

УДК 541.186

## САМОСОГЛАСОВАННАЯ ЭЛЕКТРОМЕХАНИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ В УПРУГО ЗАКРЕПЛЕННОМ ВОЛОКНЕ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ\*

© 2014 г.

Костин В.А.<sup>1,2</sup>, Осипов Г.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского,  
Нижний Новгород, Российская Федерация

<sup>2</sup>Институт прикладной физики Российской академии наук,  
Нижний Новгород, Российская Федерация

vk1@appl.sci-nnov.ru

Поступила в редакцию 03.11.2014

На основе упрощенной системы реакция–диффузия–механика с глобальной связью численно исследовано возбуждение структур и распространение волн в возбудимом сократимом волокне в зависимости от режима сокращения и силы глобальной связи. Определены два основных режима распространения возбуждения по волокну: обычное квазистационарное распространение и распространение при немедленном возбуждении значительной части волокна. Обнаружены новые осцилляторные режимы: солитоноподобное распространение, взаимодействие импульсов возбуждения и кластеризованные автоколебания. Показано, что одиночный локализованный в пространстве и во времени стимул может приводить к экстремально продолжительной переходной динамике благодаря эффекту послевозбуждения, заключающемуся в повторном возбуждении ранее возбужденных участков волокна вследствие глобальной связи. Проведенное исследование демонстрирует значительную роль условий механического закрепления сокращающейся ткани и необходимость учета связанных с этим эффектов в аналогичных исследованиях.

*Ключевые слова:* сокращение, электромеханическая активность сердечной ткани, системы реакция–диффузия–механика, волны возбуждения, переходная динамика распределенных систем.

### Введение

Необходимость исследования реакционно-диффузионных процессов в деформируемых средах возникает в различных задачах физики, химии и биологии, таких как, например, химические реакции в гелях и на пленках [1], морфогенез в многоклеточных организмах [2], динамика мышечных тканей [3]. Одним из наиболее значимых направлений здесь является исследование самосогласованной динамики биопотенциалов в сердечной мышце и ее сократительных деформаций [4–10]. Для моделирования электромеханической динамики в сердечной мышце перспектив-

---

\* Выполнено при поддержке РФФИ (проект №14-12-00811).

ным показал себя подход, представленный Панфиловым и Нэшем [4], в рамках которого в реакционно-диффузионные модели электрической активности вводится дополнительный ток, зависящий от локальных деформаций ткани. Следует отметить, что интерес здесь представляют не только собственно аттракторы исследуемых динамических систем, но и переходные процессы, так как кратковременное изменение динамического режима может уже быть критичным для работы сердца. Тем не менее даже такой важный вопрос, как вопрос о режимах одномерного распространения возбуждения при наличии механоэлектрической обратной связи, остается неисследованным. Остается неизученной и роль режима сокращения ткани, то есть параметров механического закрепления сокращающейся мышцы и приложенной нагрузки, которые могут являться важными управляющими параметрами в биологических экспериментах [9, 10].

Настоящая статья исследует эти проблемы с помощью предлагаемых простых моделей системы реакция–диффузия–механика с глобальной электромеханической связью. С помощью этих моделей демонстрируется, что даже слабый локализованный во времени и пространстве внешний электрический стимул может как приводить к практически одновременному возбуждению значительных участков ткани, так и инициировать сложные и долгоживущие пространственно-временные структуры. Значительную роль при этом играет эффект послевозбуждения, когда электромеханическая связь приводит к возникновению дополнительных импульсов возбуждения в месте приложения исходного стимула, которые затем влияют на распространение исходного импульса. Существенно изменяются и автоколебательные режимы: глобальная связь может приводить к неустойчивости однородного автоколебательного состояния и кластеризации. Модель позволяет исследовать различные режимы сокращения ткани и убедиться, что режим сокращения существенно влияет на генерируемые пространственно-временные структуры. Другое преимущество модели связано с возможностью прямой экспериментальной проверки описываемых эффектов, так как исследуемые механические конфигурации соответствуют часто используемым экспериментальным конфигурациям [9, 10].

## Модель

Используемая модель реакция–диффузия–механика основана на двухкомпонентной реакционно-диффузионной модели Алиева–Панфилова для безразмерных мембранного потенциала  $V(t,x)$  и эффективной проводимости  $W(t,x)$  реполяризирующих ионных каналов в возбудимой сердечной ткани. Следуя [4], введем в уравнения моделей деполяризирующий ток  $I_S$  ионных каналов, активируемых растяжением ткани:

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \sigma \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - kV(V-a)(V-1) - VW - I_S - I_{\text{ext}}, \quad (1)$$

$$\frac{\partial W}{\partial t} = \epsilon(V)(kV - W). \quad (2)$$

Здесь и далее все переменные безразмерные:  $x$  – пространственная координата,  $t$  – время,  $\sigma$  – коэффициент диффузии,  $I_{\text{ext}}$  – заданный внешний электрический стимул, слагаемое  $-kV(V-a)(V-1) - VW$  соответствует трансмембранному току, не связанному с механическими деформациями ( $a = 0,08$ ,  $k = 8$ ),  $\epsilon(V) = \epsilon_1$  при  $V < V_t$  и  $\epsilon(V) = \epsilon_2$  при  $V \geq V_t$  ( $\epsilon_1 = 1$ ,  $\epsilon_2 = 0,1$ ,  $V_t = 0,05$ ). Значение тока  $I_S$  зависит от локаль-

ной деформации ткани и отлично от нуля только при локальном растяжении ткани. Так как рассматриваются только одномерные деформации, то локальная деформация полностью характеризуется единственной ненулевой компонентой  $e(t, x)$  тензора малых деформаций. Эта компонента входит в выражение для тока  $I_S$ , аналогичное использовавшемуся в [4],  $I_S = G_S R(e)(V - V_S)$ . Здесь  $G_S$  и  $V_S$  характеризуют соответственно максимальную проводимость и потенциал поворота ионных каналов, активируемых растяжением,  $R(z) = z$  при  $z \geq 0$  и  $R(z) = 0$  при  $z < 0$ .

Рассматривается следующая механическая конфигурация системы. Один конец возбудимой упругой ткани закреплен жестко, а другой конец закреплен упруго посредством невозбудимой непроводящей ткани или материала, так что суммарная длина возбудимой ткани и невозбудимого закрепления постоянна во времени и равна  $L + L' + D$ . Здесь  $L$  и  $L'$  – длины возбудимого и невозбудимого участков в нерастянутом состоянии соответственно,  $D$  – суммарное удлинение возбудимого и невозбудимого участков относительно нерастянутого состояния. Предполагается упругая статика [4] для ткани и закрепления, поэтому механическое напряжение  $T_0$  однородно как на возбудимом, так и на невозбудимом участках (для простоты считаем, что поперечные сечения возбудимого и невозбудимого участков одинаковы). В возбудимой части механическое напряжение помимо пассивной упругой составляющей  $T_e$ , определяемой локальными деформациями, также имеет активную составляющую  $T_a$ , определяемую локальной динамикой потенциала  $V$ . В вычислениях считаем, что пассивное напряжение определяется законом Гука,  $T_e = Ee$ , где  $E$  – модуль Юнга возбудимой ткани, а активное напряжение пропорционально медленной электрической переменной,  $T_a = \alpha W$ . В невозбудимой части активное напряжение отсутствует и  $T_0 = E'e$ , где  $E'$  – модуль Юнга невозбудимого материала. Таким образом,  $e = (T_0 - \alpha W)/E$  в возбудимой ткани (при  $0 < x < L$ ) и  $e = T_0/E'$  в невозбудимом закреплении (при  $L < x < L + L'$ ). Интегрируя деформацию  $e$  по длине возбудимого и невозбудимого участков, получаем

$$D = T_0 \left( \frac{L}{E} + \frac{L'}{E'} \right) - \frac{\alpha}{E} \int_0^L W dx.$$

С помощью последнего равенства можно выразить механическое напряжение  $T_0$  через медленную электрическую переменную  $W$ :  $T_0 = Ee_0 + \alpha \langle W \rangle$ . Здесь  $e_0 = D(L/E + L'/E')^{-1}$  – относительное растяжение возбудимой ткани при отсутствии возбуждения (то есть при  $W = 0$ ),  $\gamma = (L/E)(L/E + L'/E')^{-1}$  – относительная жесткость закрепления (то есть отношение жесткости невозбудимого закрепления к сумме жесткостей возбудимой ткани и невозбудимого закрепления), угловые скобки обозначают усреднение по длине возбудимого участка:  $\langle W \rangle = L^{-1} \int_0^L W dx$ . Используя полученные выражения для  $e$  и  $T_0$ , получаем

$$I_S = G_n R(e_n + \gamma \langle W \rangle - W)(V - V_S), \quad (3)$$

где  $G_n = (\alpha/E)G_S$  и  $e_n = (E/\alpha)e_0$  – нормированные значения  $G_S$  и  $e_0$ .

Уравнения (1)–(3) образуют замкнутую систему уравнений, которая далее исследуется численно. Как можно видеть из полученной системы, механоэлектрическая обратная связь выражается в глобальной связи по медленной переменной  $W$ , а параметр  $G_n$  характеризует силу этой связи. Полученная система уравнений позволяет исследовать различные механические режимы посредством выбора различных значений параметров  $\gamma$  и  $e_n$ , характеризующих механическую конфигурацию

системы. Параметр  $\gamma$  фактически определяет тип режима сокращения ткани. Значение  $\gamma = 0$  соответствует изотоническому сокращению ткани, когда фиксирована приложенная к ткани сила. Приложенная сила в этом случае пропорциональна параметру  $e_n$ . Значение  $\gamma = 1$  соответствует изометрическому сокращению, когда фиксирована длина возбудимой ткани. Параметр  $e_n$  в этом случае пропорционален относительному удлинению ткани. Промежуточные значения  $\gamma$  соответствуют ауксотоническому сокращению.

Система (1)–(3) решалась с помощью метода прямых с шагом по  $x$ , равным 1, и стандартного метода Рунге–Кутты четвертого порядка по времени с шагом, меньшим  $10^{-3}$ . Значение длины  $L$  было равно 100, что после дискретизации по  $x$  соответствовало цепочке из 100 связанных элементов. На концах цепочки использовалась разностная аппроксимация граничных условий Неймана. Значения коэффициента диффузии и потенциала  $V_S$  были фиксированы ( $\sigma = 5$  и  $V_S = 1$ ), а значения остальных параметров, входящих в формулу (3), менялись в широких пределах. Возбуждающий внешний стимул  $I_{ext}$  прямоугольной формы с длительностью 0,5 и величиной  $-2$  прикладывался к одному из элементов цепочки. Начальные условия соответствовали устойчивому состоянию равновесия.

### Результаты

При отсутствии внешней нагрузки ( $e_n = 0$ ) индивидуальная динамика системы является неосциллирующей (возбудимой). Как следствие этого, в длинной цепочке элементов приложение локального стимула приводит к локальному возбуждению, которое затем может распространиться по цепочке. Из вида выражения (3) для тока  $I_S$  следует, что существует как минимум два режима такого распространения. В самом деле, при  $G_n = 0$  или  $\gamma = 0$ ,  $W \geq 0$  ток  $I_S$  отсутствует и модель переходит в оригинальную реакционно-диффузионную модель Алиева–Панфилова, в которой возможно стабильное стационарное распространение возбуждения с конечной скоростью. С другой стороны, при  $\gamma = 1$  и достаточно большом значении  $G_n$  вскоре после начала распространения в еще невозбужденных областях возникнет достаточно большой возбуждающий ток  $I_S$  и вся цепочка возбудится практически одновременно.

Для того чтобы убедиться в сказанном выше, были проведены численные расчеты, результаты которых в виде пространственно-временных диаграмм для потенциала представлены на рис. 1 (черные точки отмечают место приложения внешнего стимула).

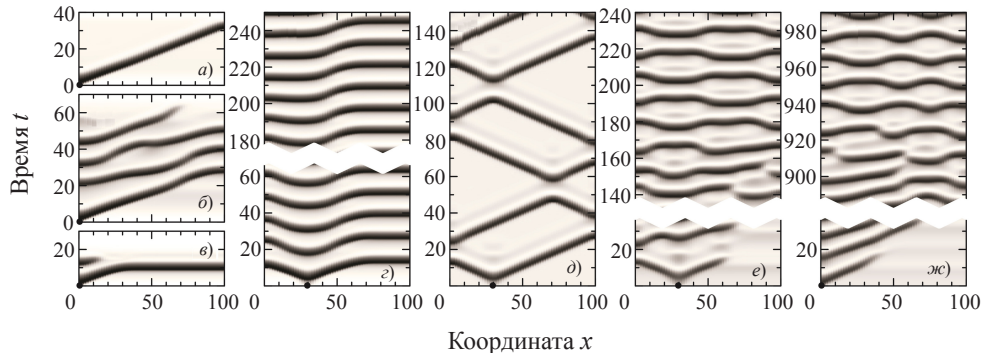


Рис. 1

При малых  $\gamma$  или  $G_n$  имеет место квазистационарное распространение импульса возбуждения с конечной скоростью (см. рис. 1а,  $G_n = 0,1$ ,  $\gamma = 1$ ,  $e_n = 0$ ). При больших  $\gamma$  и  $G_n$  (выше некоторой пороговой границы) может происходить послевозбуждение: в месте приложения исходного внешнего стимула после того, как активность почти закончилась, ток  $I_S$ , обусловленный активностью в других местах, может произвести дополнительное возбуждение. В относительно узкой припороговой области параметров  $\gamma$  и  $G_n$  это дополнительное возбуждение может уйти из места своего возникновения, где ток  $I_S$  способен вновь обеспечить возбуждение (см. рис. 1б,  $G_n = 0,133$ ,  $\gamma = 1$ ,  $e_n = 0$ ). Таким образом, формируется структура, сходная с ведущим центром, которая может поддерживать себя достаточно долго, после чего исчезает либо трансформируется в стабильный ведущий центр. При еще больших значениях  $\gamma$  и  $G_n$ , лежащих выше упомянутой припороговой области, вскоре после начала распространения ток  $I_S$  в невозбужденных областях оказывается достаточным, чтобы возбудить их одновременно (см. рис. 1в,  $G_n = 0,3$ ,  $\gamma = 1$ ,  $e_n = 0$ ). В достаточно длинных цепочках в области приложения исходного стимула может возникнуть несколько дополнительных импульсов послевозбуждения, прежде чем возбудится вся цепочка. Таким образом, благодаря эффекту послевозбуждения количество импульсов возбуждения, инициированных единственным локальным внешним стимулом, может оказаться различным на разных участках цепочки. Заметим, что характер инициируемой пространственно-временной структуры зависит от места приложения исходного стимула. В случае стимула, прикладываемого в середине цепочки, распространение начинает происходить в двух направлениях, что эффективно увеличивает механоэлектрический ток по сравнению со случаем приложения импульса к краям цепочки (ср. рис. 1а и рис. 1з, отвечающие одним и тем же значениям параметров, но разным локализациям возбуждающего стимула).

При наличии внешней механической нагрузки ( $e_n > 0$ ) динамика одиночного элемента может быть бистабильной. При этом в длинной цепочке локализованный внешний стимул, прикладываемый к одному из ее элементов, может в общем случае как вызывать распространение волн, так и приводить к возбуждению пространственно однородных колебаний волокна. Кроме этого, существуют области параметров, в которых могут существовать иные периодические режимы, нехарактерные для исходной модели Алиева – Панфилова с приложенным постоянным внешним током, см. рис. 1д–1ж. Особого внимания заслуживают солитоноподобные решения, в которых волны возбуждения отражаются от границ цепочки и могут выживать после столкновения друг с другом (см. рис. 1д,  $G_n = 0,5$ ,  $\gamma = 0$ ,  $e_n = 0,6$ ). Кроме пространственно однородных колебаний, которые не обязательно устойчивы, могут существовать квазиоднородные колебательные режимы, при помощи которых в ткани можно выделить несколько синхронно колеблющихся кластеров элементов (см. рис. 1е, ж,  $G_n = 0,5$ ,  $\gamma = 0,3$ ,  $e_n = 0,6$ ). Из рис. 1е, ж видно, что аттрактор, к которому приближается система, в общем случае зависит от места приложения исходного стимула, а переходная динамика может быть продолжительной.

### Заключение

Исследовано возбуждение структур и распространение волн в возбудимом сократимом волокне в зависимости от режима сокращения и силы глобальной связи. Определены основные режимы распространения возбуждения по волокну. Показано, что одиночный локализованный в пространстве и во времени стимул может

приводить к экстремально продолжительной переходной динамике. Проведенное исследование демонстрирует значительную роль условий механического закрепления сокращающейся ткани и необходимость учета связанных с этим эффектов в аналогичных исследованиях.

#### Список литературы

1. *Yoshida R., Ueki T.* Evolution of self-oscillating polymer gels as autonomous polymer systems // *NPG Asia Materials*. 2014. V. 6, №6. P. e107.
2. *Weijer C.J.* Dictyostelium morphogenesis // *Current Opinion in Genetics & Development*. 2004. V. 14, №4. P. 392–398.
3. *Sato K., Kuramoto Yo., Ohtaki M., Shimamoto Yu., Ishiwata Sh.* Locally and globally coupled oscillators in muscle // *Physical Review Letters*. 2013. V. 111, №10. P. 108104.
4. *Weise L.D., Panfilov A.V.* Emergence of spiral wave activity in a mechanically heterogeneous reaction-diffusion-mechanics system // *Physical Review Letters*. 2012. V. 108, № 22. P. 228104.
5. *Trayanova N. A., Rice J.J.* Cardiac electromechanical models: from cell to organ // *Frontiers in Physiology*. 2011. V. 2. P. 43.
6. *Katsnelson L.B., Vikulova N.A., Kursanov A.G., Solovyova O.E., Markhasin V.S.* Electro-mechanical coupling in a one-dimensional model of heart muscle fiber // *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling*. 2014. V. 29, №5. P. 275–284.
7. *Chen J.X., Peng L., Zheng Q., Zhao Y.H., Ying H.P.* Influences of periodic mechanical deformation on pinned spiral waves // *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. 2014. V. 24, №3. P. 033103.
8. *Yapari F., Deshpande D., Belhamadia Y., Dubljevic S.* Control of cardiac alternans by mechanical and electrical feedback // *Physical Review E*. 2014. V. 90, №1. P. 012706.
9. *Patrick S.M., White E., Shiels H.A.* Rainbow trout myocardium does not exhibit a slow inotropic response to stretch // *The Journal of Experimental Biology*. 2011. V. 214, №7. P. 1118–1122.
10. *Dvornikov A.V., Dewan S., Alekhina O.V., Pickett F.B., de Tombe P.P.* Novel approaches to determine contractile function of the isolated adult zebrafish ventricular cardiac myocyte // *The Journal of Physiology*. 2014. V. 592, №9. P. 1949–1956.

#### References

1. *Yoshida R., Ueki T.* Evolution of self-oscillating polymer gels as autonomous polymer systems // *NPG Asia Materials*. 2014. V. 6, №6. P. e107.
2. *Weijer C.J.* Dictyostelium morphogenesis // *Current Opinion in Genetics & Development*. 2004. V. 14, №4. P. 392–398.
3. *Sato K., Kuramoto Yo., Ohtaki M., Shimamoto Yu., Ishiwata Sh.* Locally and globally coupled oscillators in muscle // *Physical Review Letters*. 2013. V. 111, №10. P. 108104.
4. *Weise L.D., Panfilov A.V.* Emergence of spiral wave activity in a mechanically heterogeneous reaction-diffusion-mechanics system // *Physical Review Letters*. 2012. V. 108, № 22. P. 228104.
5. *Trayanova N. A., Rice J.J.* Cardiac electromechanical models: from cell to organ // *Frontiers in Physiology*. 2011. V. 2. P. 43.
6. *Katsnelson L.B., Vikulova N.A., Kursanov A.G., Solovyova O.E., Markhasin V.S.* Electro-mechanical coupling in a one-dimensional model of heart muscle fiber // *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling*. 2014. V. 29, №5. P. 275–284.
7. *Chen J.X., Peng L., Zheng Q., Zhao Y.H., Ying H.P.* Influences of periodic mechanical deformation on pinned spiral waves // *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. 2014. V. 24, №3. P. 033103.
8. *Yapari F., Deshpande D., Belhamadia Y., Dubljevic S.* Control of cardiac alternans by mechanical and electrical feedback // *Physical Review E*. 2014. V. 90, №1. P. 012706.
9. *Patrick S.M., White E., Shiels H.A.* Rainbow trout myocardium does not exhibit a slow inotropic response to stretch // *The Journal of Experimental Biology*. 2011. V. 214, №7. P. 1118–1122.
10. *Dvornikov A.V., Dewan S., Alekhina O.V., Pickett F.B., de Tombe P.P.* Novel approaches to determine contractile function of the isolated adult zebrafish ventricular cardiac myocyte // *The Journal of Physiology*. 2014. V. 592, №9. P. 1949–1956.

**SELF-CONSISTENT ELECTROMECHANICAL ACTIVITY  
IN AN ELASTICALLY FIXED FIBER OF THE CARDIAC MUSCLE**

**Kostin V.A., Osipov G.V.**

Based on a simplified reaction-diffusion-mechanics scheme with a global coupling, excitation of structures and wave propagation in an excitable contractive fiber is numerically investigated as a function of the contraction regime and the strength of the global coupling. Two main propagation regimes of excitation along the fiber are found: usual quasi-stationary propagation and propagation with immediate excitation of a considerable part of the fiber. New oscillatory regimes are found: soliton-like propagation, interaction of excitation pulses and clustered self-oscillations. It is shown that a single stimulus, localized in space and time, can lead to extremely prolonged transient dynamics caused by the post-excitation effect expressed in repeated excitation of the earlier excited regions of the fiber due to the global coupling. The conducted investigation testifies to a significant role of the conditions of mechanical fixture of the contracting tissue and the necessity of accounting for the related effects in similar studies.

*Keywords:* contraction, electromechanical activity of the cardiac tissue, reaction-diffusion-mechanics systems, excitation waves, transient dynamics of distributed systems.