовательного дуплета на характеристики его сокращения [16]. А: Сила, генерируемая до объединения в дуплет быстрой виртуальной мышцей (1), быстрой реальной мышцей – папиллярной мышцей правого желудочка крысы (2) и медленной виртуальной мышцей (3). Б: Зависимость пика изометрической силы дуплета (ПСД) от задержки стимуляции одного из элементов. Показаны зависимости для однородного виртуального дуплета (*кружки*), образованного из 2-х быстрых элементов (1), и неоднородных дуплетов: виртуального (элементы (1) + (3), *треугольники*) и гибридного (элементы (2) + (3), *квадраты*). Положительные задержки стимуляции в неоднородных парах соответствуют задержке стимуляции быстрой мышцы, отрицательные – медленной. В: Зависимость характеристического времения расслабления T_{30} от задержки стимуляции в неоднородных дуплетах.

вития внутреннего активного напряжения мышц их длины совершали противоположнонаправленные колебания вокруг начальной длины (рис. 6, верхняя панель). При *параллельном* соединении в течение изотонической фазы постнагрузочных сокращений дуплета мышцы одинаково укорачивались, сложным образом перераспределяя силы в противоположных направлениях под воздействием общей нагрузки, приложенной к паре (рис. 6, нижняя панель).

Анализ модели показал, что взаимодействие мыши не подчиняется принципу суперпозиции. Поэтому в последовательном дуплете сила, развиваемая парой, как правило, меньше средневзвешенной суммы сил мышц в изоляции, а скорость укорочения параллельного дуплета не совпадает с усредненной величиной индивидуальных скоростей укорочения каждой из мышц при фиксированной постнагрузке [1, 17].

Механическое взаимодействие элементов дуплета и вызванное им изменение кинетики свободного кальция в кардиомиоцитах приводит к значительному изменению временного хода и длительности ПД в обоих элементах дуплета несмотря на отсутствие прямого электрического взаимодействия между ними. В последовательном дуплете при одновременной стимуляции виртуальных мышц разница в длительностях ПД элементов существенно увеличилась по сравнению с изоляцией, а в параллельных дуплетах, напротив, несколько уменьшилась за счет противоположнонаправленных изменений длительности ПД каждого элемента по сравнению с изоляцией (рис. 6).





Влияние задержки стимуляции. Имитируя конечную скорость проведения возбуждения в сердечной ткани, мы задавали определенную последовательность активации дуплета, т.е. порядок стимуляции элементов и величину задержки стимуляции одного из них.

Оказалось, что последовательность активации критически влияет и на механическую, и на электрическую активность элементов неоднородной системы.



Рис. 9: Зависимости сила—скорость в виртуальном (ВД) [15], гибридном (ГД) [22] и биологическом (БД) [12] параллельных дуплетах при задержке стимуляции быстрой мышцы. Показаны различающиеся зависимости сила—скорость быстрой мышцы (бм) и медленной мышцы (мм) в изоляции (пунктирные линии) и их почти полное совпадение в дуплете при определенной задержке стимуляции быстрой мышцы (сплошные линии). Сила для всех дуплетов выражена в долях от максимальной изометрической силы F_0 , развиваемой при заданной начальной длине L_0 . Скорость для ВД и ГД выражена в единицах длины L_0 в секунду.

При задержке стимуляции быстрого элемента дуплета мы наблюдали многочисленные положительные эффекты механического взаимодействия элементов в неоднородной системе. В *последовательном* дуплете была обнаружена высокая устойчивость пика силы дуплета к вариации задержки стимуляции в широком диапазоне величин (рис. 7). Вместе с тем при определенных величинах задержки стимуляции быстрой мышцы наблюдалось снижение дисперсии реполяризации элементов последовательного дуплета (рис. 8), при этом очередность реполяризации элементов была противоположной последовательности их деполяризации, как и в нормальном интактном миокарде. В *параллельном* дуплете мы обнаружили сближение характеристик сила—скорость (рис. 9) и длина—сила элементов на фоне увеличения выполняемой работы дуплета и развиваемой им мощности при физиологических нагрузках на пару. Этот результат позволяет предположить, что при задержке стимуляции быстрой мышцы исходно неоднородные мышцы, сокращаясь в ансамбле, становятся функционально более однородными.

Мы назвали комплекс обнаруженных явлений феноменом тонкой подстройки (tuning effect) локальной функции элементов миокардиальной системы друг к другу в процессе их взаимодействия [15], которая обеспечивает оптимизацию электромеханической функции системы.

Напротив, задержка стимуляции медленной мышцы в неоднородной паре всегда приводила к снижению сократительной способности последовательного дуплета (рис. 7) и увеличению дисперсии реполяризации его элементов (рис. 8). В параллельном дуплете такая последовательность активации приводила к еще большему, чем в изоляции, расхождению сократительных характеристик пары и ухудшению ее работоспособности.

В однородных дуплетах, образованных либо из идентичных быстрых, либо из медленных мышечных образцов, мы также наблюдали отрицательные инотропные эффекты (рис. 7) и увеличение дисперсии реполяризации сверх задержки стимуляции в результате механического взаимодействия между элементами при условии их неодновременной стимуляции.

Мы детально проанализировали механизмы обнаруженных явлений, в частности, используя описанный выше метод интегралов разности токов. Оказалось, что ключевым механизмом подстройки механической и электрической активности элементов дуплета в результате их механического взаимодействия являются механозависимые кооперативные изменения временного хода активации сократительных белков в каждой из мышц, которые влияют на кинетику кальция, кальций-зависимые токи и, как следствие, на генерацию ПД в обеих мышцах (рис. 6).

Хорошее качественное совпадение результатов, полученных на всех конфигурациях дуплетов – биологических, гибридных и вирту-

33

альных, позволило нам перейти к разработке более сложных моделей неоднородной миокардиальной ткани.



Рис. 10: Изометрические сокращения виртуальных мышц до объединения в цепочку [24]. В изоляции индивидуальные скоростные характеристики изометрического сокращения мышечных элементов цепочки градуально меняются от самого медленного до самого быстрого элемента, используемых на краях цепочки (панель A). При этом также градуально меняются амплитуда и длительность Ca²⁺ переходов и форма и длительность ПД. Различия временного хода изменения мембранного потенциала E (панель **Б**) и [Ca²⁺]_i (панель **В**) в течение сократительного цикла показаны для крайних элементов цепочки (см. также рис. 13).

В ГЛАВЕ 6 представлена модель одномерной полоски миокардиальной ткани (1D модель), т.е. цепочка последовательно соединенных однородных или неоднородных мышечных элементов, каждый из которых представлен в виде описанной выше сосредоточенной 0D модели единичного мышечного сегмента с индивидуальным набором параметров (рис. 10) [12, 24].

Задав некоторую последовательность активации исходно однородной модели миокарда (цепочки последовательно соединенных идентичных мышечных сегментов) с определенной задержкой стимуляции соседних элементов, мы тем самым навязали временную неоднородность сокращения системы, которая проявилась в установлении динамических полей деформации ее элементов (рис. 11), зависящих от частоты стимуляции системы. Формирование динамических полей деформации, в свою очередь, благодаря механизмам механоэлектрической обратной связи сопровождалось установлением градиентов функциональных характеристик элементов: ранее активируемые элементы цепочки стали демонстрировать более короткие кальциевые переходы с большей амплитудой, более короткие ПД и более



Рис. 11: Поля деформации в однородной цепочке [24]. Поля деформации (ΔL, в % от начальной длины), образуемые элементами однородной цепочки из быстрых (А) и медленных (Б) мышц при задержке стимуляции 3 мс между соседними элементами, начиная с элемента #1. Стрелки показывают момент стимуляции крайних элементов цепочки. Частота стимуляции элементов 0.2 Гц. Пунктирными линиями показан временной ход изометрической силы, генерируемой цепочкой.



Рис. 12: Градиенты электромеханических характеристик взаимодействующих элементов в быстрой однородной цепочке [24]. Показана зависимость длительности ПД (ДПД₉₀, панель A), пика [Ca²⁺]_i (ПСа, панель Б), времени спада [Ca²⁺]_i на 90% от пика (ДСа₉₀, панель B), диастолического уровня Ca²⁺ в CP ([Ca_{SR}], панель Γ) от положения элемента в цепочке. Кружки показывают соответствующие значения характеристик в изоляции. Стрелки показывают направление распространения волны возбуждения.

низкий уровень кальция в СР по сравнению с позднее активируемыми элементами (рис. 12). Другими словами, исходно однородная система стала функционально неоднородной в результате механического взаимодействия последовательно возбуждаемых элементов!



Рис. 13: Градиенты электромеханических характеристик взаимодействующих элементов в неоднородной цепочке [24]. Показаны те же характеристики, что и на рис. 12, для элементов цепочки в изоляции (кружки), а также при активации цепочки от медленных к быстрым элементам (квадратики) или наоборот (треугольники). Стрелки показывают направление распространения волны возбуждения.

В исходно неоднородной системе с градуальным изменением вдоль цепочки электромеханических характеристик ее элементов (см. рис. 10; 13) последовательность активации также модулировала локальные свойства сопряженных элементов системы.

Если при этом волна возбуждения системы была направлена от более медленных к более быстрым элементам системы, то исходные характеристики элементов изменялись незначительно (рис. 13), и система дополнительно приобретала ряд физиологически важных качеств: в ней исчезала дисперсия реполяризации элементов, волна реполяризации имела противоположное направление по сравнению с волной деполяризации, что обеспечивало однонаправленность возбуждения и гарантировало от возникновения очагов внеочередного возбуждения. Максимальная сила неоднородной цепочки с задержкой стимуляции более быстрых элементов, как и в неоднородном дуплете, была устойчива к увеличению времени задержки, т.е. замедлению скорости проведения возбуждения (рис. 14).



Рис. 14: Влияние последовательности активации миокарда на его максимальную изометрическую силу в 1D модели сердечной ткани (цепочке последовательно соединенных виртуальных мышц) с градуальным изменением биомеханических свойств элементов (1) и со случайным распределением свойств элементов (2) в сравнении с цепочками из однородных медленных (3) и быстрых (4) элементов [12]. По оси абсцисс – величина задержки стимуляции (ΔT) между крайними элементами цепочки, по оси ординат – максимальная изометрическая сила цепочки F, нормированная на F_0 – максимум изометрической силы цепочки при отсутствии задержки стимуляции между ее элементами. Для цепочки (1) положительные ΔT соответствуют задержке возбуждения самого быстрого граничного элемента цепочки при последовательном возбуждении элементов от медленных к быстрым; отрицательные ΔT соответствуют инвертированной последовательности возбуждения модели. Для цепочек (2), (3) и (4) правая и левая половины графиков совпадают.

Такая система имела выраженные функциональные премущества перед неоднородной моделью с обратной последовательностью активации – от быстрых элементов к медленным, а также по сравнению с однородными моделями и неоднородной моделью, в которой характеристики элементов были случайным образом распределены в пространстве (рис. 14). В перечисленных системах развиваемая сила была значительно меньше, дисперсия реполяризации элементов – больше, разброс индивидуальных характеристик значительно увеличивался по сравнению с изоляцией и по сравнению с "правильной" неоднородной системой (с градуальной неоднородностью и распространением возбуждения от медленных к быстрым элементам).

Результаты, полученные на 1D моделях однородного и неоднородного миокрада, были в значительной степени подтверждены в экспериментах на гибридных дуплетах [24].

В ЗАКЛЮЧЕНИИ обсуждается роль математического моделирования как инструмента исследований в физиологии миокарда, а также физиологическая и патофизиологическая значимость феноменов механо-электрической обратной связи и неоднородности миокарда в регуляции электрической и механической функции сердечной мышцы.

Сформулируем ВЫВОДЫ, к которым позволяет прийти представленная работа:

- 1. В численных экспериментах на разработанной и тщательно верифицированной интегративной модели электромеханических процессов в кардиомиоцитах показано, что механо-электрическая обратная связь является важным фактором регуляции электрической и механической функции сердечной мышцы и ее адаптации к внешним механическим условиям сокращения.
- 2. В численных экспериментах на разработанных математических моделях неоднородного миокарда и физиологических экспериментах на гибридных дуплетах обнаружено, что механическое взаимодействие между элементами неоднородной миокардиальной системы приводит к существенному изменению их биомеханических и электрофизиологических свойств по сравнению с изоляцией. Эти результаты представляют собой новый, ранее неизвестный класс явлений тонкой подстройки локальной функции кардиомиоцитов в неоднородной миокардиальной системе.
- 3. Показано, что неоднородность миокарда вместе с определенной последовательностью его активации (от более медленных элементов к более быстрым) являются необходимым атрибутом нормальной миокардиальной системы, обеспечивающим согласованную ло-

кальную активность элементов и оптимизацию и устойчивость глобальной электрической и сократительной функции системы в целом.

- 4. На основе собственных и многочисленных литературных данных сформулирована гипотеза о том, что последовательность активации кардиомиоцитов может быть важным морфогенетическим фактором их пространственно-временной организации в стенках камер сердца.
- 5. В рамках математических моделей однородного и неоднородного миокарда установлено, что универсальным механизмом, лежащим в основе механо-механического, механо-химического и механо-электрического сопряжения в кардиомиотах и координации их локальной функции в миокардиальной системе, является механочувствительное кооперативное связывание кальция с тропонином С.
- 6. Найдены условия, при которых механо-электрическая обратная связь может быть источником аритмогенеза, что позволяет объяснить клинические феномены *Commocio Cordis* и возникновение экстрасистолии при коллапсе.
- 7. Обнаружено, что нарушения последовательности активации неоднородного миокарда (например, от быстрых к медленным элементам), а также аномальная механическая неоднородность миокарда могут приводить к нарушениям его сократительной функции и также быть источником аритмогенеза. Обнаруженные механизмы этих явлений могут лежать в основе таких клинических проявлений, как явление сердечной памяти (cardiac memory), терапевтический эффект ресинхронизации сердца вследствие восстановления нормальной последовательности его активации, или отсутствие улучшения качества жизни больных при искусственном ритмовождении из-за нарушений правильной последовательности активации сердечной мышцы.

В итоге детально описаны механизмы механо-электрической обратной связи в однородном и неоднородном миокарде, определена ее физиологическая и патофизиологическая значимость, описан круг новых биомеханических и электрофизиологических явлений, присущих только неоднородному миокарду, позволяющий расширить *парадигму* сократительной и электрической функции сердечной мышцы путем включения в нее закономерностей, обусловленных взаимодействием неоднородных кардиомиоцитов.

Благодарности. Автор считает приятным долгом поблагодарить своего научного консультанта члена-корр. РАН В.С. Мархасина; коллег: Л.Б. Кацнельсона, проф. А.С. Москвина, Ю.Л. Проценко; аспирантов: Н.А. Викулову, В.Ю. Гурьева, П.В. Коновалова, М.П. Филипьева за совместную работу по теме диссертации, проф. Д. Нобла (D. Noble) и П. Коля (P. Kohl) из Оксфордского Университета (Oxford University) за плодотворное сотрудничество, а также проф. Г.Н. Мильштейна за полезные обсуждения работы.

Исследования, проведенные в рамках диссертационной работы, поддержаны грантами Целевой программы фундаментальных исследований Президиума РАН "Фундаментальная наука – медицине" (2003–2005); Федерального агенства по образованию (2005); РФФИ №№ 05-04-48352 (2005–2007), 03-04-48260-а (2003–2005), 03-04-58517-з (2003), 00-04-48323-а (2000–2002); фонда the Welcome Trust CRIG #074152 (2004–2007), #061115 (2000–2003); Национального института здоровья США, The Fogarty International Center #1 RO3 TW006250-01a1 (2004–2006); а также грантами Биофизического общества, США (2003); Физиологического общества, Объединенное Королевство (2003, 2004); Международного союза физиологических обществ (IUPS) (2001, 2005) для участия в международных съездах и конференциях.

Список публикаций по теме диссертации

Монографии

- Мархасин В.С., Кацнельсон Л.Б., Никитина Л.В., Проценко Ю.Л., Руткевич С.М., Соловьева О.Э., Ясников Г.П. Биомеханика неоднородного миокарда. – УрО РАН, Екатеринбург, 1999. – 254 с.
- [2] Markhasin V.S., Solovyova O. Mechano-electrical heterogeneity in physiological function of the heart. In: Cardiac mechano-electric feedback and arrhythmias: from pipette to patient / Kohl P., Sachs F. and Franz M.R. – Elsevier/Saunders, 2005. – Chapter 22. – P. 214—223.

Статьи

- [3] Мархасин В.С., Мильштейн Г.Н., Соловьева О.Э. К теории регуляции силы сокращений сердечной мышцы // Биофизика, 1985. Т. 30, №2. С. 322—327.
- [4] Мархасин В.С., Цывьян П.Б., Артемьева О.Г., Мильштейн Г.Н., Соловьева О.Э. К механизму постэкстрасистолической потенциации // Физиол. журн. СССР, 1987. – Т. 10. – С. 1339—1344.

- [5] Соловьева О.Э. Идентификация параметров модели ритмоинотропных явлений в сердечной мышце методами калмановского оценивания // Деп. в ВИНИ-ТИ, 30.08.1989, 5654-В89. – 46 с.
- [6] Мильштейн Г.Н., Соловьева О.Э. Рекуррентное оценивание и идентификация параметров в нелинейных детерминированных системах // ПММ, 1991. – Т. 55, №1. – С. 39—47.
- [7] Мильштейн Г.Н., Соловьева О.Э. Построение фильтров в нелинейных детерминированных системах // ПММ, 1994. – Т. 58, №6. – С. 30-–41.
- [8] Соловьева О.Э., Мархасин В.С., Кацнельсон Л.Б. Роль неспецифического тропонина в кинетике внутриклеточного кальция в кардиомиоцитах // Биофизика, 1996. – Т. 42, №2. – С. 431—438.
- [9] Соловьева О.Э., Мархасин В.С., Романченко Т.Ю., Кацнельсон Л.Б. Математическая модель обобщенного кальциевого буфера в клетках сердечной мышцы // Биофизика, 1999. – Т. 44, №1. – С. 91—101.
- [10] Соловьева О.Э., Мархасин В.С., Цывьян П.Б., Келлер Б.Б. Экспериментальнотеоретическое исследование связи интервал—сила в миокарде развивающегося цыпленка // Биофизика, 1999. – Т. 44, №2. – С. 337—350.
- [11] Цывьян П.Б., Мархасин В.С., Соловьева О.Э., Руткевич С.М., Проценко Ю.Л., Артемьева О.Г., Шродер Э.А., Келлер Б.Б. Динамика цикла сокращениерасслабление и механическая реституция в развивающемся миокарде эмбриона цыпленка // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова, 2001. – Т. 87, №7. – С. 901— 910.
- [12] Мархасин В.С., Балакин А.А., Гурьев В.Ю., Лукин О.Н., Коновалов П.В., Проценко Ю.Л., Соловьева О.Э. Электромеханическая неоднородность миокарда // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова, 2004. – Т. 90, №8. – С. 1060—1076.
- [13] Мархасин В.С., Викулова Н.А., Гурьев В.Ю., Кацнельсон Л.Б., Коновалов П.В., Соловьева О.Э., Сульман Т.Б. Математическое моделирование в физиологии и патофизиологии сердца // Вестник уральской медицинской академической науки, 2004. – Т. 3. – С. 31—37.
- [14] Москвин А.С., Филипьев М.П., Соловьева О.Э., Мархасин В.С. Электронноконформационная модель нелинейной динамики решетки рианодиновых каналов в сердечной клетке // ДАН, 2005. – Т. 400, №2. – С. 269—275.
- [15] Solovyova O., Katsnelson L., Guriev S., Nikitina L., Protsenko Y., Routkevitch S., Markhasin V. Mechanical inhomogeneity of myocardium studied in parallel and serial cardiac muscle duplexes: experiments and models // Chaos, Solitons & Fractals, 2002. – Vol. 13, №8. – P. 1685–1711.
- [16] Markhasin V.S., Solovyova O., Katsnelson L.B., Protsenko Y., Kohl P., Noble D. Mechano-electric interactions in heterogeneous myocardium: development of fundamental experimental and theoretical models // Progress in Biophys and Molec Biology, 2003. Vol. 82, №1-3. P. 207-220.

- [17] Solovyova O., Vikulova N., Katsnelson L.B., Markhasin V.S., Noble P.J., Garny A.F., Kohl P., Noble D. Mechanical interaction of heterogeneous cardiac muscle segments in silico: effects on Ca²⁺ handling and action potential // Int J of Bifurcation & Chaos, 2003. – Vol. 13, №12. – P. 3757–3782.
- [18] Solovyova O., Vikulova N., Markhasin V.S., Kohl P. A novel method for quantifying the contribution of different intracellular mechanisms to mechanically induced changes in action potential characteristics // Lecture Notes in Computer Science, 2003. - Vol. 2674. - P. 8-17.
- [19] Katsnelson L.B., Nikitina L.V., Chemla D., Solovyova O., Coirault C., Lecarpentier Y., Markhasin V.S. Influence of viscosity on myocardium mechanical activity: a mathematical model // Journal of Theoretical Biology, 2004. - Vol. 230, №3. - P. 385-405.
- [20] Solovyova O., Vikulova N., Konovalov P., Kohl P., Markhasin V.S. Mathematical modelling of mechano-electric feedback in cardiomyocytes // Russ J Numer Analysis and Math Modelling, 2004. – Vol. 19, №4. – P. 331–351.
- [21] Moskvin A.S., Philipiev M.P., Solovyova O.E., Markhasin V.S. Biophysical adaptation of the theory of photo-induced phase transition: model of cooperative gating of cardiac ryanodine receptors // Journal of Physics: Conference Series, 2005. - Vol. 21, - P. 195-200.
- [22] Protsenko Y.L., Routkevitch S.M., Gur'ev V.Y., Katsnelson L.B., Solovyova O., Lookin O.N., Balakin A.A., Kohl P., Markhasin V.S. Hybrid duplex – a novel method to study the contractile function of heterogeneous myocardium // Amer J of Physiol: Heart Circ Physiol, 2005. – Vol. 289. – P.2733–2746.
- [23] Moskvin A.S., Philipiev M.P., Solovyova O.E., Kohl P., Markhasin V.S. Electronconformational model of ryanodine receptor lattice dynamics // Progress in Biophys and Molec Biology, 2006. - Vol. 90, №1. - P. 88-103.
- [24] Solovyova O., Katsnelson L.B., Kohl P., Konovalov P., Lookin O., Moskvin A.S., Vikulova N., Protsenko Yu.L., Markhasin V.S. Activation sequence as a key factor in spatio-temporal optimization of myocardial function // Philosophical Transductions of The Royal Society A, 2006. – в печати.

Тезисы докладов и материалы конференций

- [25] Соловьева О.Э., Мархасин В.С., Мильштейн Г.Н. Моделирование ритмоинотропных явлений в сердечной мышце // Тез. докл. конф. "Математические методы в медицине и биологии". Свердловск, 1984. – С. 27–28.
- [26] Мархасин В.С., Мильштейн Г.Н., Соловьева О.Э. Особенности кинетики внутриклеточного обмена ионов кальция при патологии сердечной мышцы // Медицинская биомеханика. Тез. докл. межд. конф. "Достижения биомеханики в медицине". Рига, 1986. – Т. 4. – С. 268—273.

- [27] Мархасин В.С., Цывьян П.Б., Артемьева О.Г., Мильштейн Г.Н., Соловьева О.Э. Экспериментальное доказательство существования S - пула кальция в кардиомиоцитах // Медицинская биомеханика. Тез. докл. межд. конф. "Достижения биомеханики в медицине". Рига, 1986. Т. 4. – С. 274—278.
- [28] Мильштейн Г.Н., Соловьева О.Э. Анализ состояния электромеханического сопряжения на основе идентификации параметров модели регуляции сократительной деятельности сердечной мышцы // Сб. "Центральные и периферические механизмы регуляции физиологических функций" / Под ред. Смирнова В.М., 2-й Моск. мед. ин-т., 1990. – С. 86—87.
- [29] Соловьева О.Э., Изаков В.Я., Мархасин В.С., Мильштейн Г.Н. Математическая модель ритмоинотропных явлений в миокарде // Сб. "Центральные и периферические механизмы регуляции физиологических функций" / Под ред. Смирнова В.М., 2-й Моск. мед. ин-т. 1990. – С. 87.
- [30] Соловьева О.Э., Мархасин В.С., Цывьян П.Б., Миллер К.Е. Математическое моделирование ритмоинотропных явлений в развивающемся миокарде // Сб. тез. всерос. конф. "Прикладные аспекты исследований скелетных, сердечных и гладких мышц". Пущино, 1996. – С. 49.
- [31] Романченко Т.Ю., Соловьева О.Э., Кацнельсон Л.Б., Мархасин В.С. Математическое моделирование внутриклеточной регуляции сокращения сердечной мышцы в норме и при гипертрофии // Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины: Матер. конф. мол. уч. России с междунар. участием. Москва, 1998. – С. 354—355.
- [32] Соловьева О.Э., Кацнельсон Л.Б., Викулова Н.А., Мархасин В.С. Математическое моделирование сокращений сердечной мышцы // Сб. тез. II Уральской науч.-практ. конф. "Медицинская и биологическая кибернетика". Екатеринбург, 2000.
- [33] Викулова Н.А., Кацнельсон Л.Б., Соловьева О.Э., Мархасин В.С., Garny A., Noble P. Исследование сопряжения между механическими и электрическими явлениями в сердечных клетках при помощи математической модели // Сб. тез. III Уральской науч.-практ. конф. "Математические методы в медицине и биологии". Екатеринбург, 2001. – С. 24.
- [34] Викулова Н.А., Кацнельсон Л.Б., Соловьева О.Э., Мархасин В.С., Garny A., Noble P. Математическая модель электромеханического сопряжения в кардиомиоцитах рабочего миокарда // Тез. докл. XVIII Съезда физиологического общества имени И.П. Павлова. Казань, 2001. – С. 318.
- [35] Гурьев В.Ю., Соловьева О.Э., Коновалов П.В., Мархасин В.С. Математическое моделирование взаимодействия механически неоднородных виртуальных сердечных мышц // Сб. тез. III Уральской науч.-практ. конф. "Математические методы в медицине и биологии". Екатеринбург, 2001. – С. 37.
- [36] Соловьева О.Э., Гурьев В.Ю, Коновалов П.В, Никитина Л.В, Руткевич С.М, Мархасин В.С. Биомеханические эффекты при взаимодействии неоднородных

сократительных элементов миокарда // Тез. докл. XVIII Съезда физиологического общества имени И.П. Павлова. Казань, 2001. – С. 428.

- [37] Мархасин В.С., Соловьева О.Э., Коль П. Механические и электрические явления в однородном и неоднородном миокарде // Физиология мышц и мышечной деятельности. Матер. 2-й межд. конф. Москва, 2003 г. - М.: Фирма "Слово", 2003. – С. 38—40.
- [38] Мархасин В.С., Соловьева О.Э., Проценко Ю.Л., Беляев О.В. Вклад механической неоднородности миокарда в насосную и электрическую функции сердца (теоретико-экспериментальное и клинико-физиологическое исследование) // Фундаментальные науки – медицине. Матер. конф. Москва, 2003 г. – М.: Фирма "Слово", 2003. – С. 43—45.
- [39] Викулова Н.А., Мархасин В.С., Соловьева О.Э. Деформация как аритмогенный фактор. Предсказания модели // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова, 2004. Т. 90. № 8(1). С. 426—427.
- [40] Мархасин В.С., Соловьева О.Э., Проценко Ю.Л., Беляев О.В. Механоэлектрическая обратная связь в однородном и неоднородном миокард // Фундаментальные науки – медицине. Матер. конф. Москва, 2004 г. – М.: Фирма "Слово", 2004. – С.48–49.
- [41] Москвин А.С., Филипьев М.П., Соловьева О.Э., Мархасин В.С., Электронноупругая модель нелинейной динамики решетки рианодиновых (RyR) каналов в сердечной мышце // Сб. тр. ХХХ межд. зимней школы физиков-теоретиков "Коуровка-2004". Екатеринбург—Челябинск, 2004. – № 192-D.
- [42] Москвин А.С., Филипьев М., Соловьева О.Э., Мархасин В.С. Кластер рианодиновых каналов в кардиомиоците: динамическая электронно-упругая модель // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова, 2004. – Т. 90. № 8(1). – С. 462.
- [43] Москвин А.С., Филипьев М.П., Соловьева О.Э., Мархасин В.С. Электронноконформационная модель кооперативной динамики решетки рианодиновых рецепторов в сердечной клетке // Матер. сателлитного совещ. XIX съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова "Интегративная физиология и международный проект Физиом". Екатеринбург, 2004. – С. 22—25.
- [44] Соловьева О.Э., Проценко Ю.Л., Кацнельсон Л.Б., Мархасин В.С. Экспериментальные и теоретические модели неоднородного миокарда // Матер. сателлитного совещ. XIX съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова "Интегративная физиология и международный проект Физиом". Екатеринбург, 2004. – С. 20—21.
- [45] Соловьева О.Э., Сбоева О.М. Моделирование альтернанса в сердечной мышце // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова, 2004. – Т. 90. № 8(1). – С. 454.
- [46] Филипьев М.П, Москвин А.С., Соловьева О.Э., Мархасин В.С. Моделирование кооперативной динамики кальций-высвобождающих каналов в сердечных клетках // V Всерос. конф. мол. уч. по математическому моделированию и информационным технологиям. Тез. докл. Новосибирск, 2004. – С. 33.

- [47] Филипьев М.П., Соловьева О.Э., Мархасин В.С. Математическая модель локального контроля высвобождения кальция в сердечных клетках // Сб. тез. 11-й межд. конф. "Математика. Компьютер. Образование". Дубна, 2004. – С. 235.
- [48] Мархасин В.С., Соловьева О.Э., Коновалов П.В. Последовательность активации как ключевой механизм пространственно-временной оптимизации функции миокарда // Науч. тр. I Съезда физиологов СНГ. Сочи—Дагомыс, 2005. – Т. 1, – С. 7.
- [49] Москвин А.С., Филипьев М.П., Соловьева О.Э., Мархасин В.С. Модель кластера рианодиновых каналов в кардиомиоците // Сб. тез. 12-й межд. конф. "Математика. Компьютер. Образование". Пущино, 2005. – С. 199.
- [50] Москвин А.С., Филипьев М.П., Соловьева О.Э., Мархасин В.С. Электронноконформационный подход к моделированию рианодиновых каналов // Бюл. сибирской медицины. Тез. докл. V Сибирского съезда физиологов, 2005. – Т. 4, Приложение 1. – С. 18.
- [51] Москвин А.С., Филипьев М.П., Соловьева О.Э., Мархасин В.С. Электронноконформационный подход к моделированию кальций-высвобождающих каналов в клетках сердечной мышцы // Межд. конф. студ., асп. и мол. уч. по фундаментальным наукам "Ломоносов-2005". Секция "Физика". Сб. тез., 2005. – Т. 1. – С. 216—217.
- [52] Сбоева О.М., Соловьева О.Э. Математическое моделирование механического альтернанса в сердечной мышце // Сб. тез. 12-й межд. конф. "Математика. Компьютер. Образование" / Под ред. Г.Ю. Ризниченко. Пущино, 2005. С. 218.
- [53] Сбоева О.М., Соловьева О.Э. Моделирование Ca²⁺ альтернанса в клетке сердечной мышцы // Бюл. сибирской медицины. Тез. докл. V Сибирского съезда физиологов, 2005. – Т. 4, Приложение 1. – С. 20—21.
- [54] Сульман Т.Б., Кацнельсон Л.Б., Соловьева О.Э., Мархасин В.С. Математическое моделирование нарушений электромеханической функции кардиомиоцита в условиях механического взаимодействия нормального и эктопического участков рабочего миокарда // Бюл. сибирской медицины, 2005. – Т. 4, Приложение 1, – С. 21–22.
- [55] Федотова М.В., Кацнельсон Л.Б., Соловьева О. Э., Мархасин В.С. Одномерная математическая модель электромеханической активности рабочего миокарда // Науч. тр. I Съезда физиологов СНГ. Сочи, Дагомыс, 2005. – Т. 1. – С. 82.
- [56] Katsnelson L.B., Markhasin V.S., Solovyova O. Mathematical modeling of relatively small differences in various calcium transients and their essential influence on myocardium mechanical function // XXIV European Muscle Conference, Florence, Italy, 1995. – № 133. – P. 104.
- [57] Solovyova O., Markhasin V.S., Pecherskikh U.U., Tsyvian P.B., Miller C.E. Mathematical modeling of force-interval relationships in the developing myocardium // Second Annual Weinstein Cardiovascular Development Conference, Philadelphia, USA, 1996.

- [58] Solovyova O., Katsnelson L., Romanchenko T., Tsyvian P., Routkevech S., Markhasin V., Keller B.B. Mathematical modeling of active embryonic myocardium mechanics // Biophysical Journal. Abst. 42nd Annual Meeting of the Amer. Biophys. Society, Kansas City, USA, 1998. – Abstr. Th-Pos27. – P. A-350
- [59] Solovyova O., Katsnelson L., Romanchenko T., Tsyvian P., Markhasin V. Mathematical modeling of intracellular regulation of cardiac muscle contraction in both normality and hypertrophy // Biophysical Journal. Abst. 43rd Annual Meeting of the Amer. Biophys. Society, Baltimore, Maryland, USA, 1999. – Vol. 76, № 1 (2). – P. A312.
- [60] Garny A.F., Katsnelson L.B., Markhasin V.S., Noble P.J., Solovyova O., Vikulova N.A. Mechano-electric interactions in a ventricular myocyte model // XXXIV Int. Congress of Physiological Sciences Abstract CD-ROM. Christchurch, New Zealand, 2001. file:///D:/iups/abstracts/pdfs/a83.pdf.
- [61] Guriev V., Konovalov P., Markhasin V., Nikitina L., Routkevitch S., Solovyova O. Tuning-effects in inhomogeneous myocardium caused by interaction between contractile elements: experiments and models // Proceed. of the Physiol. Society of New Zealand, 2001. Vol. 20, Suppl. 1. P. 45.
- [62] Guriev V., Konovalov P., Markhasin V., Solovyova O. Effects of mechanical interaction between serial virtual muscles in a duplex model of inhomogeneous myocardium // Proceed. of the Physiol. Society of New Zealand, 2001. - Vol. 20, Suppl. 1. - P. 46.
- [63] Solovyova O., Vikulova N., Markhasin V., Noble P.J., Garny A., Noble D. Modeling of mechano-electric interactions in heterogeneous myocardium // Proceed. of 3rd Int. Workshop on Cardiac Mechano-Electric Feedback and Arrhythmias. Oxford, England, 2002. – P. 72.
- [64] Solovyova O., Vikulova N., Markhasin V., Noble P.J., Garny A., Noble D. Mathematical modelling of mechanical effects on action potential duration in heterogeneous myocardium // Journal of Physiology, 2002. - 544P, 22S.
- [65] Vikulova N., Solovyova O., Markhasin V., Kohl P. Modelling cross-talk of mechanodependent Ca²⁺ handling and stretch-activated currents in cardiac mechanoelectric feedback // Journal of Physiology, 2002. – 544P, 63P.
- [66] Konovalov P., Solovyova O., Markhasin V.S., Kohl P. Local Contractility matching to global demand in heterogeneous myocardium: role of mechanical interaction // Biophysical Journal, Abstracts of 47-th Annual Meeting, 2003. – Vol. 84, № 2(2). – P. 240a.
- [67] Katsnelson L.B., Nikitina L.V., Chemla D., Solovyova O.E., Coirault C., Lecarpentier Y., Markhasin V.S. Does viscosity affect myocardium mechanical activity? // Journal of Physiology, University of Oxford, 2004. – 561P, PC12.
- [68] Moskvin A., Philipiev M., Solovyova O., Markhasin V. Pseudo-spin kinetic Ising model of cardiac calcium-induced calcium release (CICR) // Biophysical Journal, Abstracts of 48-th Annual Meeting, 2004. – Vol. 86, № 1(2). – P. 62a-63a.

- [69] Philipiev M., Solovyova O., Markhasin V. A mathematical model of SR Ca²⁺ release in cardiac cell based on the theory of local control // Biophysical Journal, Abstracts of 48-th Annual Meeting, 2004. – Vol. 86, № 1(2). – P. 62a.
- [70] Solovyova O.E., Kohl. P., Katsnelson L.B., Markhasin V.S. Modelling electromechanical function of heterogeneous myocardium // Journal of Physiology. University of Oxford, 2004. - 561P, SA7.
- [71] Vikulova N.A., Solovyova O., Markhasin V.S., Kohl P. Mechanisms of cardiac mechanoelectric transduction predicted by mathematical modeling // Int. Symp. "Biological Motility". Pushchino. Abstracts, 2004. - P. 71-73.
- [72] Cooper P.J., Solovyova O.E., Kohl P. Differential effects of stretch on spontaneous sino-atrial node beating rate: mouse vs Guinea pig // Biophysical Journal, Abstracts of 49-th Annual Meeting, 2005. – Pres. M28 / Pos. B415.
- [73] Moskvin A.S., Philipiev M.P., Solovyova O., Kohl P., Markhasin V.S. Electronconformational model of cooperative cardiac ryanodine receptors gating // FASEB journal, 2005. – Vol.19, № 4. – P. A560.
- [74] Moskvin, A.S., Philipiev, M.P., Solovyova O., Kohl P., Markhasin, V.S. Electronconformational model of cooperative cardiac ryanodine receptors gating // Second Int. conf. on "Photo-induced phase transitions: cooperative, non-linear and functional properties", Rennes, France, 2005. – P. 89.
- [75] Moskvin A.S., Philipiev M.P., Solovyova O., Kohl P., Markhasin V.S. Electronconformational model of cooperative cardiac ryanodine receptors gating // Abstracts of 15th IUPAB & 5th EBSA Int. Biophysics Congress, Montpellier, France, 2005. – P. 268.
- [76] Solovyova O., Kohl P., Konovalov P., Markhasin V.S. Slow responses to the mechanical interaction between heterogeneous heart segments // FASEB journal, 2005. - Vol.19, № 4. P. A556.
- [77] Sulman T., Katsnelson L.B., Solovyova O., Markhasin V.S. Mathematical modeling of cardiomyocyte electromechanical function disturbances caused by the attenuation of sodium-potassium pump // Europ. Conf. on Math. and Theor. Biol., Dresden, Germany, 2005. – Book 2. – P. 17.

Подписано в печать 17.01.2006. Формат 60*84 1/16 Бумага типографская №1. Плоская печать. Усл. п. л. 3.0

Тираж 100. Заказ №10

Размножено с готового оригинал-макета в Уральском центре академического обслуживания. 620219, Екатеринбург, ГСП-169, ул. Ковалевской, 18