

## МОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЕЧНОЙ АКТИВНОСТИ НА ОСНОВЕ ОТОБРАЖЕНИЙ\*

### Часть I. Динамика одного элемента

*Е.А. Павлов, Г.В. Осипов*

В работе вводится новая вычислительно-эффективная модель сердечной клетки. Модель представляет собой 4-мерное точечное отображение и построена на основе широко известной модели Луо–Руди. Представлены возможности дискретной модели в воспроизведении различных режимов сердечной активности: возбудимого и автоколебательного. Изучены бифуркационные механизмы переходов между этими режимами. Показана связь между изменением индивидуальных параметров модели и биофизическими процессами в реальной сердечной клетке. Рассмотрена динамика возбудимой клетки при внешнем периодическом воздействии, в том числе различные типы синхронных откликов и явления гистерезиса.

*Ключевые слова:* Отображение, сердечная динамика, мембранный потенциал, возбудимая клетка, пейсмекерная клетка, гистерезис.

### Введение

Исследование биологических процессов с помощью математического моделирования и методов нелинейной динамики является на сегодняшний день одним из перспективных направлений получения новых знаний о живых системах. В настоящее время в этой области можно выделить два основных класса моделей для описания процессов на клеточном уровне. Первый класс составляют модели, детально описывающие клетку на основе ионных токов. Такие модели строятся с использованием формализма Ходжкина–Хаксли [1] и состоят из достаточно большого количества переменных, что приводит к техническим трудностям при исследовании ансамблей связанных клеток. Кроме того, в некоторых случаях исследование индивидуальной динамики модели также представляет собой определенные проблемы.

\*Статья написана по материалам доклада на IX Международной школе «Хаотические автоколебания и образование структур», Саратов, Россия, 4–9 октября, 2010.

Второй класс содержит простые (феноменологические) модели [2, 3], позволяющие лишь качественно описать активность клетки. Они строятся путем значительного упрощения уже существующих моделей и нередко состоят только из двух переменных, воспроизводящих быстрые и медленные процессы в клетке. Такие модели позволяют быстро производить вычисления, однако требуют существенных поправок при моделировании и объяснении того или иного нового эффекта. В настоящей работе предпринята попытка совместить лучшие стороны этих направлений для моделирования сердечной динамики, то есть создать простую вычислительно-эффективную модель сердечной клетки с биологически релевантными параметрами и на ее основе воспроизвести динамические механизмы активности миокарда.

Следует отметить, что моделирование даже одной сердечной клетки сопряжено с определенными трудностями, так как необходимо учитывать комплексную динамику большого числа ионных токов, влияющих на изменение мембранного потенциала в различные его фазы. К настоящему времени существует огромное число моделей сердечных клеток, основанных на экспериментальных данных. Все они представляют собой системы обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ) с большим числом переменных (8, 10, 15, 33 и даже 67) [4–8] и с достаточной степенью точности описывают динамику клетки. Предлагаемая дискретная модель построена на основе широко известной модели Луо–Руди [7], которая хорошо зарекомендовала себя в численных экспериментах [9–12]. Путем подробного анализа динамических переменных и ионных токов, влияющих на изменение мембранного потенциала, она была значительно упрощена и редуцирована к дискретной модели. Таким образом, удалось свести систему ОДУ с 8 динамическими переменными к 4-мерному отображению, сохранив при этом основные электрофизиологические параметры и свойства.

## 1. Описание модели

Модель представляет собой 4-мерное точечное отображение и может быть записана в форме

$$\begin{cases} V_{n+1} = V_n + \frac{1}{C_m}(-[I_{Na}(V_n, x_n) + I_{Ca}(V_n, y_n) + \\ \quad + I_{Kd}(V_n, z_n) + I_{Ki}(V_n) + I_{oc}(V_n)] + I_{st} + I_d), \\ x_{n+1} = x_n + (x_\infty(V_n) - x_n)/\tau_x(V_n), \\ y_{n+1} = \alpha_y(V_n)(1 - y_n) - \beta_y(V_n)y_n, \\ z_{n+1} = \alpha_z(V_n)(1 - z_n) - \beta_z(V_n)z_n, \end{cases} \quad (1)$$

где переменная  $V_n$  – мембранный потенциал,  $x_n, y_n, z_n$  – обобщенные воротные переменные для соответствующих ионных токов: натриевого  $I_{Na}$ , кальциевого  $I_{Ca}$  и калиевого  $I_{Kd}$ . Параметр  $C_m$  есть емкость мембраны,  $I_d$  – постоянный деполяризующий ток,  $I_{st}$  – входной импульс. Функции  $I_{Na}(V_n, x_n)$ ,  $I_{Ca}(V_n, y_n)$ ,  $I_{Kd}(V_n, z_n)$ ,  $I_{Ki}(V_n)$ ,  $I_{oc}(V_n)$  в уравнении для мембранного потенциала представляют собой различные ионные токи, влияющие на формирование мембранного потенциала в его

различные фазы. Каждый из указанных токов имеет реальное физиологическое значение и соответствует ионному току из модели Луо–Руди [7]. Все они могут быть представлены в следующем виде:

$$I_{Na} = g_{Na} x_n^2 (V_n - E_{Na}) m_\infty - \text{быстрый натриевый ток},$$

$$I_{Ca} = 0.56 g_{Ca} y_n (V_n - E_{Ca}) - \text{медленный кальциевый ток},$$

$$I_{Kd} = g_{Kd} z_n F_{Kd}(V_n) - \text{калиевый ток, зависимый от времени},$$

$$I_{Ki} = g_{Ki} F_{Ki}(V_n) - \text{калиевый ток, независимый от времени},$$

$$I_{oc} = I_{pp}(V_n) + I_{bg}(V_n) - \text{другие токи, вовлеченные в формирование мембранного потенциала}.$$

Здесь параметры  $g_i$  с индексом  $i = \{Na, Ca, Kd, Ki\}$  – максимальные проводимости соответствующих ионных токов,  $E_{Na}$  и  $E_{Ca}$  – потенциалы реверсии натрия и кальция, соответственно. Функции  $m_\infty$ ,  $F_{Kd}$ ,  $F_{Ki}$ ,  $x_\infty$ ,  $\tau_x$ ,  $\alpha_i$ ,  $\beta_i$  имеют отношение к воротным переменным, а функции  $I_{pp}$ ,  $I_{bg}$  есть компоненты тока  $I_{oc}$  исходной модели [7]. Все вышеперечисленные функции имеют следующий вид:

$$\begin{aligned} m_\infty = & -1.0526 \cdot 10^{-21} V_n^{12} - 2.0279 \cdot 10^{-19} V_n^{11} - 1.0771 \cdot 10^{-18} V_n^{10} + \\ & + 1.6023 \cdot 10^{-15} V_n^9 + 3.7446 \cdot 10^{-14} V_n^8 - 5.2536 \cdot 10^{-12} V_n^7 - \\ & - 8.8092 \cdot 10^{-11} V_n^6 + 8.2965 \cdot 10^{-9} V_n^5 + 9.6833 \cdot 10^{-10} V_n^4 - \\ & - 2.5759 \cdot 10^{-6} V_n^3 - 3.554 \cdot 10^{-5} V_n^2 + 0.0011 V_n + 0.9944, \end{aligned}$$

$$F_{Kd} = 81.9351 \cdot 10^{-6} V_n^3 - 214.2383 \cdot 10^{-5} V_n^2 - 0.01 V_n + 47.0553,$$

$$\begin{aligned} F_{Ki} = & 6.6243 \cdot 10^{-9} V_n^4 + 3.0694 \cdot 10^{-7} V_n^3 - 2.6809 \cdot 10^{-5} V_n^2 - \\ & - 1.0633 \cdot 10^{-4} V_n + 1.0192 \cdot 10^{-2}, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} I_{pp} = & -2.0717 \cdot 10^{-9} V_n^5 - 3.1208 \cdot 10^{-7} V_n^4 - 6.0728 \cdot 10^{-6} V_n^3 + \\ & + 9.314 \cdot 10^{-4} V_n^2 + 4.4546 \cdot 10^{-2} V_n + 0.4678, \end{aligned}$$

$$I_{bg} = 0.03921(V_n + 59.87),$$

$$\begin{aligned} x_\infty = & 15.9457 \cdot 10^{-26} V_n^{14} + 3.8968 \cdot 10^{-23} V_n^{13} + 16.7517 \cdot 10^{-22} V_n^{12} - \\ & - 2.4767 \cdot 10^{-19} V_n^{11} - 1.8675 \cdot 10^{-17} V_n^{10} + 5.4138 \cdot 10^{-16} V_n^9 + \\ & + 5.9476 \cdot 10^{-14} V_n^8 - 4.2353 \cdot 10^{-13} V_n^7 - 8.3382 \cdot 10^{-11} V_n^6 - \\ & - 9.1273 \cdot 10^{-11} V_n^5 + 5.8726 \cdot 10^{-8} V_n^4 - 4.4997 \cdot 10^{-8} V_n^3 - \\ & - (1.0017 V_n^2 + 6.082 V_n) \cdot 10^{-5} + 9.3514 \cdot 10^{-4}, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\tau_x = & 9.2993 \cdot 10^{-24} V_n^{14} + 2.0788 \cdot 10^{-21} V_n^{13} + 6.4715 \cdot 10^{-20} V_n^{12} - \\
& - 1.4021 \cdot 10^{-17} V_n^{11} - 8.2552 \cdot 10^{-16} V_n^{10} + 3.3218 \cdot 10^{-14} V_n^9 + \\
& + 2.6872 \cdot 10^{-12} V_n^8 - 2.7012 \cdot 10^{-11} V_n^7 - 4.1183 \cdot 10^{-9} V_n^6 + \\
& + 1.9038 \cdot 10^{-9} V_n^5 + 3.5448 \cdot 10^{-6} V_n^4 - 4.965 \cdot 10^{-5} V_n^3 + \\
& + 1.2365 \cdot 10^{-3} V_n^2 - 5.0567 \cdot 10^{-2} V_n + 1.694,
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\alpha_y = & -2.2434 \cdot 10^{-9} V_n^4 - 3.0005 \cdot 10^{-8} V_n^3 - \\
& - 1.0327 \cdot 10^{-6} V_n^2 + 1.1923 \cdot 10^{-3} V_n + 4.1009 \cdot 10^{-2},
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\beta_y = & -5.3887 \cdot 10^{-10} V_n^4 - 1.1921 \cdot 10^{-7} V_n^3 + \\
& + 8.4983 \cdot 10^{-6} V_n^2 - 1.813 \cdot 10^{-4} V_n - 997.1124 \cdot 10^{-3},
\end{aligned}$$

$$\alpha_z = 3.0402 \cdot 10^{-9} V_n^3 + 6.6393 \cdot 10^{-7} V_n^2 + 5.4553 \cdot 10^{-5} V_n + 1.7119 \cdot 10^{-3},$$

$$\beta_z = -1.9186 \cdot 10^{-9} V_n^3 + 2.5765 \cdot 10^{-7} V_n^2 - 1.3209 \cdot 10^{-5} V_n - 9997.2805 \cdot 10^{-4}.$$

Представленные полиномиальные выражения для токов и воротных переменных выбраны как простейшие формы записи для наиболее реалистичного воспроизведения процесса формирования мембранного потенциала. При этом переменные  $x_n$ ,  $y_n$  и  $z_n$  выбраны таким образом, чтобы скомпенсировать совместное действие всех активационных и деактивационных воротных переменных из исходной модели. Так, переменная  $x_n$  является обобщенной воротной переменной, осуществляющей воспроизведение совместной динамики переменных  $m$ ,  $h$  и  $j$  из модели Луо–Руди [7], переменная  $y_n$  – обобщенная воротная переменная, объединяющая действие переменных  $d$  и  $f$ , переменная  $[Ca]_i$  изменения внутриклеточной концентрации кальция выбрана постоянной величиной ввиду малости изменения последней. Для того, чтобы достаточно точно повторять совместную динамику указанных переменных, необходимо использовать аппроксимации высоких порядков. В качестве метода аппроксимации для получения полиномиальных форм был выбран метод наименьших квадратов. Полиномиальные формы описания в свою очередь были выбраны как наиболее приемлемые (в смысле вычислительной эффективности) для воспроизведения динамики ионных токов и воротных переменных в предлагаемой модели. Выбор самих порядков и коэффициентов аппроксимирующих полиномов обусловлен необходимостью наиболее точного совпадения результатов (формы и продолжительности мембранного потенциала, изменения ионных токов) предлагаемой и исходной моделей. Как и в модели Луо–Руди, все ионные токи вычислены для  $1 \text{ см}^2$  мембраны с емкостным сопротивлением  $C_m = 1 \text{ мФ/см}^2$ . Для начальных ионных концентраций  $[K]_0 = 5.4 \text{ мМ}$ ,  $[K]_i = 145 \text{ мМ}$ ,  $[Na]_0 = 140 \text{ мМ}$ ,  $[Na]_i = 18 \text{ мМ}$ ,  $[Ca]_0 = 1.8 \text{ мМ}$  и  $[Ca]_i = 2 \cdot 10^{-4} \text{ мМ}$  параметры  $g_{Na} = 23$ ,  $g_{Ca} = 0.09$ ,  $g_{Kd} = 0.282$ ,  $g_{Ki} = 0.6047$ ,  $E_{Na} = 54.4$  и  $E_{Ca} = 118.6679$  (подробности см. в [7]). Здесь и далее будем использовать эти

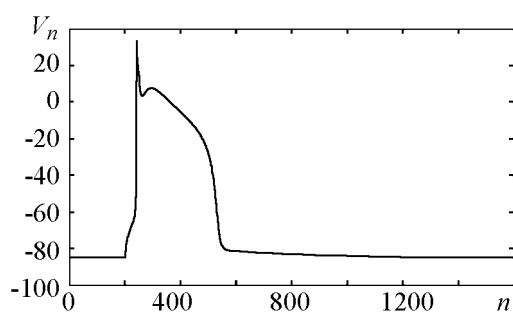


Рис. 1. Мембранный потенциал возбудимой клетки

значения параметров во всех случаях, если не оговорено обратное. Типичная форма эволюции мембранного потенциала, производимого отображением, представлена на рис. 1. Здесь параметр  $I_d=0$ , а амплитуда и продолжительность входного импульса  $I_{st}$  выбраны достаточными для формирования отклика клетки на внешний стимул. При этом одна итерация  $n$  отображения соответствует 1 мс модельного времени.

## 2. Свойства модели

Несмотря на относительную простоту, модель демонстрирует достаточно хорошее соответствие с процессами в реальных сердечных клетках и дает широкие возможности для ее применения при моделировании. Так, можно провести некоторую связь между изменением индивидуальных параметров модели (проводимостей ионных каналов) и использованием определенных медицинских препаратов. Известно, что блокаторы кальциевых каналов приводят к уменьшению  $g_{Ca}$ , тем самым уменьшая продолжительность мембранного потенциала и снижая частоту сердечных сокращений. Изменение продолжительности мембранного потенциала при вариации параметра  $g_{Ca}$  представлено на рис. 2, а. Также применение определенных блокаторов  $K^+$ -каналов существенно продлевает плато. Этот эффект изменения  $g_{Kd}$  иллюстрируется рис. 2, б. Зависимость продолжительности мембранного потенциала (APD) от изменения параметров  $g_{Ca}$  и  $g_{Kd}$  представлена на в поле рис. 2. Таким образом, за счет регулирования параметров  $g_{Ca}$  и  $g_{Kd}$  можно контролировать продолжительность и форму мембранного потенциала клетки. Это свойство модели является очень важным при моделировании различных участков сердечной ткани (синцития) в зависимости от указанных типов клеток (миоцитов в предсердиях или желудочках, клеток волокон Пуркинье и др.). Также описанные эффекты дают воз-

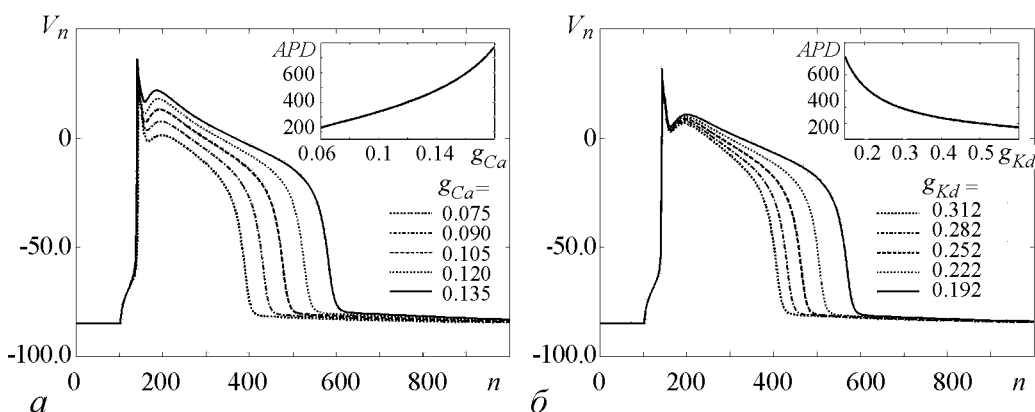


Рис. 2. Изменение формы мембранного потенциала в случае возбудимой клетки при различных значениях параметров (а)  $g_{Ca}$ , (б)  $g_{Kd}$

возможность моделирования различных патологических изменений ионных концентраций в культурах сердечных клеток, приводящих к нарушению сердечного ритма и проведения, и применения различных медицинских препаратов с целью их восстановления.

Кроме воспроизведения динамики и свойств возбудимых клеток отображение (1) также можно использовать при моделировании пейсмекерных клеток, расположенных в синоатриальном (SA) и атриовентрикулярном (AV) узлах сердца. Однако необходимо отметить, что переход к пейсмекерной активности (осцилляторному режиму) связан с определенной перестройкой ионных токов. Последние данные компьютерных экспериментов оперируют с изменением плотности калиевого тока аномального выпрямления (в нашем случае – с одной из разновидностей калиевого тока, независимого от времени –  $I_{Ki}$ ), уменьшение влияния которого, как предполагается, влечет формирование тока, образованного  $Na^+$ - $Ca^{2+}$  обменником, что обеспечивает формирование автоматической активности [13, 14]. Другие экспериментальные данные говорят об отсутствии в пейсмекерных клетках быстрого натриевого тока  $I_{Na}$ , что показывается за счет блокирования последнего специальным веществом – тетродотоксином [15]. Кроме того, пейсмекерные клетки характеризуются наличием нескольких дополнительных токов, вовлеченных в формирование мембранного потенциала в фазе диастолической деполяризации и дальнейшей автоматической активности. По этим причинам мы существенно уменьшаем плотность натриевого тока (за счет уменьшения параметра  $g_{Na}$ ) и вводим дополнительный деполяризующий ток  $I_d$ , который позволит скомпенсировать явное отсутствие в предлагаемой

модели тех токов, наличие которых способствует формированию автоматической активности. Таким образом, для моделирования центральных клеток SA-узла берется значение  $g_{Na}$ , достаточно близкое к нулю, и изменяется параметр  $I_d$ , что позволяет увеличить потенциал покоя клетки до значения, характерного для пейсмекерных клеток. Типичная форма эволюции мембранного потенциала, производимого отображением для случая пейсмекерных клеток, представлена на рис. 3. При моделировании мембранного потенциала, характерного для периферических клеток SA-узла и клеток AV-узла, требуется подобрать соответствующий баланс между указанными двумя параметрами, то есть увеличить  $g_{Na}$  и подобрать значение  $I_d$ . На рис. 4 кривые  $l_1$  и  $l_2$  разделяют плоскость параметров ( $I_d, g_{Na}$ ) на области с возбудимой и осцилляторной (пейсмекерной) динамикой, где также представлены характерные формы мембранного потенциала для описанных выше типов пейсмекерных

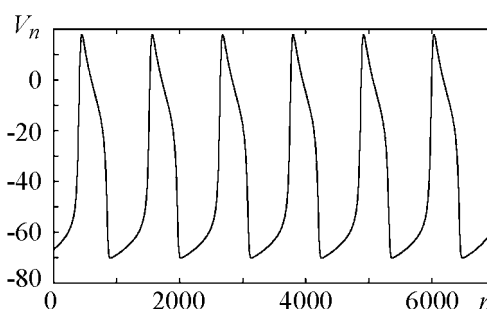


Рис. 3. Мембранный потенциал пейсмекерной клетки

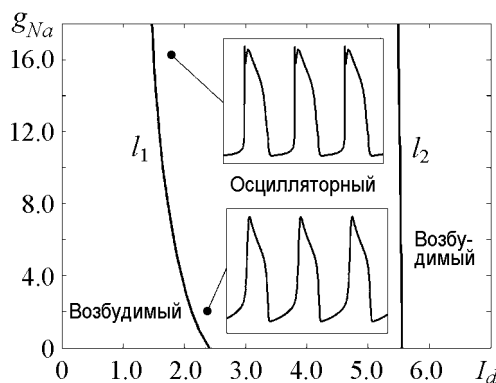


Рис. 4. Бифуркационная диаграмма на плоскости параметров ( $I_d, g_{Na}$ )

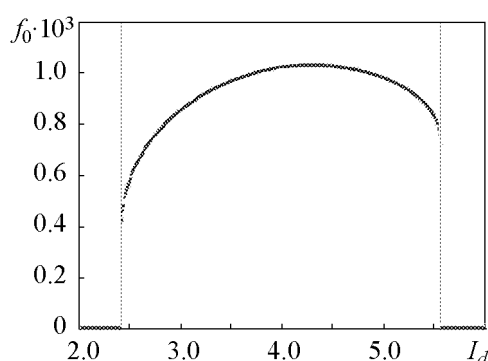


Рис. 5. Изменение частоты колебаний клетки при вариации  $I_d$

клеток. Заметим, что приведенные рассуждения об ионных токах и формах мембранного потенциала достаточно хорошо согласуются со многими другими известными системами [16, 17], построенными специально как модели клеток SA-узла на основе экспериментальных данных.

Параметр  $I_d$  влияет на частоту колебаний пейсмекерной клеток. На рис. 5 показано изменение частоты при вариации  $I_d$ , параметр  $g_{Na}=0$ .

### 3. Возбудимый и осцилляторный режимы: бифуркационные механизмы переходов

Как уже упоминалось ранее, сердечная клетка, описываемая отображением (1) может быть возбудимой или осцилляторной в зависимости от изменения параметров  $I_d$  и  $g_{Na}$ . Не уменьшая общности, зафиксируем параметр  $g_{Na}=0$  и будем следить за динамикой отображения при изменении параметра  $I_d$ . Необходимо отметить, что одной из характерных особенностей этого отображения является тот факт, что все эффекты, интересные с точки зрения нелинейной динамики, могут быть рассмотрены на плоскости переменных  $(z_n, V_n)$ , что значительно упрощает проведение бифуркационного анализа.

Когда  $I_d=0$ , клетка находится в возбудимом режиме. Единственным аттрактором в фазовом пространстве отображения является устойчивая неподвижная точка, которая отвечает состоянию покоя клетки. При увеличении параметра  $I_d$  эта устойчивая неподвижная точка и близлежащее к ней седло движутся навстречу друг другу и сливаются при  $I_d=2.41$  (рис. 6, а). При этом происходит возникновение устойчивой замкнутой инвариантной кривой, что соответствует переходу к осцилляторному режиму. Таким образом, вследствие бифуркации седло-узла на инвариантной кривой возбудимая клетка становится пейсмекерной (рис. 6, б).

Следующая бифуркация происходит при  $I_d=5.51$ . В этом случае неустойчивая неподвижная точка, охваченная замкнутой инвариантной кривой, становится устойчивой вследствие субкритической бифуркации Неймарка–Сакера с появлением неустойчивой замкнутой инвариантной кривой вокруг неподвижной точки. Здесь наблюдается эффект бистабильности, характеризующийся сосуществованием в фазовом пространстве отображения двух аттракторов – устойчивой неподвижной точки и устойчивой замкнутой инвариантной кривой (рис. 6, в). Далее с увеличением  $I_d$  с 5.51 до 5.55 неустойчивая замкнутая инвариантная кривая увеличивается и приближается к устойчивой инвариантной кривой. При  $I_d$ , близком к 5.55, имеет место дискретный вариант бифуркации двойного предельного цикла, когда обе замкнутые инвариантные кривые сливаются и исчезают. В результате в фазовом пространстве вновь остается единственная устойчивая неподвижная точка (рис. 6, г). Клетка снова становится возбудимой.

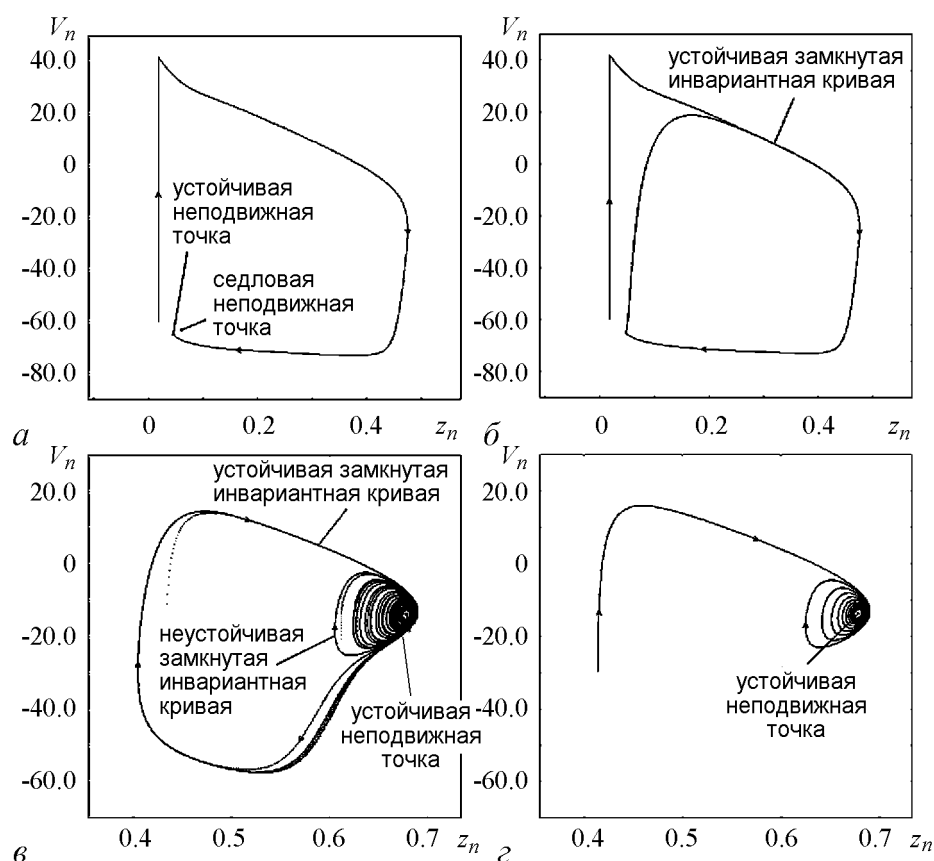


Рис. 6. Неподвижные точки и инвариантные кривые отображения в проекции на плоскость  $(z_n, V_n)$  при различных значениях  $I_d$ : а – 2.40, б – 2.41, в – 5.52, г – 5.55

#### 4. Синхронный отклик возбудимой клетки на внешнюю стимуляцию

Как известно, распространение импульса в сердце характеризуется целым спектром паттернов, зависящих от скорости активации, начиная от нормальных электрических разрядов, в которых каждый импульс распространяется от предсердий к желудочкам в отношении 1:1 до появления полного блока в некоторой части проводящей системы. На границах между распространением импульсов 1:1, и полной блокадой имеют место различные промежуточные процессы, наблюдаемые во всех типах сердечной ткани, которые могут отличаться в любом их проявлении или механизме. В результате возможно появление различного рода аритмий. Классический пример такого поведения – явление Венкебаха, при котором увеличение частоты приводит к предсказуемой последовательности паттернов активности и в конечном счете 2:1 или выше степени блока проведения импульсов. При этом каждая клетка характеризуется ограниченным временем восстановления после каждой активации, в результате чего увеличение частоты воздействия ведет к уменьшению отношения отклик–стимул (R:S). Кроме того, отклик зависит от текущего состояния клетки в момент подачи внешнего стимула.

Стимуляция клетки производилась путем приложения в качестве  $I_{st}$  последовательности импульсов постоянной амплитуды  $I_{st}=2$  и продолжительности 45 итера-



ций с периодом между стимулами (BCL), изменяющимся от 150 до 1000 итераций. Производимые реализации мембранного потенциала приведены на рис. 7, а. График изменения отношения отклик-стимул (R:S) в зависимости от изменения величины BCL представлен на рис. 7, б. График демонстрирует различные типы синхронных откликов в отношении S:R (1:1, 2:1, 3:1 и др.) и резкие переходы между величинами, соответствующими нецелочисленным значениям отношения S:R. Построенная таким образом лестница зависимостей демонстрирует монотонное возрастание отношения R:S при увеличении значения BCL, то есть при уменьшении частоты внешнего воздействия. Важной теоретической особенностью такого вида графика зависимостей S:R является то, что, если строить ее с нужной степенью точности и с достаточно малым периодом изменения BCL между любыми двумя соседними отношениями  $S_1:R_1$  и  $S_2:R_2$ , можно обнаружить хотя бы одно дополнительное соотношение, эквивалентное значению  $(S_1+S_2):(R_1+R_2)$ . В качестве таковых выбраны синхронные отклики в отношении 9:2, 5:2, 3:2 (см. рис. 7, б).

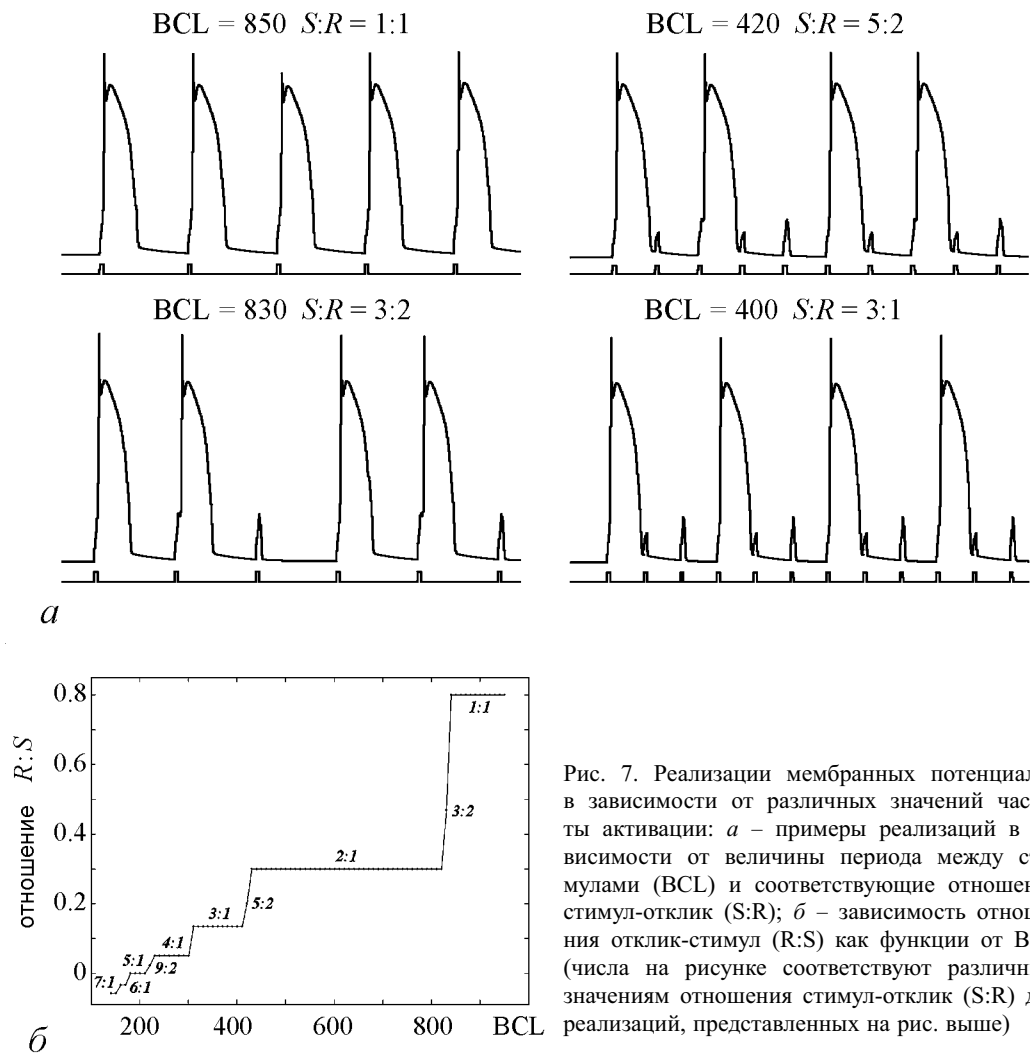


Рис. 7. Реализации мембранных потенциалов в зависимости от различных значений частоты активации: а – примеры реализаций в зависимости от величины периода между стимулами (BCL) и соответствующие отношения стимул-отклик (S:R); б – зависимость отношения отклик-стимул (R:S) как функции от BCL (числа на рисунке соответствуют различным значениям отношения стимул-отклик (S:R) для реализаций, представленных на рис. выше)

Другим интересным явлением, наблюдающимся при синхронном отклике клетки на внешнее периодическое воздействие, является гистерезис. В качестве контрольного параметра взята частота внешнего воздействия  $\omega = 2\pi/VCL$ . Частота отклика  $\Omega$  определяется как  $(l - 1)/n$ , где  $l$  – число максимумов,  $n$  – количество итераций между первым и последним максимумом. Когда частота  $\omega$  невелика, наблюдается синхронный отклик 1:1, то есть один отклик клетки отвечает одному входному импульсу. При увеличении частоты внешнего воздействия наблюдается переход к синхронному отклику 2:1. В этом случае единственный отклик клетки отвечает двум приложенным импульсам. При движении в обратном направлении, то есть при уменьшении частоты внешнего воздействия, имеет место переход от синхронного отклика 2:1 к отклику 1:1. Все описанные эффекты представлены на рис. 8, демонстрирующем явление гистерезиса при синхронном отклике клетки на внешнее воздействие.

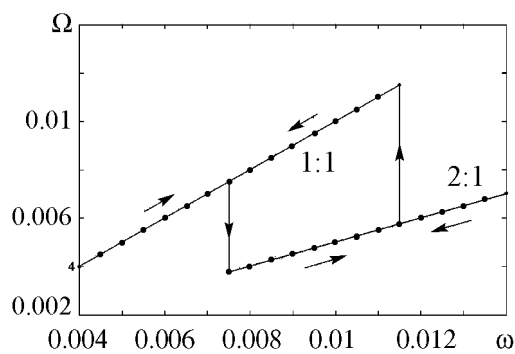


Рис. 8. Явление гистерезиса при синхронном отклике возбудимой клетки на внешнее периодическое воздействие

Отметим, что указанные результаты достигаются за счет применения следующей адапционной процедуры: последние полученные значения переменных в предыдущем эксперименте берутся в качестве начальных условий для следующего, что показывает зависимость отклика клетки не только от величины частоты воздействия, но и от момента времени, когда этот отклик подается.

### Заключение

Предложена новая вычислительно-эффективная модель сердечной активности, представляющая собой 4-мерное отображение и основанная на свойствах модели в виде системы обыкновенных дифференциальных уравнений, построенной на экспериментально полученных данных. Установлено хорошее качественное соответствие между изменением индивидуальных параметров модели и биофизическими процессами в реальных сердечных клетках. Показано, что модель позволяет воспроизводить различные режимы сердечной активности, такие как возбудимый и осцилляторный режимы. На основе анализа фазового пространства отображения изучены бифуркационные механизмы переходов между этими режимами. Исследована динамика возбудимой клетки при внешнем периодическом воздействии, в том числе продемонстрированы различные типы синхронных откликов и явление гистерезиса.

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

## Библиографический список

1. *Hodgkin A.L., Huxley A.F.* A quantitative description of membrane currents and its application to conduction and excitation in nerve // *J. Physiol.* 1952. Vol. 117. P. 500.
2. *Bonhoeffer K.F.* Modelle der nervenerregung // *Naturwissenschaften.* 1953. Vol. 40. P. 301.
3. *Chialvo D.R.* Generic excitable dynamics on a two-dimensional map // *Chaos, Solitons, Fractals.* 1995. Vol. 5. P. 461.
4. *Noble D.* A modification of the Hodgkin–Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pacemaker potential // *J. Physiol.* 1962. Vol. 160. P. 317.
5. *Beeler G.W., Reuter H.* Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibers // *J. Physiol.* 1977. Vol. 268. P. 177.
6. *Di Francesco D., Noble D.* A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes // *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* 1985. Vol. 307. P. 353.
7. *Luo C.H., Rudy Y.* A model of the ventricular cardiac action potential, depolarization, repolarization and their interaction // *Circ. Res.* 1991. Vol. 68. P. 1501.
8. *Ten Tusscher K.H., Noble D., Noble P.J., Panfilov A.V.* A model for human ventricular tissue // *Am. J. Physiol.* 2004. Vol. 286. H1573.
9. *Qu Z., Weiss J.N., Garfinkel A.* From local to global spatiotemporal chaos in a cardiac tissue model // *Phys. Rev. E.* 2000. Vol. 61. P. 727.
10. *Arce H., Lopez A., Guevara M.* Triggered alternans in an ionic model of ischemic cardiac ventricular muscle // *Chaos.* 2002. Vol. 12. P. 807.
11. *Alonso S., Panfilov A.V.* Negative filament tension in the Luo–Rudy model of cardiac tissue // *Chaos.* 2007. Vol. 17. 015102.
12. *Kanakov O.I., Osipov G.V., Chan C.K., Kurths J.* Cluster synchronization and spatio-temporal dynamics in networks of oscillatory and excitable Luo–Rudy cells // *Chaos.* 2007. Vol. 17. 015111.
13. *Kurata Y., Hisatome I., Matsuda H., Shibamoto T.* Dynamical mechanisms of pacemaker generation in IK1-downregulated human ventricular myocytes: Insights from bifurcation analyses of a mathematical model // *Biophys. J.* 2005. Vol 89. 2865.
14. *Silva J., Rudy Y.* Mechanism of pacemaking in IK1-downregulated myocytes // *Circ. Res.* 2003. Vol. 92. P. 261.
15. *Carmeliet E., Vereecke J.* Adrenaline and the plateau phase of the cardiac action potential // *Pflugers Arch.* 1969. Vol. 313. P. 300.
16. *Noble D., Noble S.J.* A model of sino-atrial node electrical activity based on a modification of the DiFrancesco-Noble equations // *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 1984. Vol. 222. P. 295.
17. *Zhang H., Holden A.V., Kodama I., Honjo H., Lei M., Varghese T., Boyett M.R.* Mathematical models of action potential in the periphery and center of the rabbit sinoatrial node // *Am. J. Physiol.* 2000. Vol. 279. H397.

Нижегородский государственный  
университет им. Н.И. Лобачевского

Поступила в редакцию  
После доработки

4.02.2011  
12.04.2011

## MODELING OF CARDIAC ACTIVITY ON THE BASIS OF MAPS: DYNAMICS OF SINGLE ELEMENT

*E.A. Pavlov, G.V. Osipov*

New computationally efficient model of cardiac activity is introduced. The model is a four-dimensional map based on well-known Luo–Rudy model. Capabilities of the model in replication of the basic cardiac cells' properties are shown. Analysis of relationship between changes in individual parameters of the model and biophysical processes in real cardiac cells has been made. The model can reproduce two basic activity modes such as excitable and oscillatory regimes. Bifurcation mechanisms of transitions of between these regimes are investigated using phase space analysis. The dynamics of excitable cell on the external periodic action, including various types of synchronous response and hysteresis phenomenon, is investigated.

*Keywords:* Map, cardiac dynamics, membrane potential, excitable cell, pacemaker cell, hysteresis.



*Павлов Евгений Александрович* – родился в 1985 году, окончил Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского (2008). Аспирант кафедры теории управления и динамики машин факультета ВМК ННГУ. Область научных интересов: математическое моделирование, нелинейная динамика, теория бифуркаций, синхронизация и структурообразование в нелинейных активных средах. Имеет 6 научных публикаций.

603950 Россия, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23  
Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского  
E-mail: eugene-pavlov@mail.ru



*Осипов Григорий Владимирович* – родился в Нижнем Новгороде (1960), окончил Нижегородский государственный университет (ННГУ) им. Н.И. Лобачевского (1982). Защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук (НСК, 1988) по математическому моделированию и доктора физико-математических наук (ННГУ, 2004) по радиофизике. С 1988 года работает в ННГУ, заведующий кафедрой «Теории управления и динамики машин» (2007). Соавтор монографий «Устойчивость, структуры и хаос в нелинейных сетях синхронизации» и «Synchronization in oscillatory networks». Опубликовал 125 научных статей (в том числе 2 обзора) по теории колебаний и волн и математическому моделированию.

603950 Россия, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23  
Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского  
E-mail: osipov@vmk.unn.ru