

Влияние архитектоники левого желудочка на скорость распространения возбуждения по мышечным волокнам

Т. В. Незлобинский¹⁾, С. Ф. Правдин⁺*, Л. Б. Кацнельсон^{+×}, О. Э. Соловьева^{+××}

⁺Уральский федеральный университет им. Ельцина, 620002 Екатеринбург, Россия

*Институт математики и механики УрО РАН, 620990 Екатеринбург, Россия

×Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, 620049 Екатеринбург, Россия

Поступила в редакцию 3 июня 2016 г.

Известно, что в миокарде левого желудочка сердца человека имеются преимущественные пути распространения электрического сигнала возбуждения, сопряженные с ходом мышечных волокон в ткани. При этом скорость распространения возбуждения вдоль волокна в несколько раз превосходит скорость передачи сигнала поперек направления волокна. Для оценки влияния архитектоники и анизотропии миокарда левого желудочка на процесс его электрической активации мы исследовали соотношение скорости распространения волны электрического возбуждения по одномерному изолированному миокардиальному волокну, состоящему из последовательно сопряженных кардиомиоцитов, и по идентичному волокну, но расположенному в стенке трехмерной анатомической модели левого желудочка. Показано, что в трехмерной миокардиальной ткани скорость фронта волны вдоль волокна значительно выше, чем в одномерном. Ускорение сигнала связано с вращением направлений волокон в стенке и с расположением фронта волны возбуждения по отношению к направлению этого волокна. В основе наблюдаемого явления лежит приближение возбудимой среды с вращательной анизотропией по своим свойствам к псевдоизотропной среде.

DOI: 10.7868/S0370274X16140101

В современной физиологии сердца до сих пор актуален вопрос о влиянии анизотропии миокардиальной среды на скорость распространения волны возбуждения. Измерение скорости распространения возбуждения в стенках камер интактного сердца является сложной задачей, для решения которой применение математических моделей является доступной и эффективной альтернативой.

Для исследования электрических явлений в миокарде используются электрофизиологические модели, которые можно условно разделить на качественные (феноменологические) модели, описывающие изменения суммарного потенциала клетки без подробного описания ионных токов, и ионные модели, описывающие внутриклеточные процессы активации ионных токов и изменения мембранного потенциала. На основе клеточных моделей описывается проведение электрического сигнала в активной миокардиальной среде, в частности, в виде электродиффузии в возбудимой ткани. Для реалистичного моделирования электрической активности в сердце необходимо также правильно описывать геометрию сердца

или отдельных его камер, а также сложную систему мышечных волокон сердца. Такие модели, позволяющие воспроизводить сложную архитектуру миокарда, относятся к анатомическим моделям. Объединение электрофизиологических и анатомических моделей позволяет ощутимо приблизить вычислительный эксперимент к реальному эксперименту и на основании результатов моделирования делать предсказания физиологического характера.

Известно, что скорость распространения возбуждения вдоль миокардиальных волокон в несколько раз превосходит скорость передачи сигнала в поперечных направлениях. Поэтому возникает вопрос, насколько хиральность и анизотропия миокардиальной ткани влияют на скорость возбуждения волокна в ткани по сравнению с изолированным волокном. Оценка временных характеристик возбуждения волокна в ткани и определение задержек активации его дистантных сегментов представляются нам важными в связи с тем, что механическая активность (генерация напряжения и деформации) кардиомиоцитов в миокарде левого желудочка, как известно, реализуется преимущественно вдоль мышечных волокон. Механическое взаимодействие кардиомиоци-

¹⁾e-mail: nezlobinsky@yandex.ru

тов в волокне определяется величинами задержек их электрической активации. Активные участки волокна начинают сокращаться, растягивая более поздно активируемые участки, тем самым порождая механическую неоднородность ткани, влияющую на региональную и на глобальную сократительную функцию [1].

В данной работе мы исследовали влияние сложного характера пространственной организации мышечных волокон на скорость возбуждения волокна в зависимости от их пространственного расположения в толще стенки левого желудочка. Влияние среды на скорость возбуждения волокна в ткани исследовали в зависимости от его пространственного расположения по отношению к источнику начальной стимуляции желудочка. В качестве объекта сравнения использовали одномерные изолированные миокардиальные волокна такой же длины, состоящие из последовательно соединенных кардиомиоцитов с идентичными клеточными свойствами.

В проведенных вычислительных экспериментах использовалась разработанная нами ранее аналитическая модель левого желудочка сердца (осесимметричный вариант неосесимметричной модели) [2]. Модель описывает миокард левого желудочка как семейство вложенных спиральных поверхностей (рис. 1), заполненных лежащими на них кривы-

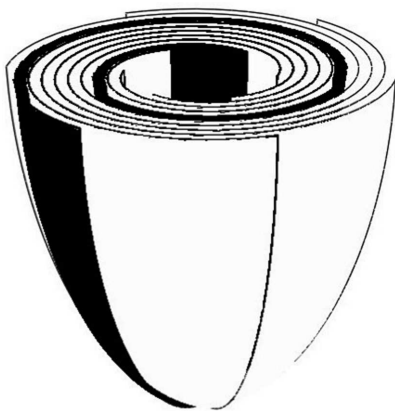


Рис. 1. Левый желудочек как семейство вложенных спиральных поверхностей [3]

ми – волокнами, проходящими сквозь толщу стенки от субэндокардиального до субэпикардиального слоя (рис. 2, 3). На основе данной анатомической модели нами разработан программный комплекс, позволяющий использовать различные электрофизиологические модели кардиомиоцитов для расчета электрической активности левого желудочка.

В данной работе мы использовали феноменологическую модель Алиева–Панфилова, описывае-

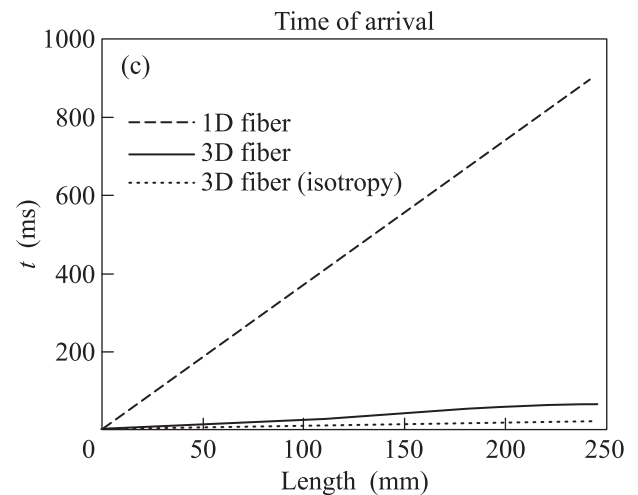
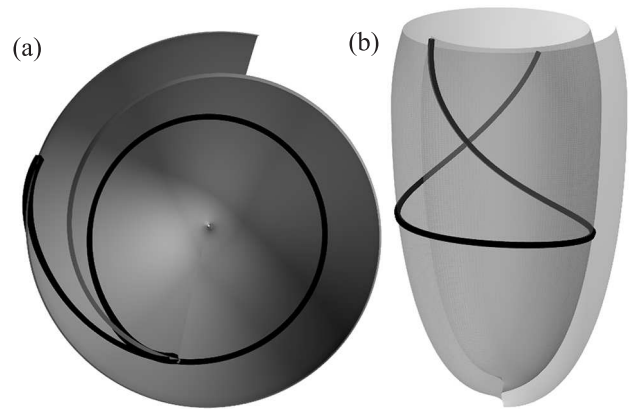


Рис. 2. Спиральная поверхность (полупрозрачная) с волокном, вид сверху (а) и вид сбоку (б). (с) – График скорости распространения волны возбуждения по изолированному волокну и волокну в стенке левого желудочка (случаи анизотропии и изотропии трехмерной среды). По горизонтальной оси отложено расстояние по волокну от первого узла, по вертикальной оси – время прихода волны возбуждения. Начальная стимуляция всего эндокарда

мую системой дифференциальных уравнений в частных производных с двумя фазовыми переменными [4], имитирующими мембранный потенциал и обобщенную проводимость мембраны в клетках ткани. Распространение волны возбуждения по миокарду описывается уравнением электродиффузии с учетом различия в электропроводности (коэффициенте электродиффузии) вдоль и поперек волокон, характеризующего анизотропию миокардиальной ткани. В поставленных в данной работе вычислительных экспериментах коэффициент диффузии вдоль волокна был взят в девять раз больше, чем поперек волокна, что соответствует физиологическим данным [5].

Постановка вычислительного эксперимента включала следующие этапы:

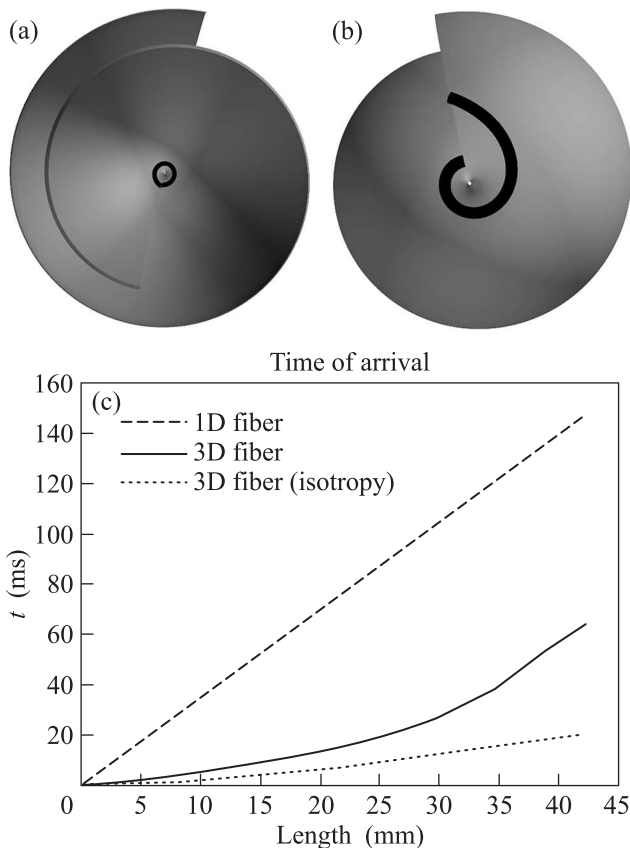


Рис. 3. Спиральная поверхность с коротким волокном у верхушки, вид сверху (а) и вид снизу (б). (с) – График скорости распространения волны возбуждения по изолированному волокну и волокну в стенке левого желудочка (случаи анизотропии и изотропии трехмерной среды). Картина идентична для обоих случаев начальной стимуляции (весь эндокард и верхушка эндокарда)

1. Выбор зоны начальной стимуляции (область левого желудочка, где задается источник волны возбуждения).

2. Проведение расчета распространения волны возбуждения на модели левого желудочка сердца.

3. Выбор волокна на некоторой спиральной поверхности модели левого желудочка и нахождение времени прихода волны возбуждения в каждый из расчетных узлов волокна. Для сравнения были взяты волокна из различных регионов стенки, имеющие различную протяженность и ориентацию внутри желудочка.

4. Решение одномерной задачи для волокон такой же длины, как и выбранные волокна из стенки левого желудочка, с теми же параметрами модели Алиева–Панфилова.

На рис. 2, 3 показана одна из спиральных поверхностей, образующих толщу стенки, и некоторые мышечные волокна, лежащие на ней. Представлены два

волокна: длинное волокно (здесь – 246 мм), проходящее вдоль большей части спиральной поверхности (рис. 2), и короткое волокно (42 мм), расположенное в области верхушки левого желудочка (рис. 3). Начальная стимуляция всего субэндокардиального слоя стенки²⁾ близко отражает реальность, поскольку возбуждение эндокарда в основном происходит благодаря приходу стимулов от проводящей системы, где распространение сигнала идет в несколько раз быстрее, чем по рабочему миокарду³⁾. На рис. 2 и 3 показано время прохождения волны возбуждения вдоль волокна, расположенного в стенке левого желудочка, в зависимости от расстояния от начального источника возбуждения (сплошные линии). Это время сравнивается со временем активации участков одномерного изолированного волокна, расположенных на том же расстоянии от источника возбуждения (пунктирные линии). Кроме того, приведен график времени прихода волны возбуждения для изотропного случая, когда коэффициенты диффузии (а соответственно, и скорости) вдоль и поперек волокон равны (линии из точек). На рис. 2с видно, что для волокна, расположенного в ткани желудочка, время активации оказывается значительно меньше (сплошная линия), соответственно скорость распространения возбуждения в несколько раз выше, чем для изолированного волокна (пунктирная прямая), и приближается к скорости, полученной для случая изотропии среды (линия из точек). Наблюдаемое явление можно объяснить влиянием соседних волокон (тканевое окружение волокна), через которые фронт волны деполяризации в точки волокна приходит быстрее, чем вдоль самого волокна. Подобная картина наблюдается для большей части волокон на спиральной поверхности, за исключением тех, которые находятся в области верхушки. Здесь время активации волокна в ткани в меньшей степени отличается от скорости активации в изолированном волокне (рис. 3). В табл. 1 и 2 приведены угловые коэффициенты наклона линий, представленных на графиках для случая длинного и короткого волокон, соответственно. Они также демонстрируют, что скорость проведения возбуждения по волокну (особенно длинному) в ткани существенно выше, чем в изолированном волокне, и ближе к скорости проведения в изотропной среде.

В следующем примере рассмотрена другая последовательность возбуждения левого желудочка с на-

²⁾ Внутренний мышечный слой стенки левого желудочка со стороны его полости.

³⁾ Рабочий миокард – совокупность кардиомиоцитов в стенке желудочка.

Таблица 1. Угловые коэффициенты наклона графиков скорости распространения волны возбуждения по длинному волокну (246 мм) в стенке (3D) и идентичному изолированному волокну (1D), взятые на расстоянии 100 мм от точки стимуляции

Нач. стимуляция	1D	3D	3D (изотр.)
Весь эндокард	3.47	0.23	0.05
Верхушка эндокарда	3.47	1.7	1.21

Таблица 2. Угловые коэффициенты наклона графиков скорости распространения волны возбуждения по короткому волокну (42 мм) в стенке (3D) и идентичному изолированному волокну (1D), взятые на расстоянии 25 мм от точки стимуляции

Нач. стимуляция	1D	3D	3D (изотр.)
Весь эндокард	3.47	0.76	0.37
Верхушка эндокарда	3.47	0.76	0.37

чальной активацией в области верхушки (1/3 нижняя часть эндокардиального слоя по высоте), которая обеспечивает распространение возбуждения и в продольном направлении от верхушки к основанию желудочка, и от эндо- к эпикардиальному слою. Рассмотрены те же два волокна, что и выше. Здесь картина распространения волны возбуждения по длинному волокну в желудочке отличается от предыдущего случая. Для этого волокна (рис. 4) существенного опережения распространения возбуждения вдоль волокна в стенке желудочка по сравнению с изолированным волокном не наблюдается (см. также табл. 1). Для короткого волокна имеет место картина (не показана), аналогичная представленной на рис. 3 (см. табл. 2).

Описанные выше наблюдения обусловлены влиянием углов вращения волокон⁴⁾ $\Delta\alpha_1$ [6] в стенке левого желудочка, меняющихся от верхушки к основанию (рис. 5). Ранее в работе [7] было показано, что скорость распространения волны возбуждения зависит от углов вращения волокон: чем меньше угол вращения, тем ниже скорость распространения волны. Для волокон, находящихся вблизи верхушки (рис. 3, табл. 2), сближение линий времени активации волокна в стенке и изолированного волокна обусловлено малыми углами вращения волокон у верхушки. На модели левого желудочка, которая используется в настоящей работе, также было показано, что средняя скорость распространения волны возбуждения в

⁴⁾ Угол вращения волокна – угол, на который повернуто волокно на эпикардиальном слое относительно волокна на эндокардиальном слое.

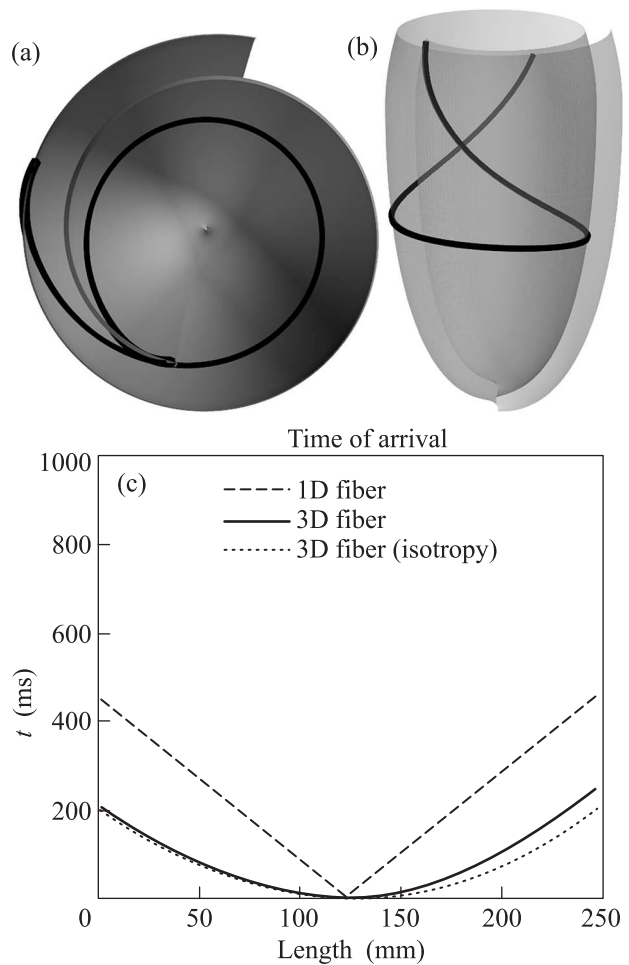


Рис. 4. Спиральная поверхность (полупрозрачная) с длинным волокну, вид сверху (а) и вид сбоку (б). (с) – График скорости распространения волны возбуждения по изолированному волокну и волокну в стенке левого желудочка (случаи анизотропии и изотропии трехмерной среды). Начальная стимуляция эндокарда на верхушке

миокарде уменьшается вместе с уменьшением угла вращения волокон [6].

Ближе к средней части и основанию левого желудочка, где углы вращения больше, чем у верхушки, при стимуляции всего эндокарда (рис. 2) наблюдается изотропизация среды относительно распространения электрического возбуждения. Можно наглядно объяснить этот эффект, обозначив угол θ между касательной к волокну и плоскостью фронта волны деполяризации в точках волокна (рис. 6).

Чем меньшую величину имеет этот угол, тем больший вклад будут вносить соседние волокна в картину распространения волны, существенно увеличивая скорость распространения волны возбуждения по выбранному волокну (рис. 2). И наоборот, чем

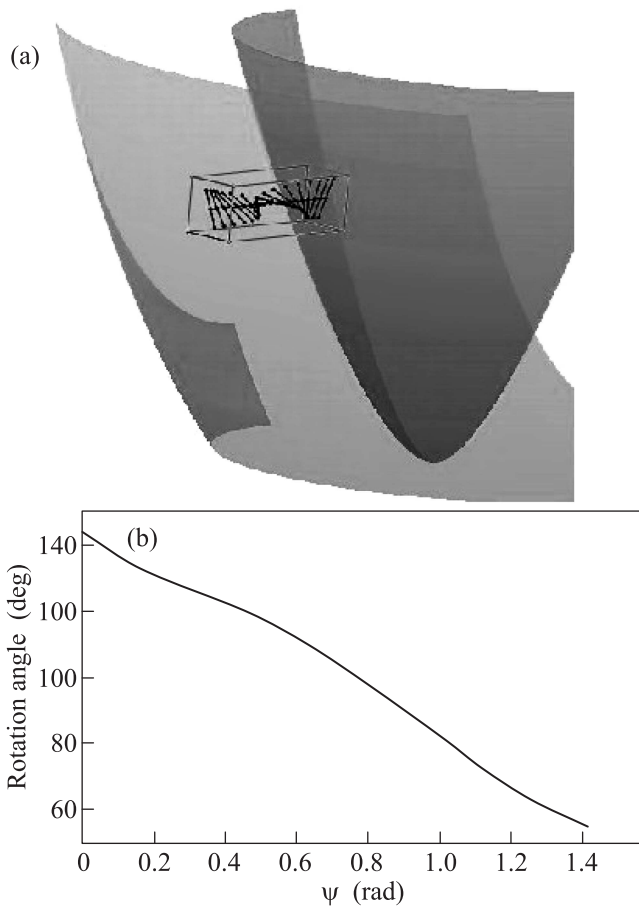


Рис. 5. Вращение волокон в стенке левого желудочка [3] (а) и график изменения углов вращения волокон от основания к верхушке (б). $\psi \in [0, \pi/2]$ – аналог географической широты, $\psi = 0$ – самая верхняя плоская часть модельного левого желудочка (зона клапанов и фиброзного кольца), $\psi = \pi/2$ – верхушка левого желудочка

больше угол θ , тем меньше будет заметно влияние соседних волокон (рис. 4).

Для исследования влияния архитектоники волокон в стенке желудочка на ход возбуждения мы также провели расчеты на умозрительной модели левого желудочка с трансмуральным направлением волокон и углами вращения $\Delta\alpha_1 = 0$ (рис. 7). В отличие от реалистичной модели, рассмотренной выше, в этой искусственной анатомической модели распространение волны возбуждения в случае начальной стимуляции эндокардиального слоя сонаправленно с вектором направления волокон ($\theta = 90^\circ$), т.е. волокна расположены почти ортогонально фронту волны в каждой точке. Распространение возбуждения идет в основном только вдоль волокна, и на графике скорости распространения волны возбуждения линия изо-

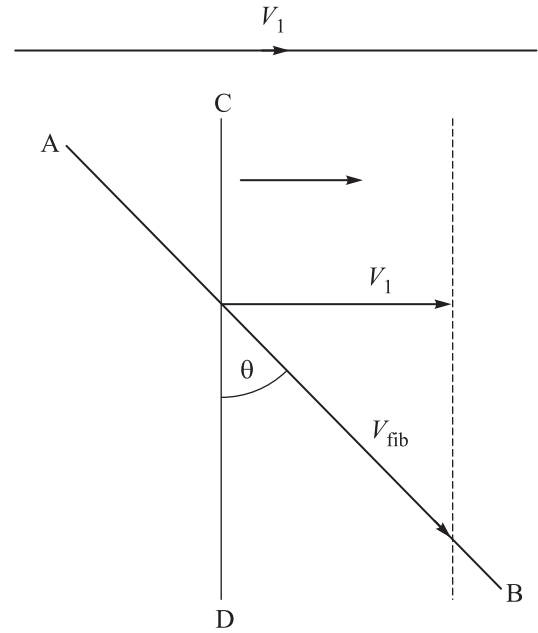


Рис. 6. Схема расположения волокна относительно фронта волны возбуждения. AB – волокно, CD – фронт волны, V_1 – скорость фронта в изолированном волокне, V_{fib} – скорость фронта вдоль волокна в стенке левого желудочка

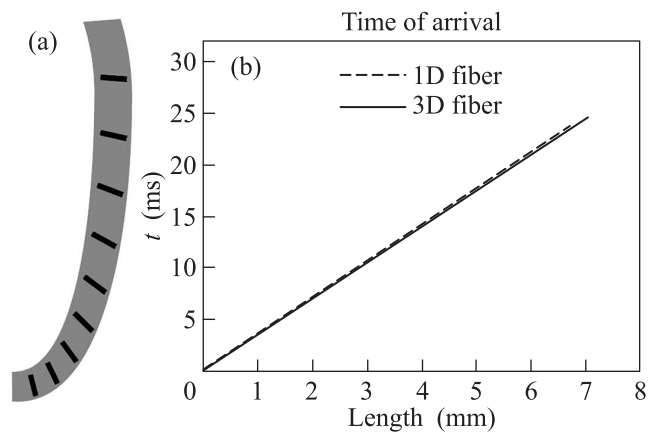


Рис. 7. Меридиональное сечение стенки левого желудочка с условным трансмуральным расположением волокон (а) и распространение волны возбуждения по изолированному волокну и волокну в стенке левого желудочка при трансмуральном расположении волокон (б)

лированного волокна совпадает с линией волокна в стенке желудочка (рис. 7).

Итак, в анатомической модели левого желудочка в случае начальной стимуляции всего эндокарда желудочка наблюдается достаточно неожиданная картина возбуждения. Действительно, мгновенная скорость распространения возбуждения в каждой точке

стенки желудочка имеет три пространственные составляющие. Самая большая из этих составляющих, согласно матрице диффузии, должна быть направлена вдоль волокна, проходящего через данную точку. Казалось бы, именно эта составляющая и должна определять время прихода возбуждения в последующие точки данного волокна. Однако, как показывают расчеты на модели, возбуждение приходит туда раньше – в некоторых случаях на порядок быстрее. Объясняется этот эффект следующим образом. Как показано в нашей предшествующей работе [6], в направлении, ортогональном вращению волокон, анизотропная среда демонстрирует псевдоизотропные свойства. В рамках полученных результатов это утверждение можно сформулировать следующим образом: скорость V_{fib} прихода волны в точки трехмерного волокна, лежащего в желудочке под углом θ к фронту волны, связана с мгновенной скоростью V_1 волны вдоль волокна следующим соотношением:

$$V_{\text{fib}} = \frac{V_1}{\sin \theta}. \quad (1)$$

Для изолированного волокна V_1 и V_{fib} совпадают. Когда этот угол θ мал, V_{fib} может значительно превосходить V_1 . Эффект распространения волны возбуждения со скоростью, значительно превышающей скорость вдоль самого быстрого диффузионного направления в миокарде, перекликается с явлением фазовых волн [8, 9]. С другой стороны, для волокон вблизи верхушки левого желудочка V_{fib} приближается к V_1 , что объясняется малыми углами вращения волокон $\Delta\alpha_1$ у верхушки.

В данной работе мы показали, что скорость возбуждения мышечных волокон в стенке левого желу-

дочка оказывается существенно большей, чем в изолированном волокне, но значимо зависит от расположения волокна в стенке. Эти результаты позволяют предположить, что задержки активации сегментов в волокнах из разных регионов стенки желудочка могут значительно различаться и в разной степени влиять на механическую активность кардиомиоцитов в этих волокнах, модулируя региональную механическую неоднородность миокарда.

Авторы выражают благодарность Н.А. Викуловой и А.Д. Хохловой за обсуждение постановки задач и полученных результатов. Работа поддержана Российским научным фондом (проект # 14-35-00005).

1. N. A. Vikulova, L. B. Katsnelson, A. G. Kursanov, O. Solovyova, and V. S. Markhasin, *J. of Mathematical Biology* **1**, 1 (2016).
2. С. Ф. Правдин, *Российский журнал биомеханики* **4**, 84 (2013).
3. S. F. Pravdin, V. I. Berdyshev, A. V. Panfilov, L. B. Katsnelson, O. Solovyova, and V. S. Markhasin, *BioMedical Engineering OnLine* **54**, 1 (2013).
4. R. R. Aliev and A. V. Panfilov, *Chaos, Solitons and Fractals* **7**, 293 (1996).
5. A. Kanai and G. Salama, *Circ. Res.* **77**, 784 (1995).
6. S. F. Pravdin, H. Dierckx, L. B. Katsnelson, O. Solovyova, V. S. Markhasin, and A. V. Panfilov, *PLOS ONE* **9**, (2014).
7. R. J. Young and A. V. Panfilov, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **107**, 15063 (2010).
8. Л. де Бройль, *Избранные научные труды*, М., Логос (2010), т. 1, раздел III, гл. 1.
9. Ю. Е. Елькин. *Автоволновые процессы. Математическая биология и биоинформатика* **1**, 27 (2006).