

УДК 577.3

## МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ НЕОДНОРОДНОГО ИНТАКТНОГО СИНОАТРИАЛЬНОГО УЗЛА СЕРДЦА КРОЛИКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ ТЕОРИИ ПОДОБИЯ

© 2019 г. В.В. Галанин

Медицинский университет «Ревиз», 443001, Самара, ул. Чапаевская, 227

E-mail: galanin\_v@hotmail.com

Поступила в редакцию 10.12.2018 г.

После доработки 10.12.2018 г.

Принята к публикации 18.03.2019 г.

В работе на основе детального подхода моделируется электрическая активность неоднородного интактного синоатриального узла при его взаимодействии с сократительным миокардом предсердия. Осуществлена редукция данной модели с использованием методов теории подобия. Проведено сравнение результатов расчета редуцированной модели с решениями, полученными в исходной модели. Также в модели установлено, что увеличение числа невозбудимых участков в миокарде предсердия, пограничном пейсмейкеру, вызывает замедление общего ритма электрической активности.

*Ключевые слова:* синоатриальный узел, предсердие, кардиомиоцит, математическое моделирование, теория подобия, сложные системы.

DOI: 10.1134/S0006302919030190

Синоатриальный узел (САУ) сердца кролика содержит порядка полумиллиона кардиомиоцитов [1], обладающих пейсмейкерной активностью и связанных друг с другом электротонически с помощью щелевых контактов. Пейсмейкерная ткань узла по своим морфологическим и электрофизиологическим свойствам является неоднородной [1–3]: центральные клетки отличаются от периферийных малым размером, слабо развитым сократительным аппаратом, отсутствием быстрого деполяризующего натриевого тока и более продолжительной фазой медленной диастолической деполяризации. Также необходимо учитывать, что узловая ткань взаимодействует с многократно превосходящим ее объемом сократительных клеток миокарда предсердия, который оказывает замедляющее влияние на ритм пейсмейкера САУ.

Столь неоднородная тканевая структура, состоящая из множества взаимодействующих между собой кардиомиоцитов, может быть описана в рамках классического подхода Ходжкина–Хаксли [4], в котором каждая клетка моделируется системой нелинейных дифференциальных уравнений. К настоящему времени разработано множество детальных моделей электрической активности САУ на основе данного подхода. Например, представляет интерес работа [5], в которой

математически моделируется синхронизация и распространение возбуждения в САУ в норме и под действием ацетилхолина. В работе [6] рассматривается 1D-модель САУ с учетом неоднородности его структуры. Данная модель содержит 200 пейсмейкерных и типичных предсердных элементов. 2D-модель в исследовании [7] включает уже  $91 \times 28$  элементов. Однако работа с таким множеством элементов требует значительных вычислительных ресурсов.

В предыдущей нашей статье [8] была представлена модель функционирования группы клеток центральной части САУ с учетом физического подобия одно- и многопейсмейкерного клеточного образования. Предметом настоящего исследования является возможность применения теории подобия для моделирования электрической активности разнородного по своей структуре интактного САУ при его взаимодействии с типичным миокардом предсердия. Данный подход позволяет существенно упростить описание процессов в САУ, уменьшив количество рассматриваемых элементов, и, в то же время, сохранить наиболее важные особенности моделей, у которых число используемых уравнений гораздо больше. Также для сокращения числа дифференциальных уравнений мембранного потенциала электровозбудимых клеток в данной работе применен метод разделения кинетических переменных ионных токов на быстрые и медленные.

Сокращение: САУ – синоатриальный узел.

МОДЕЛЬ НЕОДНОРОДНОГО ИНТАКТНОГО СИНОАТРИАЛЬНОГО УЗЛА

Представим интактный САУ и окружающий его рабочий миокард предсердия в виде плоского диска, состоящего из  $M$  коаксиальных цилиндрических слоев пейсмекерных клеток и  $N$  слоев типичных клеток предсердия (рис. 1). Электрофизиологические параметры мембраны пейсмекерных клеток внутри каждого слоя постоянные, но отличаются у соседних слоев в соответствии с выражениями, предложенными в работе [6]:

$$C_s = C_c + (C_p - C_c) \left/ \left[ 1 + \exp \left( -\frac{0,04 s - 1,0}{0,2} \right) \right] \right.,$$

$$g_{is} = g_{ic} + (g_{ip} - g_{ic}) \frac{(C_p - C_s)}{(C_p - C_c)}, \quad (1)$$

$$g_s^c = g_c^c + g_p^c \left/ \left[ 1 + \exp \left( -\frac{0,04 s - 1,0}{0,2} \right) \right] \right.,$$

где  $s$  – номер пейсмекерного слоя ( $s = s_1, \dots, s_M$ );  $C_s, g_{is}, g_s^c$  – емкость, ионная электропроводимость через каналы мембраны кардиомиоцита и электропроводимость межклеточных контактов для  $s$ -го слоя;  $C_{c,p}, g_{ic,p}, g_{c,p}^c$  – емкость, ионная электропроводимость мембраны и электропроводимость межклеточных контактов в центре ( $c$ ) и на периферии ( $p$ ) САУ соответственно.

Для описания колебаний мембранного потенциала центральных и периферийных пейсмекерных клеток САУ упростим математическую модель, представленную в работах [9,10]. Для этого наиболее быстрые кинетические переменные ионных токов заменим на их квазистационарные значения аналогично тому, как это было сделано в работе [8]. Натриевый ток пейсмекеров, граничащих с предсердными слоями, задается выражениями модели в работе [11]. Подробные уравнения, определяющие модель изолированных пей-

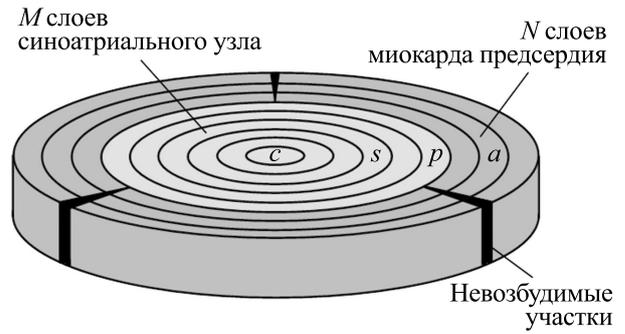


Рис. 1. Схематическое изображение неоднородного интактного САУ и окружающего его сократительного миокарда предсердия в виде плоского диска ( $s$  – пейсмекерные слои САУ,  $a$  – предсердные слои сократительного миокарда;  $c, p$  – центральный и периферийный слои САУ соответственно).

смекерных клеток САУ, представлены в Приложении 1.

Емкость  $C_a$ , электропроводимость ионных каналов  $g_{ia}$  мембраны типичных клеток предсердия, а также электропроводимость межклеточных контактов  $g_a^c$  от слоя к слою не меняются ( $a$  – номер предсердного слоя,  $a = a_1, \dots, a_N$ ). Описание типичных клеток предсердия следует модели, развитой в работе [11].

Кроме того, поскольку миокард предсердия содержит невозбудимые участки соединительной ткани [2,3], блокирующей распространение возбуждения в тангенциальном направлении, разделим околопейсмекерную область типичного миокарда на несколько электрически несвязанных секторов, например на три (рис. 1).

Выбранная в модели радиальная структура предполагает эквипотенциальность каждого отдельно взятого клеточного слоя. Вследствие этого система дифференциальных уравнений для потенциала мембраны цилиндрического слоя кардиомиоцитов имеет следующий вид:

$$C_s \frac{dV_s}{dt} = - \left[ \sum_i g_{is} (V_s - E_i) - g_{s-1}^c (V_{s-1} - V_s) - g_s^c (V_{s+1} - V_s) \right],$$

$$C_a \frac{dV_a}{dt} = - \left[ \sum_i g_{ia} (V_a - E_i) - g_{a-1}^c (V_{a-1} - V_a) - g_a^c (V_{a+1} - V_a) \right], \quad (2)$$

где  $V_s$  и  $V_a$  – мембранный потенциал  $s$ -го пейсмекерного и  $a$ -го предсердного клеточных слоев соответственно;  $E_i$  – равновесный потенциал  $i$ -го ионного тока. Полную систему дифференциаль-

ных уравнений модели можно найти в Приложении 2.

В результате модель интактного САУ и связанного с ней миокарда предсердия в виде плоского

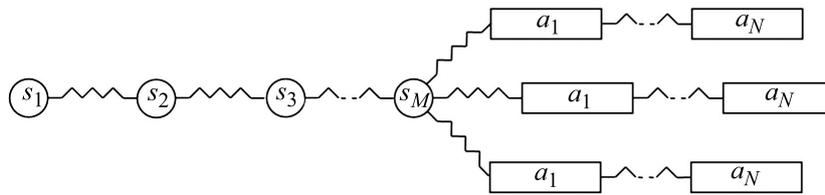


Рис. 2. Схема разветвленной цепочки пейсмекерно-предсердных элементов.

диска эквивалентна цепочке из  $s_M$  пейсмекерных элементов, соединенной с тремя цепочками, в каждой из которых содержится  $a_N$  предсердных элементов (рис. 2).

На рис. 3 и 4 представлены профили потенциалов действия, рассчитанные в соответствии с данной моделью ( $M = 55$ ,  $3N = 30$ ). Период следования спонтанных потенциалов действия в данной модели равен 324 мс. Рис. 3 и 4 иллюстрируют прогрессивное изменение формы потенциала действия от центра САУ к предсердию.

Компьютерное моделирование показывает, что увеличение числа ветвей предсердных элементов, взаимодействующих с периферийным пейсмекером, сопровождается значительным удлинением периода следования электрических импульсов (таблица, рис. 5). При достаточно большом количестве таких разветвлений (в рассматриваемой модели — больше пяти, рис. 5б) передача возбуждения на миокард предсердия не происходит.

#### РЕДУКЦИЯ МОДЕЛИ ИНТАКТНОГО СИНОАТРИАЛЬНОГО УЗЛА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ ТЕОРИИ ПОДОБИЯ

САУ — сложная тканевая система, основной структурной единицей которой является пейсмекерная клетка. Благодаря взаимной электротонической синхронизации пейсмекерных клеток САУ как целое представляет собой нечто большее, чем просто совокупность клеточных элементов,

поскольку он характеризуется достаточно устойчивым регулярным ритмом электрической активности — качеством, неприсущим отдельным пейсмекерным клеткам. Следовательно, если мы меняем способ соединения элементов или число межэлементных связей в модели узла, то систему дифференциальных уравнений необходимо преобразовать так, чтобы сохранить основные характеристики ритма САУ (период, фазу, профили потенциалов действия). Далее будет продемонстрирован способ, в соответствии с которым применение методов теории подобия позволяет достаточно эффективно выполнить редукцию исходной математической модели САУ.

Итак, упростим исходную модель «САУ—предсердие», т.е. уменьшим число дифференциальных уравнений в системе (2), используя теорию подобия. Сначала оставим в цепочке пейсмекерных и предсердных элементов только каждый пятый элемент:  $s' = 1, \dots, 11$ ;  $a' = 1, 2$ . В этом случае электроемкость и электропроводимость межклеточных контактов будут определяться следующими соотношениями:

$$\begin{aligned} C_{s'} &= C_c + (C_p - C_c) / [1 + \exp(-s' + 5,8)], \\ g_{s'}^c &= g_c^c + g_p^c / [1 + \exp(-s' + 5,8)]. \end{aligned} \quad (3)$$

В результате получается укороченная цепочка клеточных элементов, описываемая следующей системой дифференциальных уравнений (штрихи над индексами  $s$  и  $a$  опущены):

$$\begin{aligned} C_s \frac{dV_s'}{dt} &= - \left[ \sum_i g_{is} (V_s' - E_i) - g_{s-1}^{c'} (V_{s-1}' - V_s') - g_s^{c'} (V_{s+1}' - V_s') \right], \\ C_a \frac{dV_a'}{dt} &= - \left[ \sum_i g_{ia} (V_a' - E_i) - g_{a-1}^{c'} (V_{a-1}' - V_a') - g_a^{c'} (V_{a+1}' - V_a') \right]. \end{aligned} \quad (4)$$

Поскольку модель САУ представляет собой систему нелинейных дифференциальных уравнений, условием подобия исходной (2) и редуцированной (4) моделей является существование соот-

ношений пропорциональности между их сходственными параметрами (электроемкостями, электропроводимостями, мембранными потенциалами, ионными токами и т.д.):

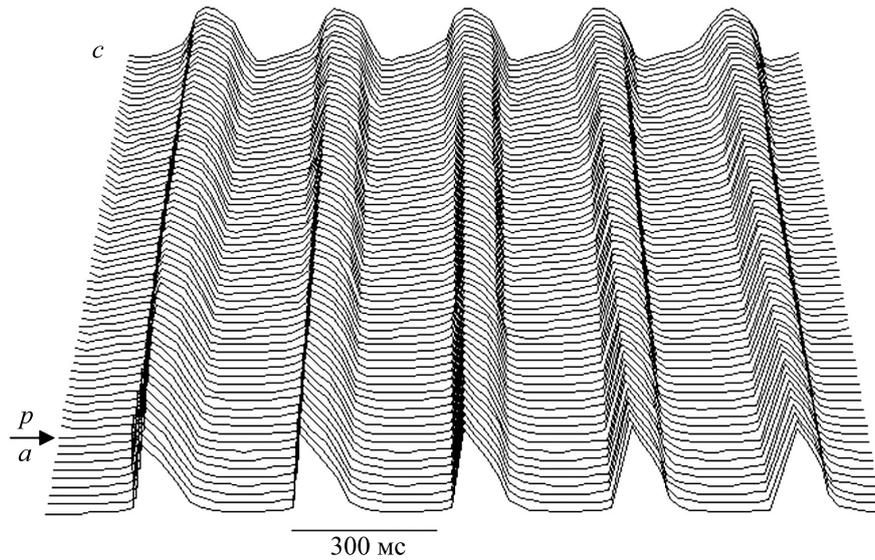


Рис. 3. Изменение формы потенциала действия вдоль цепочки пейсмеркерно-предсердных элементов. Граница между пейсмеркерными и предсердными элементами отмечена стрелкой.

$$\begin{aligned}
 V &= K_V V', \\
 t &= K_t t', \\
 g_{s-1}^c &= K_{g_{s-1}^c} g_{s-1}^{rc}, \\
 g_s^c &= K_{g_s^c} g_s^{rc}, \\
 (V_{s-1} - V_s) &= K_{(V_{s-1}-V_s)} (V'_{s-1} - V'_s), \\
 (V_{s+1} - V_s) &= K_{(V_{s+1}-V_s)} (V'_{s+1} - V'_s),
 \end{aligned}
 \tag{5}$$

где  $K_V, K_t, K_{g_{s-1}^c}, K_{g_s^c}, K_{g_s^{rc}}, K_{(V_{s-1}-V_s)}, K_{(V_{s+1}-V_s)}$  — так называемые масштабные коэффициенты, соответствующие мембранному потенциалу, времени, электропроводимость межклеточных соединений и падению мембранного потенциала вдоль цепочки клеточных элементов.

Преобразованная система отличается от исходной только членами уравнений, определяющими связь между клеточными элементами, т.е. токами через клеточные контакты. В случае подобия электрических процессов контактные токи исходного и редуцированного уравнений должны быть равны:

$$\begin{aligned}
 g_{s-1}^c (V_{s-1} - V_s) &= g_{s-1}^{rc} (V'_{s-1} - V'_s), \\
 g_s^c (V_{s+1} - V_s) &= g_s^{rc} (V'_{s+1} - V'_s),
 \end{aligned}
 \tag{6}$$

следовательно, комбинации масштабных коэффициентов сходственных параметров редуцированной модели равны единице:

$$\begin{aligned}
 K_{g_{s-1}^c} K_{(V_{s-1}-V_s)} &= 1, \\
 K_{g_s^c} K_{(V_{s+1}-V_s)} &= 1.
 \end{aligned}
 \tag{7}$$

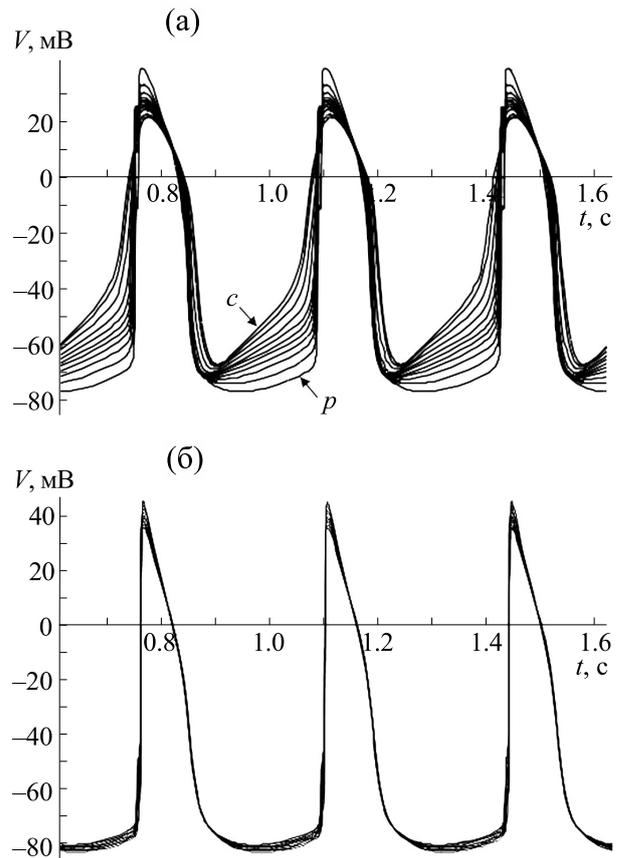
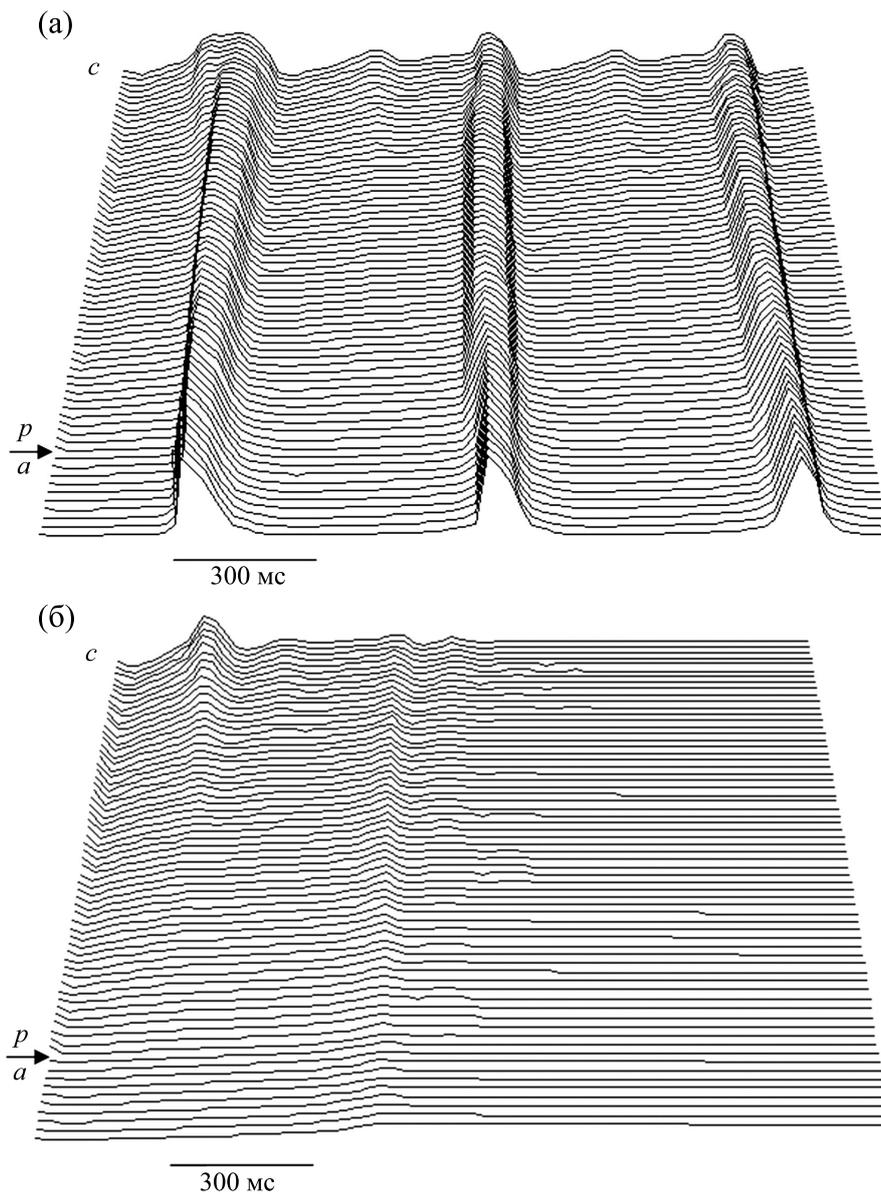


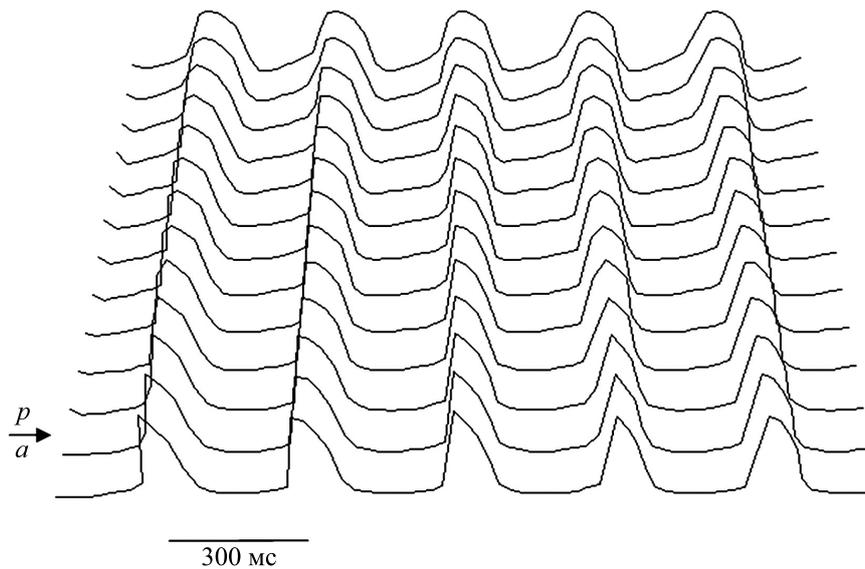
Рис. 4. Колебания мембранного потенциала вдоль цепочки пейсмеркерных (а) и предсердных (б) элементов.

Период следования спонтанных потенциалов действия в модели интактного синоатриального узла при увеличении числа ветвей предсердных элементов

Число ветвей предсердных элементов	1	2	3	4	5	6
$T$ , мс	209	267	324	377	595	—



**Рис. 5.** Изменение формы потенциала действия вдоль цепочки пейсмерно-предсердных элементов (а – в модели задействовано пять предсердных ветвей; б – в модели задействовано шесть предсердных ветвей).



**Рис. 6.** Изменение формы потенциала действия вдоль цепочки пейсмеркерно-предсердных элементов, соответствующей редуцированной модели неоднородного интактного САУ

С точки зрения физики изучаемых процессов это означает, что увеличение падения потенциала ( $V_{s-1} - V_s$ ) и ( $V_{s+1} - V_s$ ) вдоль цепочки за счет изъятия части ее элементов следует компенсировать, уменьшив электропроводности межклеточных соединений в то же число раз. Аналогичная процедура проводится для уравнений, соответствующих предсердным слоям.

Численные оценки показали, что наиболее подходящими для масштабных коэффициентов являются следующие значения:

- а) проводимость межклеточных контактов:  $K_{g_s} = 20,0$ ;
- б) мембранный потенциал:  $K_V = 1$ ;
- в) время:  $K_T = 0,975$ .

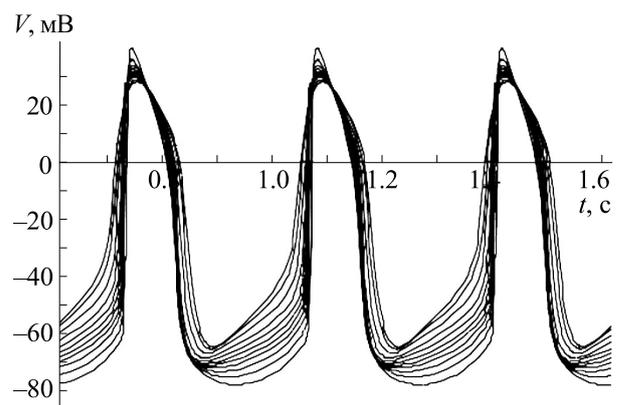
При этих оценках редуцированная система уравнений (4) дает решение, мало отличающееся от того, которое получалось при использовании исходной модели. Рис. 6–8 представляют профили потенциалов действия редуцированной (сплошные линии) и исходной (пунктирные линии) моделей. Как видно из рис. 8, редуцированная модель достаточно хорошо согласуется с исходной моделью.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

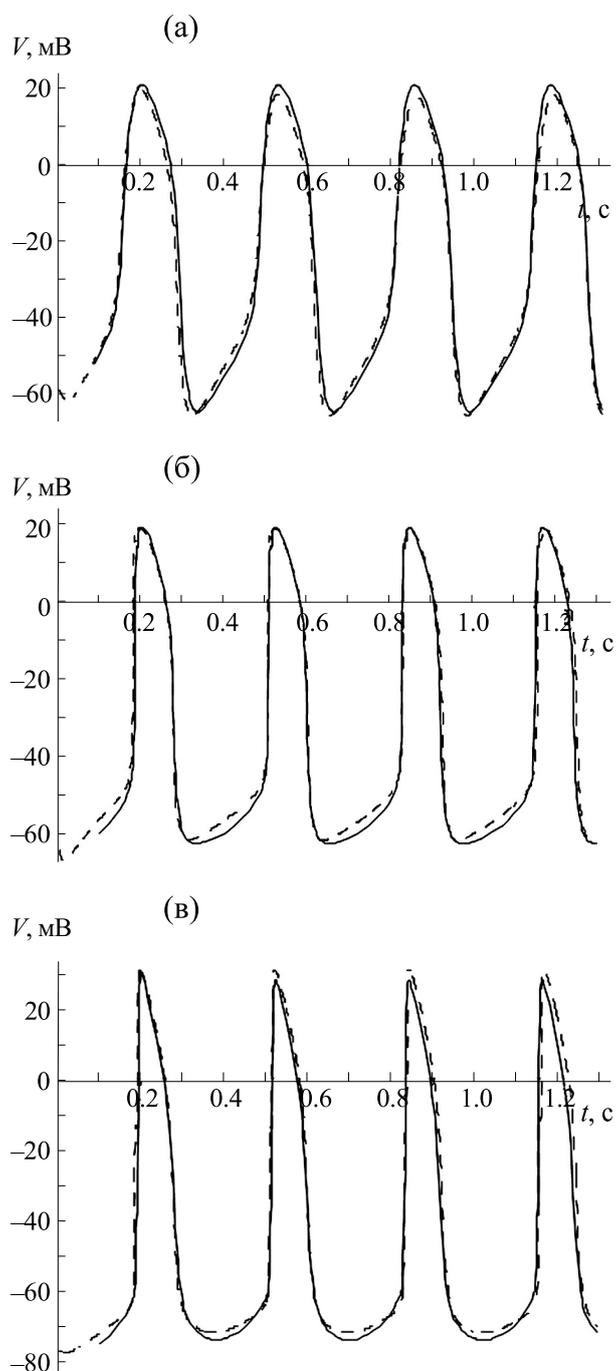
Таким образом, в настоящей работе предложена детальная математическая модель неоднородного интактного САУ и взаимодействующего с ним типичного миокарда предсердия с использованием методов теории подобия. Основное пре-

имущество применения метода подобия состоит в том, что удалось значительно сократить число используемых дифференциальных уравнений, оставаясь при этом в рамках детального подхода к моделированию электрической активности типичных и атипичных кардиомиоцитов. В результате исключается необходимость вычисления потенциалов действия для всех клеток, входящих в САУ и типичный миокард предсердия. Данный подход позволяет проводить численный эксперимент быстрее, удобнее и экономнее.

Также в рамках рассмотренной математической модели было показано, что рост числа невозбудимых участков в миокарде предсердия, окружающего



**Рис. 7.** Колебания мембранного потенциала вдоль цепочки пейсмеркерных элементов редуцированной модели интактного САУ.



**Рис. 8.** Сравнение решений, соответствующих редуцированной (сплошная линия) и исходной (пунктирная линия) моделям интактного САУ: (а) –  $s' = 1, s = 1$ ; (б) –  $s' = 7, s = 35$ ; (в) –  $s' = 11, s = 55$ .

пейсмекер, приводит к существенному замедлению ритма его электрической активности.

В будущем на основе предложенного метода становится возможным разрабатывать программы для более сложных 3D-моделей САУ и связанного с ним предсердного миокарда, которые бы более полно учитывали электрофизиологические

и анатомические особенности изучаемой системы.

Автор выражает особую признательность к.б.н. А.И. Сироте за многочисленные обсуждения, полезные советы и дружескую поддержку.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1  
МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПЕЙСМЕКЕРНОЙ КЛЕТКИ  
СИНОАТРИАЛЬНОГО УЗЛА

Мембранный потенциал  $V$  изолированной пейсмеркерной клетки, а также переменные активации и инактивации  $Z, f, q_t, r_t, q, r, y$  ионных каналов определяются следующей системой дифференциальных уравнений [8,9–11]:

$$C \frac{dV}{dt} = -I_{\text{tot}}, \quad \frac{dZ}{dt} = \frac{\bar{Z} - Z}{\tau_Z}, \quad \frac{df}{dt} = \frac{\bar{f} - f}{\tau_f}, \quad \frac{dq_t}{dt} = \frac{\bar{q}_t - q_t}{\tau_{q_t}}, \quad \frac{dr_t}{dt} = \frac{\bar{r}_t - r_t}{\tau_{r_t}}, \quad \frac{dq}{dt} = \frac{\bar{q} - q}{\tau_q}, \quad \frac{dy}{dt} = \frac{\bar{y} - y}{\tau_y}, \quad (8)$$

в которой полный мембранный ток:

$$I_{\text{tot}} = I_{\text{Na}} + I_{\text{Ca}} + I_{\text{to}} + I_{\text{sus}} + I_K / (1 + 0,6 e^{(0,015V+1,8)}) + I_f + I_b \quad (9)$$

образован суммой следующих токов: натриевого  $I_{\text{Na}}$ , кальциевого  $I_{\text{Ca}}$ , 4-АР-чувствительных  $I_{\text{to}}$  и  $I_{\text{sus}}$ , калиевого задержанного выпрямления  $I_K$ , активируемого при гиперполяризации  $I_f$  и фонового  $I_b$  токов. Данные токи задаются формулами:

$$\begin{aligned} I_{\text{Na}} &= \sigma_{\text{Na}} g_{\text{Na}} \bar{P} Z (V - E_{\text{Na}}), \quad I_{\text{Ca}} = \sigma_{\text{Ca}} g_{\text{Ca}} \bar{d} f (V - E_{\text{Ca}}), \\ I_{\text{to}} &= 1,03 g_{\text{to}} q_t r_t (V - E_K), \quad I_{\text{sus}} = 1,03 g_{\text{sus}} r_t (V - E_K), \\ I_K &= \sigma_K g_K \bar{r} q (V - E_K), \quad I_f = 1,2 g_f y (V - E_f), \\ I_b &= g_b (V - E_b). \end{aligned} \quad (10)$$

Соответствующие ионным токам квазистационарные значения кинетических переменных и их постоянные времена имеют вид:

$$\begin{aligned} \bar{Z} &= 1 - 1 / (1 + e^{-(0,2 V+15)}), \quad \tau_Z = 0,011, \quad \bar{P} = 1 / (1 + e^{-(0,2 V+15)}), \\ \bar{f} &= 0,57 / (1 + e^{(0,2 V+9)}), \quad \tau_{fL} = 0,043, \quad \bar{d} = 1 / (1 + e^{-(0,143 V+3,3)}), \\ \bar{q}_t &= 1 / (1 + e^{(0,077 V+4,532)}), \\ \tau_{q_t} &= 10,1 \cdot 10^{-3} + 65,17 \cdot 10^{-3} / (0,57 e^{-(0,080 V+3,920)} + 0,72 e^{(0,270 V+13,75)}), \\ \bar{q} &= 1,620 e^{-(0,056 V-0,278)} / (1 + e^{-(0,122 V-0,611)}), \\ \tau_q &= 0,108 / \left( \frac{8}{1 + e^{-(0,500 V+4,693)}} + e^{-(0,032 V-0,968)} \right) + 0,007, \\ \bar{r} &= 1 / (1 + e^{(0,111 V+1,778)}), \\ \bar{y} &= e^{-(0,047 V+3,536)} / (1 + e^{-(0,085 V+6,500)}), \\ \tau_y &= 1 / (1 + e^{-(0,085 V+6,500)}), \end{aligned} \quad (11)$$

Множители, входящие в формулы ионных токов, имеют следующие значения: для периферических клеток САУ –  $\sigma_{\text{Na}} = 1$ ,  $\sigma_{\text{Ca}} = 2,2$ ,  $\sigma_K = 2,5$ ; для центральных клеток САУ –  $\sigma_{\text{Na}} = 0$ ,  $\sigma_{\text{Ca}} = 1,15$ ,  $\sigma_K = 2,8$ .

Емкость мембраны  $C$  и равновесные электропроводности  $g_i$  ионных каналов для центральных и периферических клеток узла соответствуют значениям, приведенным в работе [9].

## ПРИЛОЖЕНИЕ 2

ПОЛНАЯ СИСТЕМА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ УРАВНЕНИЙ  
ИСХОДНОЙ МОДЕЛИ ИНТАКТНОГО САУ  
И ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩЕГО С НИМ МИОКАРДА ПРЕДСЕРДИЯ

Пейсмекерные слои:

$$s = s_1: C_{s_1} \frac{dV_{s_1}}{dt} = - \left[ \sum_i g_{is_1} (V_{s_1} - E_i) - g_{s_1}^c (V_{s_2} - V_{s_1}) \right],$$

$$s_2 \leq s \leq s_{M-1}: C_s \frac{dV_s}{dt} = - \left[ \sum_i g_{is} (V_s - E_i) - g_{s-1}^c (V_{s-1} - V_s) - g_s^c (V_{s+1} - V_s) \right],$$

$$s = s_M: C_{s_M} \frac{dV_{s_M}}{dt} = - \left[ \sum_i g_{is_M} (V_{s_M} - E_i) - g_{s_M-1}^c (V_{s_M-1} - V_{s_M}) - g_{s_M}^c (V_{a_1} - V_{s_M}) - g_{s_M}^c (V_{a_{N+1}} - V_{s_M}) - g_{s_M}^c (V_{a_{2N+1}} - V_{s_M}) \right].$$

Предсердные слои:

$$a = a_1: C_{a_1} \frac{dV_{a_1}}{dt} = - \left[ \sum_i g_{ia_1} (V_{a_1} - E_i) - g_{s_M}^c (V_{s_M} - V_{a_1}) - g_{a_1}^c (V_{a_2} - V_{a_1}) \right],$$

$$a_2 \leq a \leq a_{N-1}: C_a \frac{dV_a}{dt} = - \left[ \sum_i g_{ia} (V_a - E_i) - g_{a-1}^c (V_{a-1} - V_a) - g_a^c (V_{a+1} - V_a) \right],$$

$$a = a_N: C_{a_N} \frac{dV_{a_N}}{dt} = - \left[ \sum_i g_{ia_N} (V_{a_N} - E_i) - k_a g_{a_{N-1}}^c (V_{a_{N-1}} - V_{a_N}) \right].$$

Аналогичные уравнения имеют место для предсердных слоев с номерами  $a_{N+1} \leq a \leq a_{2N}$  и  $a_{2N} \leq a \leq a_{3N}$ .

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. R. Boyett, H. Honjo, and I. Kodama, *Cardiovasc. Res.* **47**, 658 (2000).
2. E. E. Verheijck, A. Wessels, A. C. van Ginneken, et al., *Circulation* **97**, 1623 (1998).
3. Д. В. Абрамочкин, Г. С. Сухова и Л. В. Розенштраух, *Успехи физиол. наук* **40** (4), 21 (2009).
4. A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, *J. Physiol. (Lond.)* **117**, 500 (1952).
5. Р. А. Сюняев и Р. Р. Алиев, *Биофизика* **55** (6), 1132 (2010).
6. S. Inada, H. Zhang, J. O. Tellez, et al., *PLoS One* **9** (4), e94565 (2014). DOI: 10.1371/journal.pone.0094565.
7. H. Zhang, Y. Zhao, M. Lei, et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **292**, 165 (2007).
8. В. В. Галанин, *Биофизика* **63** (1), 134 (2018).
9. H. G. Zhang, A. V. Holden, I. Kodama, et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **279**, 397 (2000).
10. D. G. Tsirikakis, H. G. Zhang, et al., *Computers in Biology and Medicine* **37**, 8 (2007).
11. B. Wohlfart and G. Ohlen, *Clin. Physiol.* **19**, 11 (1999).

## Mathematical Simulation of the Rabbit Heterogeneous Intact Sinoatrial Node Using Similitude Theory

V.V. Galanin

Medical University "Reaviz", Chapayevskaya ul. 227, Samara, 443001 Russia

In this work, the electrical activity of the heterogeneous intact sinoatrial node at interaction with the atrial myocardium is simulated based on a detailed approach. The reduction of this model using the methods of the theory of similarity. The results of the calculation of the reduced model are compared with the solutions obtained in the initial model. The model also found that an increase in the number of non-excitabile sites in the atrial myocardium bordering the pacemaker causes a slowdown in the overall rhythm of electrical activity.

*Keywords:* sinoatrial node, atrium, cardiomyocyte, mathematical simulation, similarity theory, complex systems