= БИОФИЗИКА СЛОЖНЫХ СИСТЕМ =

УДК 577.353

ЧИСЛЕННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РАБОТЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА В СИСТЕМЕ КРОВООБРАЩЕНИЯ: ЭФФЕКТЫ ИЗМЕНЕНИЯ ЧАСТОТЫ СОКРАЩЕНИЙ И АПИКАЛЬНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

© 2022 г. Ф.А. Сёмин*, #, А.Р. Хабибуллина*, А.К. Цатурян*

*Научно-исследовательский институт механики Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Мичуринский просп., 1, Москва, 119192, Россия #E-mail: f.syomin@imec.msu.ru

Поступила в редакцию 20.04.2022 г. После доработки 20.04.2022 г. Принята к публикации 25.04.2022 г.

Представлена многомасштабная математическая модель работы левого желудочка сердца в системе кровообращения. Для описания свойств миокарда левого желудочка использована новая электромеханическая модель, объединяющая модели генерации и распространения потенциалов действия, электромеханического сопряжения и механики. При этом были учтены пассивные и активные механические напряжения и конечность деформаций. Сам желудочка аппроксимирован толстостенным телом вращения с реалистичным распределением направления мышечных волокон в его стенке. Остальные камеры сердца и элементы сосудистого русла представлены моделью с сосредоточенными параметрами. Проведено численное моделирование влияния частоты сердечных сокращений, частичной блокады проведения возбуждения от предсердий к желудочкам и апикального инфаркта на гемодинамику и геометрию левого желудочка в сердечном цикле. Расчеты показали, что модель описывает наблюдаемые реакции насосных характеристик сердца на эти воздействия. Результаты работы позволяют понять, как особенности электромеханического сопряжения в миокарде, реализуемые на клеточном уровне, помогают поддерживать макроскопическую насосную функцию сердца при патологиях и подстраивать ее к возрастающим потребностям при физической нагрузке.

Ключевые слова: миокард, электромеханика сердца, левый желудочек сердца, сердечно-сосудистая система, математическое моделирование, моделирование сердца, сердечный ритм, инфаркт миокарда, атриовентрикулярная блокада.

DOI: 10.31857/S0006302922040159, EDN: IULMNY

Несмотря на значительный прогресс в развитии методов диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, достигнутый в последние десятилетия, именно эти заболевания ПОпрежнему являются наиболее частой причиной смерти в развитых и развивающихся странах. Трудность понимания природы заболеваний сердца и оценки эффективности различных подходов к их лечению в значительной степени связана с тем, что в основе работы сердца лежит сложная цепочка процессов, происходящих на молекулярном, клеточном, тканевом и, наконец, органном уровне. Эти процессы включают в себя ионные токи через мембраны клеток сердечной мышцы, кардиомиоцитов, приводящие к электрической активации, т.е. генерации потенциала

ной мышце – миокарду. Процесс электромеханического сопряжения обеспечивает потенциал-зависимое изменение концентрации различных веществ, в первую очередь, ионов Ca²⁺ В кардиомиоцитах, обратимое связывание Ca²⁺ с регуляторными белками, управляющее взаимодействием сократительных белков актина и миозина, и, наконец, развитие активных механических напряжений и деформаций в стенках камер сердца. Активные напряжения, возникающие в результате актин-миозинового взаимодействия, вызывают сокращение стенок камер сердца и выброс крови в артерии малого и большого круга кровообращения. В силу сложности и взаимозависимости этих процессов одним из полезных инструментов изучения работы сердца на разных масштабных уровнях в норме и при патологиях оказывается математическое моделирование [1-3]. Наиболее развитым направлением математи-

действия (ПД), распространяющегося по сердеч-

Сокращения: ПД – потенциал действия, ЛЖ – левый желудочек, ОДУ – обыкновенные дифференциальные уравнения.

ческого моделирования, отчасти уже нашедшим применение в клинической практике, является моделирование электрофизиологических процессов [4]. Моделирование механических процессов, происходящих на уровне отдельных кардиомиоцитов, миокардиальной ткани и сердца как органа, развито гораздо меньше. Наконец, набор процессов и экспериментально наблюдаемых явлений, описываемых существующими электромеханическими моделями миокарда, а, тем более, многомасштабными моделями насосной функции сердца, как правило, весьма ограничен.

Нашей группой недавно была предложена электромеханическая модель сердечной мышцы [5], которая объединяет модифицированные версии феноменологической модели электрофизиологии миокарда [6], модели электромеханического сопряжения [7] и модели механики миокарда [8]. Эта новая модель описывает широкий круг экспериментально наблюдаемых явлений: зависимость длительности ПД и амплитуды сокращений от длительности интервалов между стимулами и частоты стимуляции, быстрые и медленные ответы активного механического напряжения на изменение длины мышцы, связь сила-скорость и жесткость-скорость в активно сокращающейся сердечной мышце, грузозависимое расслабление и др. Вопрос о том, насколько такая модель способна описать изменения работы сердца, в первую очередь, его наиболее мощного отдела, левого желудочка (ЛЖ), при физической нагрузке, которая сопровождается увеличением частоты сокращений и снижением периферического сопротивления, остается открытым. Также неизвестно, способна ли такая модель описать нарушения насосной функции левого желудочка сердца в системе кровообращения, наблюдаемые при различных заболеваниях, например, при остром апикальном инфаркте ЛЖ или при частичной блокаде проведения ПД от предсердий к желудочкам.

Ранее мы построили многомасштабную осесимметричную модель работы ЛЖ в системе кровообращения, которая исходно включала только большой круг кровообращения [9], а затем была расширена за счет добавления описания сокращений правого желудочка и предсердий, а также малого круга кровообращения [10]. Модель применили для исследования работы сердечно-сосудистой системы в норме и при некоторых патологиях, включая нарушения проведения волны возбуждения от предсердий к ЛЖ, стеноза или недостаточности аортального и митрального клапанов и при нарушениях связывания ионов Ca²⁺ с регуляторными белками в кардиомиоцитах, характерных для некоторых врожденных кардиомиопатий. В этих работах была использована модель механики сердечной мышцы [8], в которой концентрацию ионов Са²⁺ в кардиомиоцитах полагали заданной функцией времени. Процессы генерации и распространения ПД по миокарду ЛЖ при этом не учитывали, как и процесс электромеханического сопряжения. В данной работе насосную функцию ЛЖ сердца моделировали с помощью полной электромеханической модели [5] и исследовали влияние изменения частоты сердечных сокращений и нарушения проведения и возбуждения при апикальном инфаркте миокарда на системную и легочную гемодинамику и геометрию ЛЖ в цикле сокращения-расслабления.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данной работе использовали модели, ранее разработанные нашей группой и другими авторами. Модели осесимметричной аппроксимации левого желудочка сердца и сердечно-сосудистой системы подробно описаны в работах [9, 10]. Для описания электромеханики миокарда в стенке ЛЖ использовали недавно разработанную нами модель [5].

Модель электромеханики миокарда. Для описания распространения волны электрической активации по стенке ЛЖ, его механического сокращения и электромеханического сопряжения использовали модель [5]. Эта модель объединяет в себе несколько блоков. Блок модели, описывающий электрофизиологию кардиомиоцита, представляет собой феноменологическую модель Алиева–Панфилова [6], задаваемую двумя уравнениями: уравнением в частных производных для безразмерной величины разности электрического потенциала и на мембране кардиомиоцитов и обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ) для кинетической переменной v, характеризующей ионные токи через мембрану клетки. Уравнения для *и* и *v* имели следующий вид [6]:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \operatorname{div}\left(\mathbf{D}\operatorname{grad}\left(u\right)\right) - \frac{ku(u-a)(u-1) + uv}{\tau} + I_{\operatorname{stim}},$$

$$\frac{dv}{dt} = \psi(u,v),$$
(1)

где **D** – тензор проводимости, а вид функции ψ приведен в работе [6], I_{stim} – стимулирующий ток, который задавали в некоторой области ЛЖ, чтобы промоделировать его электрическое возбуждение, передаваемое по проводящей системе сердца. Модель Алиева-Панфилова успешно воспроизводит основные особенности динамики ПД: порог возбуждения, период рефрактерности и реституцию (уменьшение длительности ПД в ответ на возрастание частоты стимуляции).

Механический блок модели [5] основан на модели механики миокарда [8]. В рамках этой модели миокард рассматривали как трансверсальноизотропную несжимаемую сплошную среду, в которой развиваются пассивные напряжения в ответ на деформацию и активные напряжения, вызванные механо-химическими процессами, происходящими на клеточном уровне. Ось трансверсальной изотропии направлена вдоль мышечных волокон: активные механические напряжения, вызванные силами, действующими вдоль волокна на площадку, перпендикулярную волокну, значительно превышают другие компоненты напряжений. Определяющее соотношение для механического напряжения Т записывали в виде

$$\mathbf{T} = \left(\frac{\partial \Phi(I_1, I_2)}{\partial I_1} + I_1 \frac{\partial \Phi(I_1, I_2)}{\partial I_2}\right) \mathbf{F} - \frac{\partial \Phi(I_1, I_2)}{\partial I_2} \mathbf{F}^2 - p\mathbf{E} + \mathbf{B}(T_{\text{tit}} + T_{\text{A}}),$$
(2)

учитывая гиперупругий изотропный ответ на деформацию, определяемый упругим потенциалом Φ , и напряжения, вызванные силами, действующими вдоль мышечных волокон. В уравнении (2) **F** – тензор меры деформации Фингера, а I_1 и I_2 – его первый и второй инварианты; Е – единичный метрический тензор, *р* – множитель Лагранжа, характеризующий давление, вызванное несжимаемостью материала; В – тензор анизотропии, равный диаде единичного вектора, направленного вдоль мышечного волокна в деформированном миокарде. T_{tit} описывает нелинейно упругий ответ на деформацию мышечного белка титина, расположенного вдоль мышечных волокон, и задается выражением для силы длинных полимерных цепей (worm-like chain) [8].

Активное напряжение ТА определяли из системы ОДУ, записываемых для множества кинетических переменных w_i. Это множество включается в себя переменные, характеризующие следующие группы процессов: взаимодействие сократительных белков актина и миозина в кардиомиоците, взаимодействие регуляторных белков кардиомиоцита с ионами кальция Ca²⁺ и обмен Ca²⁺ между вне- и внутриклеточными фазами. ТА задавали как функцию двух переменных первой группы: количества комплексов вступивших во взаимодействие сократительных белков, образующих так называемые поперечные мостики, и их средней микродеформации, а также длины области перекрытия нитей актина и миозина, зависящей от длины L_S структурной единицы поперечнополосатых мышц - саркомера. Необходимо отметить, что скорость изменения микродеформации поперечных мостиков зависит от скорости деформации мышцы, а некоторые из процессов массообмена ионов Ca²⁺и их взаимодействия с регуляторными белками зависят от L_{S} и u. Среди

БИОФИЗИКА том 67 № 4 2022

переменных набора w_i, характеризующих процессы второй и третьей групп, можно выделить концентрацию комплексов, образованных ионами кальция Ca²⁺ с регуляторными белками в зоне перекрытия нитей и вне ее, и концентрации свободных ионов Ca²⁺ в цитоплазме клеток миокарда, которые, собственно, и связываются с регуляторными белками, запуская актин-миозиновое взаимодействие. В свою очередь, увеличение концентрации Ca²⁺ в цитоплазме происходит в результате обмена ионами Ca²⁺ между различными вне- и внутриклеточными структурами: саркоплазматическим ретикулумом и узким зазором между мембранами клетки и саркоплазматическим ретикулумом. Концентрации Ca²⁺ в этих структурах также были включены в число кинетических переменных w_i. Описание межфазного обмена Ca²⁺, включающего пассивный и активный транспорт, было заимствовано из работы [7] с некоторыми изменениями и упрощениями, позволившими уменьшить жесткость системы кинетических ОДУ и увеличить шаг по времени при численном интегрировании уравнений [5]. Отметим, что межфазный транспорт Ca²⁺ зависит от мем-

бранного потенциала *и*. Это является одним из ключевых механизмов электромеханического сопряжения: ряда процессов, благодаря которым электрическая стимуляция приводит к активации сокращения ионами кальция и сокращению мышцы. В общем случае, когда емкость клеточной мембраны или проводимость миокарда зависят от деформации, при решении задачи необходимо решать уравнения движения (или равновесия) для объекта, состоящего из миокардиальной ткани совместно с первым уравнением системы (1), а в систему ОДУ для w_j необходимо включать уравнение для *v* из системы уравнений (1). Выражение для активных напряжений *T_A* и кинетические уравнения для *w_j* имеют следующий вид:

$$T_{A} = f(w_{j}, L_{S}),$$

$$\frac{dw_{i}}{dt} = g_{j}\left(w_{j}, L_{S}, \frac{dL_{s}}{dt}, u\right).$$
(3)

Как показано в работах [5, 8], такая модель успешно воспроизводит важные эффекты повышения пиковой силы и ускорения расслабления мышцы при повышении частоты электрической стимуляции, мгновенный и медленный ответы развиваемой силы на изменение длины мышцы (закон сердца Франка–Старлинга). При этом, в отличие от детальных электрофизиологических моделей и ранней версии нашей модели [8], модель задается нежесткой системой ОДУ, что позволяет численно интегрировать уравнения явным методом Эйлера с относительно большим шагом по времени. Модель также включает в себя описания механо-кальциевой и механо-электрической обратных связей, что позволяет исследовать влияние деформаций как на электромеханику кардиомиоцита, так и на сердечную функцию в целом.

Аппроксимация левого желудочка сердца. В рамках модели геометрию ЛЖ аппроксимировали телом вращения, задаваемым в криволинейных координатах ү и ψ, характеризующих положение точки по толщине стенки и от основания к верхушке соответственно, согласно уравнениям

$$r = (r_{\rm in} + \gamma (r_{\rm out} - r_{\rm in}))(\varepsilon \cos \psi + (1 - \varepsilon)(1 - \sin \psi)),$$

$$z = (h_{\rm in} + \gamma (h_{\rm out} - h_{\rm in}))(1 - \sin \psi) + (1 - \gamma)(h_{\rm out} - h_{\rm in}),$$
(4)

где *r*_{in} и *r*_{out} – внутренний и внешний радиус при координате $\psi = 0$, а h_{in} и h_{out} – расстояния по оси симметрии между основанием желудочка и наиболее удаленной от основания точкой на внутренней и внешней поверхности желудочка соответственно. Параметр є отвечает за изменение формы тела вращения от конуса при $\varepsilon = 0$ до более изогнутого сечения при $\varepsilon = 1$. Этот параметр выбран больше единицы, чтобы описать сужение желудочка в области клапанного кольца, располагающегося у основания желудочка. Характерные размеры желудочка составляли 2–3 см по радиальной координате и 7-8 см по осевой координате. Толщина стенки в конце систолы была около 1 см. Также задавали ход мышечных волокон f_0 в недеформированном состоянии. Волокна были направлены по спиралям, угол наклона которых менялся при продвижении от внутренней поверхности стенки ЛЖ к наружной. Материал стенки желудочка описывали моделью, изложенной выше. При этом учитывали дополнительные локальные изменения свойств материала. В области сужения клапана вводили дополнительное слагаемое, соответствующее жестким коллагеновым волокнам, расположенным в окружном направлении. Считали, что концентрация коллагеновых волокон растет с уменьшением ψ и от внешней границы стенки к внутренней. Кроме того, вводили дополнительное изотропное механическое напряжение в области верхушки, зависящее от концентрации взаимодействующих сократительных белков, что позволяло грубо аппроксимировать более хаотичное расположение ориентации волокон в этой области, наблюдаемое в сердцах человека и животных с помощью ЯМР. Детали аппроксимации ЛЖ и параметры, определяющие форму желудочка, приведены в работе [9].

Модель сердечно-сосудистой системы. Предсердия, правый желудочек и несколько разделов кровеносного русла (аорту, крупные артерии и вены большого и малого кругов кровообращения) описывали моделью с сосредоточенными параметрами. Для давлений в предсердиях и правом желудочке выделяли пассивную $P_{\rm Pas}$ и активную $P_{\rm Act}$ части, задаваемые уравнениями вида

$$P_{\text{Pas}} = E_1 \cdot \left(e^{E_2 V(t)} - e^{E_2 V_0(t)} + \mu_1 \frac{\partial V(t)}{\partial t} \right),$$

$$\tau \frac{\partial P_{Act}(t)}{\partial t} + P_{\text{Act}}(t) = F_{\text{Act}}(e(t), V(t)) \cdot \left(\mu_2 \frac{\partial V(t)}{\partial t} + E_2 \right).$$
(5)

Функция F_{Act} , зависящая от косинусоидальной функции активации e(t) и объема камеры V, обеспечивала выполнение закона Франка— Старлинга: рост пикового систолического давления с ростом конечно-диастолического объема. Другие части сосудистого русла рассматривали как упругие резервуары с постоянными податливостями C_r , давлениями P_r , расходами крови на входе Q_{rin} и выходе Q_{rout} и объемами V_r (тут r — номер соответствующего участка сосудистого русла). Уравнения гемодинамики записывали в виде

$$C_{r}\frac{dP_{r}}{dt} = \frac{dV_{r}}{dt} = Q_{rin} - Q_{rout}, \quad L_{r}\frac{dQ_{rin}}{dt} + R_{r}Q_{rin} = P_{r} - P_{r+1},$$
(6)

где L_r и R_r — инерционное и гидравлическое сопротивления потоку; r — индекс, характеризующий данный участок сосудистого русла. Учитывали артериальный и венозные отделы большого и малого кругов кровообращения и периферические сопротивления между ними; в большом круге раздельно учитывали аорту и более мелкие артерии, что позволило приблизить форму кривой давления в аорте к наблюдаемой у человека. Модель гемодинамики была детально описана в работе [10].

Постановка задачи и метод ее численного решения. Основной задачей данного исследования было моделирование эффектов частоты сердечного ритма и нарушений возбудимости, проводимости и сократительной способности стенки ЛЖ при верхушечном (апикальном) инфаркте на его функцию. При этом на данной стадии исследования не планировали изучение влияния деформаций на процессы распространения в стенке ЛЖ волн электрической активации, поскольку корректно описать такое влияние в рамках осесимметричной модели ЛЖ невозможно. В связи с этим в целях упрощения пренебрегали зависимостью емкости кардиомиоцита от деформаций и полагали, что скорость проведения сохраняется в материальных координатах деформированного базиса. При этих предположениях поставленную задачу можно разбить на две отдельные задачи: задачу о распространении волны электрической активации по недеформированному ЛЖ и задачу о сокращении ЛЖ в системе кровообращения. Постановка первой задачи включает уравнение (1) с граничными условиями «непротекания» электрического тока вида \mathbf{D} grad $(u)\mathbf{n}$, где \mathbf{n} – внешняя нормаль к поверхности ЛЖ. Начальное значение и во всей области стенки ЛЖ было равно нулю; начальное значение v во всей области полагали равным ее значению, полученному при решении нульмерной задачи о периодической стимуляции и однородном сокращении цилиндрического волокна сердечной мышцы под постоянной нагрузкой. Активацию запускали внешним периодическим стимулирующим током *I*_{stim} длительностью 3 мс, приложенным к точке на внутренней стенке желудочка в области верхушки. Форму левого желудочка строили согласно уравнению (4), подобрав параметры так, чтобы объем ЛЖ был равен примерно 45 мл, что соответствует его состоянию в конце систолы. Мышечные волокна направляли вдоль спиралей, закручивающихся вокруг поверхностей $\gamma = \text{const} c$ углом наклона к основанию, меняющимся линейно по γ от +80° на внутренней стенке ($\gamma = 0$)

БИОФИЗИКА том 67 № 4 2022

до -55° на внешней стенке ($\gamma = 1$). Компоненты тензора проводимости вдоль и поперек мышечных волокон составляли 65 и 7 см²/с соответственно. Проводящую систему ЛЖ моделировали добавлением тонкого слоя проводящих волокон, расположенных у внутренней поверхности ЛЖ и направленных вдоль этой поверхности в плоскости осевого сечения ЛЖ. Проводимость вдоль этих волокон, моделирующих волокна Пуркинье в 2D-осесимметричной постановке, была увеличена до $174 \text{ см}^2/\text{с}$, а проводимость поперек этих волокон была такой же, как и для рабочего миокарда ЛЖ. При моделировании реакции системы кровообращения на физическую нагрузку одновременно повышали частоту сердечных сокращений с 1 до 2 Гц и снижали периферическое сопротивление большого круга с 1600 до 800 дин \cdot с/см⁵, чтобы воспроизвести так называемую «рабочую гиперемию», т.е. увеличение диаметров прекапиллярных сосудов в работающих скелетных мышцах.

Механику стенки ЛЖ описывали уравнением равновесия

$$\nabla \mathbf{T} = \mathbf{0} \tag{7}$$

для тензора механических напряжений (2). Инерционные силы не учитывали, поскольку они малы по сравнению с механическими напряжениями. Граничные условия для напряжений на внутренней и внешней поверхностях ЛЖ имели вид $\mathbf{T} \cdot \mathbf{n} = -P_{LV} \cdot \mathbf{n}$ и $\mathbf{T} \cdot \mathbf{n} = 0$ соответственно. Таким образом, напряжение на внутренней границе стенки ЛЖ было равно давлению крови в его полости, а напряжениями на его внешней поверхности пренебрегали. На верхней поверхности основания ЛЖ задавали нулевые осевые и угловые перемещения, чтобы избежать его движений как твердого тела.

Напряжения выражали через компоненты вектора перемещений и переменные w_i, для определения которых решали систему обыкновенных дифференциальных уравнений (3) во всех точках стенки ЛЖ. Наконец, систему уравнений замыкали уравнения гемодинамики (5) и (6). В качестве начальных условий задавали начальные объемы камер сердца, давление в сосудах разного типа, нулевые расходы между участками сердечнососудистой системы и однородные по пространству распределения w_i, полученные при решении нульмерной задачи о периодической стимуляции и сокращении цилиндрического волокна сердечной мышцы под постоянной нагрузкой. Так как форма желудочка, использованная в задаче об электрической активации, не соответствует ненагруженному состоянию (давление в желудочке перед началом диастолы может быть отрицательным), то мы находили ненагруженное состояние следующим образом. Сначала начинали расчет с конечно-систолической формы ЛЖ с длинами саркомеров миокарда стенки желудочка, равными 1.7 мкм, считая это исходное состояние ненагруженным. Затем мы моделировали заполнение кровью расслабленного ЛЖ до тех пор, пока значение длин саркомеров в большей части его стенки не становилось равным 1.9 мкм, что примерно соответствует началу диастолы, во время которой давление в ЛЖ близко к нулю. Эту форму принимали за ненагруженное состояние (отчетную конфигурацию) во всех приведенных здесь расчетах.

Таким образом, первая задача состояла в решении системы уравнений (1) с граничными условиями непротекания тока и локальным внешним воздействием в виде стимулирующего тока $I_{\text{stim.}}$ Результаты расчета поля потенциала *и* в различных точках стенки ЛЖ были использованы при решении второй, механической задачи. Эта задача состояла в решении уравнения равновесия (7) с соответствующими граничными условиями с одновременным решением системы ОДУ (3), в правую часть которой входит *и*. Систему уравнений замыкали уравнения (5) и (6), которые задавали связь напряжений в стенке ЛЖ с гемодинамикой.

Обе задачи решали методом конечных элементов, сформулированным в малых приращениях. На каждом шаге по времени уравнения линеаризовали по малым приращениям неизвестных величин: безразмерного потенциала и (для задачи активации) и перемещений, давлений, т.е. множителей Лагранжа (2) в узлах и внутри конечных элементов в стенке ЛЖ, а также давления крови в ЛЖ (для задачи сокращения). Использовали треугольную сетку с линейной аппроксимацией перемещений и потенциала и одним неизвестным множителем Лагранжа на каждые два треугольных элемента. Первое уравнение из системы уравнений (1) и уравнение (7), записываемые для каждого узла, интегрировали по всем элементам, содержащим данный узел, методом квадратуры Гаусса по трем точкам. ОДУ на переменные $w_i(3)$ решали в каждой точке интегрирования явным методом Эйлера, используя полученное решение на следующем шаге для вычисления компонент матрицы жесткости (матрицы перед столбцом малых неизвестных приращений переменных задачи).

Моделирование апикального инфаркта миокарда. Для моделирования острого инфаркта ЛЖ в области верхушки выделяли область, занимающую примерно треть высоты недеформированного желудочка, в которой изменяли следующие параметры модели: повышали порог возбуждения (параметр *а* в уравнении (1)) в пять раз и уменьшали правую часть первого уравнения (1) также в пять раз, что соответствовало ухудшению проводимости ткани и снижению величин ионных токов в данной области. При этом не затрагивали проводящую способность и возбудимость в районе, в котором моделировали расположение волокон Пуркинье. Чтобы обеспечить непрерывность значений параметров модели в миокарде стенки желудочка, «пораженную» область склеивали со «здоровой» переходным участком, в котором коэффициент повышения порога задавали выражением

$$a_{\inf} = \frac{(1 - a_{\inf 0})(z - z_0)}{z_0 - z_1} + 1,$$

где $a_{inf0} = 5$, а коэффициент, характеризующий уменьшение величины ионных токов в правой части уравнения (1), выражением

$$b_{\inf} = b_{\inf 0} + \frac{(1 - b_{\inf 0})(z - z_1)}{z_0 - z_1}.$$

В этих выражениях z_0 и z_1 – осевые координаты границы переходного участка с областями соответственно «здорового» миокарда и миокарда, пораженного инфарктом, $b_{inf0} = 0.2$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Расчет сокращения ЛЖ проводили до установления периодического режима. Временной ход основных гемодинамических переменных, полученный в результате решения задачи о сокращении сердца в системе кровообращения с частотой 60 ударов в минуту, показан на рис. 1.

При преднагрузке (конечно-диастолическом давлении в ЛЖ), равной 6.5 мм рт. ст. при объеме 128 мл и лежащей в диапазоне значений, характерном для здорового сердца человека в покое, были получены величины давлений и объемов камер сердца, также характерные для здорового сердца. Максимальное и минимальное давления в аорте, равные 125 и 73 мм рт. ст. соответственно, были близки к их нормальным значениям. Ударный объем (объем крови, выброшенный из желудочка в систолу) и фракция выброса (отношение ударного объема к конечно-диастолическому) при данной преднагрузке равнялись 74 мл и 58% соответственно.

Результаты моделирования распространения электрической активации по ЛЖ с областью инфаркта показали отсутствие распространения ПД в область верхушки за исключением области волокон Пуркинье. На рис. 2 показана карта активации для случаев нормального ЛЖ (рис. 2а) и ЛЖ с апикальным инфарктом (рис. 2б) спустя 60 мс после начала очередного внешнего возбуждающего стимула. Задержка распространения ПД



Рис. 1. Временной ход основных переменных левого сердца, полученный в результате моделирования сокращения сердца с частотой 1 Гц. Показаны значения давления (P_{LV}) и объема (V_{LV}) левого желудочка, а также давление в левом предсердии (P_{LA}) и аорте (P_A). Давления приведены в мм рт. ст., объемы — в мл. Расшифровка типов линий для каждой из переменных приведена на рисунке.

по стенке ЛЖ в норме (рис. 2а) составляла 85 мс, что близко к длительности QRS-комплекса на кардиограмме сердца здорового человека.

Моделирование работы ЛЖ с апикальным инфарктом при тех же значениях параметров модели, характеризующих другие камеры сердца и сосудистой системы, как и при расчете работы нормального ЛЖ, показанного на рис. 1, показало падение производительности сердца и значительное изменение деформаций ЛЖ в систолу. На рис. 3 приведено сравнение основных величин гемодинамики левого сердца при сокращении с частотой 60 ударов в минуту в норме и в случае инфаркта.

Расчеты показали падение пикового давления в ЛЖ и аорте (со 135 и 125 мм рт. ст. до 119 и 110 мм рт. ст. соответственно) и падение ударного объема (с 74 мл до 63 мл) в условиях повышения конечно-диастолического объема, т.е. увеличения преднагрузки, что говорит о существенном снижении сократительной функции ЛЖ. Фракция выброса ЛЖ также уменьшилась до 47%. На рис. 4 показана форма ЛЖ в начале и конце систолы в норме и при апикальном инфаркте.



Рис. 2. Карта активации ЛЖ, полученная в результате моделирования активации ЛЖ с частотой 1 Гц в норме (а) и при наличии инфаркта в области верхушки (б) спустя 60 мс после начала очередного внешнего возбуждающего стимула. Показаны значения безразмерного потенциала действия и. Указана область, куда подается внешний стимулирующий ток. На схеме распространения активации по ЛЖ с инфарктом можно заметить область волокон Пуркинье, по которой даже в пораженной области распространяется потенциал действия.



Рис. 3. Временной ход основных переменных левого сердца, полученный в результате моделирования сокращения сердца с частотой 1 Гц в норме и в случае инфаркта. Показаны значения давления (P_{LV}) и объема (V_{LV}) левого желудочка и давление аорте (P_A). Давления приведены в мм рт. ст., объемы — в мл. Расшифровка типов линий для каждой из переменных приведена на рисунке.

При моделировании инфаркта наблюдали концентрации деформаций и длин мышечных волокон в районе верхушки и в начале (рис. 4б), и в конце систолы (рис. 4г). Заметно, что стенка в области верхушки не сокращается, и общая осевая деформация желудочка существенно уменьшена. Такие изменения геометрии ЛЖ и распределения деформаций в его стенке наблюдаются при эхокардиологическом обследовании пациентов с апикальным инфарктом миокарда ЛЖ [11].

Чтобы исследовать проявление ответа мышцы на частоту стимуляции, учтенного в клеточной модели, на работу всего сердца при физической нагрузке, провели моделирование работы сердечно-сосудистой системы при увеличении частоты сердечного ритма до 120 ударов в минуту и одновременном двукратном снижении периферического сопротивления большого круга кровообращения. Полученные результаты для основных переменных гемодинамики показаны на рис. 5.

Результаты показывают значительный рост пиковых давлений в ЛЖ и аорте (до 170 и 156 мм рт. ст.), а также ударного объема и фракции выброса (87 мл и 75%) при уменьшении конечно-диастолического объема до 117 мл при начальных условиях, задающих даже слегка больший начальный общий объем крови, чем в расчетах сокращения с частотой 1 Гц. Полученный рост давлений и ударного объема, а также снижение конечно-диастолического объема обусловлены ростом и пиковой, и диастолической внутриклеточной концентрации свободных ионов Ca²⁺ с частотой стимуляции. Динамика Ca²⁺ и концентрации образованных комплексов кальция с регуляторными белками в зоне перекрытия нитей сократительных белков A_1 при сокращении ЛЖ с частотами 1 и 2 Гц в центре стенки желудочка в его экваториальной (самой широкой в диастолу) части показаны на рис. 6. Видно, что увеличение частоты стимуляции приводило к двукратному увеличению пиковой концентрации Ca²⁺ в клетках миокарда и существенному увеличению доли активированных комплексов регуляторных белков с ионами Ca²⁺. Именно таким увеличением уровня систолической активации клеток сердечной мышцы в значительной степени объясняются результаты моделирования работы сердца при повышенной частоте сокращения, показанные на рис. 5.

Мы также провели расчет работы сердечно-сосудистой системы в условиях, моделирующих один из вариантов атриовентрикулярной блокады – заболевания, при котором нарушена передача электрического сигнала от предсердий к желудочкам. Сигнал может приходить в желудочки с задержкой, совсем не передаваться к желудочкам или передаваться лишь периодически. Моделируя блокаду последнего типа, полагали, что для каждого четвертого сокращения с постоянной частотой 1 Гц I_{stim} = 0, в то время как предсердия сокращались в нормальном ритме. Результаты расчета, включая данные о гемодинамике, динамике изменения концентрации Ca²⁺ и уровня активации тонких нитей в стенке ЛЖ в районе экватора, представленного как относительная концентрация комплексов регуляторных белков с ионами Ca²⁺, показаны на рис. 7, где «пропущено» второе из четырех сокращений ЛЖ.



Рис. 4. Форма ЛЖ и распределение длины саркомеров, полученная в результате моделирования сокращения ЛЖ с частотой 1 Гц в норме (а, в) и при наличии инфаркта в области верхушки (б, г) в начале систолы желудочков (а, б) и в ее конце (в, г). Показаны значения длин саркомеров *L*₈ в мкм.

Расчеты показали значительный рост ударного объема до 101 мл сразу после паузы при его значении 67 мл в сокращении до паузы (рис. 7а). Такой ответ в расчете обусловлен тем, что используемая клеточная модель воспроизводит ответ внутриклеточной концентрации свободного кальция Ca²⁺ и силы на паузу в периодической стимуляции (рис. 7б), включая зависимость этого ответа от величины паузы [5]. Несмотря на такую компенсацию ударного объема за счет кратковременного повышения амплитуды первого сокращения после паузы, минутный ударный объем в рассмотренном случае атриовентрикулярной блокады немного уменьшался. Кроме того, снижалась сократимость ЛЖ в последующих, не пропущенных из-за блокады сокращениях: при конечнодиастолических объемах 126-128 мл пиковое давление в аорте падало до 109-115 мм рт. ст., а ударный объем снижался до 63-67 мл (рис. 7а).

БИОФИЗИКА том 67 № 4 2022

ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе мы использовали нашу новую электромеханическую модель сердечной мышцы [5] для многомасштабного моделирования работы ЛЖ сердца в системе кровообращения и применили ее для численных расчетов эффектов физической нагрузки, инфаркта в области верхушки ЛЖ и частичной блокалы проведения электрических импульсов от предсердий к желудочкам на произволительность сердца. Включение в модель явного описания распространения волны электрического возбуждения по стенке ЛЖ и системы электромеханического сопряжения, в основе которой лежит изменение концентрации Са²⁺ в различных компартментах клеток миокарда, позволило получить более реалистичное описание работы ЛЖ по сравнению с ранней версией модели [9, 10], в которой сокращение ЛЖ запускали, задавая внутриклеточную концентрацию Ca²⁺ как однородную по всему объему стенки ЛЖ задан-



Рис. 5. Временной ход основных переменных левого сердца, полученный в результате моделирования сокращения сердца с частотой 2 Гц. Показаны значения давления (P_{LV}) и объема (V_{LV}) левого желудочка, а также давление в левом предсердии (P_{LA}) и аорте (P_A). Давления приведены в мм рт. ст., объемы — в мл. Расшифровка типов линий для каждой из переменных приведена на рисунке.

ную функцию времени. Поскольку запуск ПД в модели начинали вблизи верхушки сердца, сокращение полости ЛЖ также начиналось от верхушки, а затем распространялось к экватору и основанию, как происходит при нормальной работе сердца.

Чтобы промоделировать влияние инфаркта в области верхушки сердца на геометрию ЛЖ и параметры гемодинамики, в области инфаркта повышали порог возбуждения и снижали ионные токи и проводимость миокарда. Появление маловозбудимой области привело к существенному изменению геометрии ЛЖ во время систолы (рис. 4) и заметному падению артериального давления, фракции выброса и ударного объема ЛЖ (рис. 3). Изменения кинематики сокращения (в частности, дискинезия в области верхушки), полученные при моделировании апикального инфаркта, были близки к тем, которые наблюдаются в клинике [11].

Для моделирования влияния физической нагрузки на работу сердца и сосудистой системы частоту сердечных сокращений увеличивали до 120 мин⁻¹ и одновременно снижали периферическое вдвое сопротивление сосудов большого круга кровообращения, чтобы промоделировать рас-



Рис. 6. Временной ход концентраций ионов Ca^{2+} внутри клетки комплексов Ca^{2+} с регуляторными белками в зоне перекрытия нитей сократительных белков A_1 , полученные в центре стенки желудочка в его экваториальной части. Результаты приведены для моделирования сокращения с частотами 1 и 2 Гц. По оси ординат отложены значения в безразмерных единицах для A_1 и мкМ для Ca^{2+} . Расшифровка типов линий для каждой из переменных приведена на рисунке.



Рис. 7. Результаты моделирования атриовентрикулярной блокады: (а) – временной ход основных гемодинамических переменных левого сердца, полученный в результате моделирования сокращения сердца с частотой 1 Гц в условиях атриовентрикулярной блокады. Показаны значения давления (P_{LV}) и объема (V_{LV}) левого желудочка, а также давление в левом предсердии (P_{LA}) и аорте (P_A); (б) – временной ход внутриклеточной концентрации ионов Ca²⁺ и относительной доли активированных комплексов регуляторных белков в зоне перекрытия тонких и толстых нитей в саркомерах A_1 в середине стенки ЛЖ в области экватора. Давления приведены в мм рт. ст., объемы – в мл, концентрация Ca²⁺ – в мкМ. Левый желудочек «пропускает» сокращение в интервале от 1.2 до 2.2 с. Расшифровка типов линий для каждой из переменных приведена на рисунке.

ширение сосудов мышц при рабочей гиперемии (рис. 5). Несмотря на снижение сопротивления, увеличение частоты сердечных сокращений при модельных расчетах привело к возрастанию артериального давления до 154/74 мм рт. ст. и более чем двукратному росту минутного кровотока. Такой выраженный рост производительности сердца обусловлен двумя обстоятельствами. Во-перувеличением вых. С частоты сердечных сокращений длительность систолы уменьшается не так значительно, как длительность диастолы. Поэтому доля длительности сердечного цикла, приходящаяся на систолу, возрастает, что приводит к увеличению сердечного выброса. Во-вторых, увеличение частоты приводит к увеличению

БИОФИЗИКА том 67 № 4 2022

концентрации Ca^{2+} в цитоплазме миокардиальных клеток (рис. 6), что приводит к росту изометрического напряжения в экспериментах с образцами миокарда человека, без признаков сердечной недостаточности [12, 13]. Моделирование таких экспериментов с помощью нашей электромеханической модели показало, что этот эффект связан с накоплением Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме [5]. Таким образом, наши расчеты показали, что увеличение уровня активации сократительных белков миокарда ЛЖ с ростом частоты сердечных сокращений является существенным фактором, способствующим поддержанию повышенного уровня кровоснабжения организма при физической нагрузке (рис. 5 и 6). Результаты расчетов центральной гемодинамики (рис. 5) согласуются с данными наблюдений [14].

Наконец, результаты моделирования работы сердца в условиях частичной атриовентрикулярной блокады, показывают, как особенности реакции системы электромеханического сопряжения в миокарде на изменения межстимульных интервалов помогают поддержать необходимый уровень кровоснабжения при этом виде нарушения сердечного ритма (рис. 7). Эти результаты качественно согласуются с данными наблюдений [15].

Следует заметить, что на данном этапе мы разделяли задачи электрической активации ЛЖ и его механического сокращения, решая их поочередно, хотя модель [5] позволяет учитывать влияние деформаций миокарда на скорость проводимости электрического возбуждения по стенке ЛЖ. Полная электромеханическая задача сокращения ЛЖ при нормальных условиях была решена в рамках предложенного исследования, но полученные результаты лишь незначительно отличались от приведенных результатов моделирования с разделением задач. Это может быть связано с применением осесимметричной постановки, в рамках которой невозможно корректно описать некоторые локальные изменения проводимости и деформации. В связи с тем, что для сходимости решения полной электромеханической задачи требуется меньший шаг сетки по пространству, было решено остановиться на двухэтапной постановке. В дальнейшем планируется ставить и решать полные электромеханические залачи активации и сокращения ЛЖ и других камер сердца в 3D-постановке, в том числе исследуя локальные эффекты деформаций на электрическую активацию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные результаты показывают, что модель сердечно-сосудистой системы, в которой левый желудочек представлен телом вращения, изготовленным из материала, описываемого нашей новой электромеханической моделью [5], воспроизводит некоторые реакции сердца на увеличение частоты сокращений, частичную атриовентрикулярную блокаду и нарушения работы левого желудочка при апикальном инфаркте. Результаты расчетов также показывают, что особенности реакции уровня активации и активного механического напряжения кардиомиоцитов на изменение межстимульных интервалов, наблюдаемые и исследованные на клеточном уровне, играют важную роль в поддержании необходимого уровня кровоснабжения организма при физической нагрузке и некоторых патологиях, т.е. помогают оптимизировать макроскопическую работу сердца как насоса.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при поддержке РНФ, грант № 20-74-00046.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. S. A. Niederer, J. Lumens, and N. A. Trayanova, Nat. Rev. Cardiol., 16, 100 (2019).
- M. Peirlinck, F. S. Costabal, J. Yao, et al., Biomech. Model. Mechanobiol., 20, 803 (2021).
- 3. N. A. Trayanova, Circ. Res., 108 (1), 113 (2011).
- 4. N. A. Trayanova and K. C. Chang, J. Physiol., **594** (9), 2483 (2016).
- 5. F. Syomin, A. Osepyan, and A. Tsaturyan, PLoS ONE, **16** (7), e0255027 (2021).
- R. R. Aliev and A. V. Panfilov, Chaos, Solitons & Fractals, 7 (3), 293 (1996).
- 7. K. H ten Tusscher and A. V. Panfilov, Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol., **291** (3), H1088 (2006).
- F.A. Syomin and A. K. Tsaturyan, J. Theor. Biol., 420, 105 (2017).
- 9. F. A. Syomin and A. K. Tsaturyan, Russ. J. Numer. Anal. Math. Model., **32**, 327 (2017).
- F. A. Syomin, M. V. Zberia, and A. K. Tsaturyan, Int. J. Numer. Method. Biomed. Eng., 35, e3216 (2019).
- G. Joseph, T. Zaremba, M. B. Johansen, et al., Echo. Res. Pract., 6 (4), 81 (2019).
- L. A. Mulieri, G. Hasenfuss, B. Leavitt, et al., Circulation, 85 (5), 1743 (1992).
- N. R. Alpert, B. J. Leavitt, F. P. Ittleman, et al., Basic Res. Cardiol., 93 (Suppl. 1), 23 (1998).
- K. Wielemborek-Musial, K. Szmigielska, J. Leszczynska, et al., Biomed. Res. Int., Article ID 5607507 (2016).
- 15. T. Kerola, A. Eranti, A. L. Aro, et al., JAMA Netw. Open, **2** (5), e194176 (2019).

Numerical Modeling of Heart Left Ventricle Work in the Circulatory System: the Effects of Changes in the Frequency of Contractions and Apical Myocardial Infarction

F.A. Syomin*, A.R. Khabibullina*, and A.K. Tsaturyan*

*Institute of Mechanics, Lomonosov Moscow State University, Michurinsky prosp. 1, Moscow, 119192 Russia

We present a multiscale mathematical model of the pumping function of the left ventricle (LV) of the heart in the circulatory system. The properties of the LV myocardium were described with a new electromechanical model that combines models of the generation and propagation of action potential, electromechanical coupling, and mechanics, including passive and active mechanical stress and finite strain. The left ventricle was considered being a thick-walled axisymmetric body with a realistic distribution of the muscle fibers in its wall. Blood flow in other heart chambers and blood vessels was represented by a lumped parameter model. We carried out numerical modeling of the effect of the heart rate, partial atrioventricular block, and apical LV infarction on the hemodynamics and geometry of the LV. The calculations showed that the model describes the observed responses of the LV pumping characteristics to these effects. The results allow one to understand how the cell-level peculiarities of the electromechanical coupling in cardiac muscle help the heart to maintain its pumping function in pathologies and to adjust it to the increasing needs during physical activity.

Keywords: myocardium, electromechanics of the heart, left ventricle of the heart, cardiovascular system, mathematical modeling, modeling of the heart, heart rate, myocardial infarction, atrioventricular block