



DOI: 10.15593/RZhBiomeh/2018.3.08

УДК 531/534: [57+61]

## ВЛИЯНИЕ ДЕФОРМАЦИИ НА РАСПРОСТРАНЕНИЕ ВОЛН ВОЗБУЖДЕНИЯ В СЕРДЕЧНОЙ ТКАНИ

И.Н. Вассерман, И.Н. Шардаков, А.П. Шестаков

Институт механики сплошных сред Уральского отделения Российской академии наук, Россия, 614013, Пермь, ул. Академика Королева, 1, e-mail: igorw@icmm.ru, shardakov@icmm.ru, shapv@icmm.ru

**Аннотация.** Построена модель изменения внутриклеточной проводимости миокарда при его деформации на основе анализа микроструктурной модели *P.E. Hand, B.E. Griffith, C.S. Peski (Bull. Math. Boil (2009))*. Сердечная ткань рассматривалась как периодическая решетка, где клетки являются прямоугольными призмами, заполненными изотропным электролитом, а проводимость щелевых соединений учитывалась через граничные условия на сторонах этих призм и считалась постоянной. С помощью метода гомогенизации в виде, предложенном в работе *G. Richardson and S.J. Chapman (SIAM Journal Appl. Math (2011))*, значения проводимости аналитически выражены через размеры клетки, параметры периодичности решетки, электрические свойства миоплазмы и щелевых соединений. На основе этих соотношений построены зависимости проводимости ткани от ее деформации (в текущей конфигурации). Было проведено сравнение с моделью, предложенной в книге *F.B. Sachse. Computational Cardiology (Springer (2004))*. Показано, что обе модели могут быть хорошо согласованы для удлинений в интервале от 0,8 до 1,2. Разработаны численный алгоритм, основанный на методе расщепления, и его программная реализация на базе конечно-элементной библиотеки *FEniCS*. Сравниваются проводимости, вычисленные при различных зависимостях от деформации. Рассмотрены профили волны возбуждения в прямоугольной двумерной области, рассчитанные при их использовании. Влияние деформации оказывается сильно «разбавлено» внеклеточной проводимостью. Рассмотрено также возникновение областей деполяризации и гиперполяризации (виртуальных электродов) при подведении к миокарду электрического тока в малой области. В этом случае влияние деформации оказывается более значительным.

**Ключевые слова:** миоплазма, щелевые соединения, внутриклеточная проводимость, микроструктурная модель.

### ВВЕДЕНИЕ

Нарушения сердечного ритма являются одними из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. Изучение причин возникновения этих опасных состояний может способствовать их своевременному предупреждению и лечению.

С макроскопической точки зрения сердечная мышца может рассматриваться как две проводящие среды – внеклеточное и внутриклеточное пространства, взаимодействующие через мембрану [18, 21]. Благодаря волокнисто-слоистой организации сердечная ткань обладает значительной анизотропией [12]. Значения проводимости в разных направлениях различаются на порядок [21].

---

© Вассерман И.Н., Шардаков И.Н., Шестаков А.П., 2018

Вассерман Игорь Николаевич, к.ф.-м.н., научный сотрудник Института механики сплошных сред, Пермь  
Шардаков Игорь Николаевич, д.ф.-м.н., заведующий лабораторией Института механики сплошных сред, Пермь

Шестаков Алексей Петрович, младший научный сотрудник Института механики сплошных сред, Пермь

Электрическая стимуляция запускает рост концентрации ионов кальция в сердечной клетке, что, в свою очередь, приводит к сокращению сердечной мышцы (электромеханическое сопряжение). Возникающие в процессе работы сердца большие деформации, в свою очередь, оказывают значительное воздействие на процесс электрического возбуждения (механоэлектрическая обратная связь). Это влияние заключается как в возникновении дополнительных трансмембранных токов (активируемые деформацией ионные каналы SAC) [23], так и в изменении проводимости миокарда.

Элементы микроструктуры миокарда будут реагировать на его деформацию по-разному. Миоплазма представляет собой изотропный электролит с удельной проводимостью, не зависящей от деформации, щелевые соединения можно рассматривать как точечные постоянные резисторы.

При исследовании проводимости сердечной ткани возможны два крайних подхода [18]: один (наиболее распространенный) рассматривает миокард как анизотропную жидкость, когда проводимость в любом из направлений не зависит от деформации [2, 5, 7, 8, 11, 13, 14], происходит только поворот тензора проводимости вместе с материальными осями. Второй подход рассматривает миокард как пространственную решетку резисторов, для которой сопротивление между любыми двумя точками не меняется при деформации. Каждому из этих подходов соответствует свой носитель: у первого – это миоплазма, у второго – щелевые соединения. В книге *F.V. Sachse* [18] предложена эмпирическая модель, где каждому из этих крайних случаев соответствуют крайние значения некоторого скалярного параметра.

С другой стороны, существует ряд работ, в которых с помощью метода гомогенизации макроскопические характеристики получаются из микроскопических моделей [6, 9, 10, 13, 16, 20]. Рассматривая эти модели при параметрах, соответствующих различным деформированным состояниям, можно получить зависимости макроскопических характеристик от деформации. В большинстве из этих работ [9, 10, 13, 16, 20] внутриклеточное пространство и щелевые соединения моделируются с помощью области с довольно сложной геометрией, и для микромеханического моделирования необходимо решение краевой задачи численными методами. Поскольку при моделировании органа в целом необходимо находить эти зависимости в каждой точке, возникает необходимость решения затратной многоуровневой краевой задачи. Поэтому более разумным является использование упрощенных моделей при решении задач микромеханики.

К числу таких моделей относится микроструктурная модель [6], для которой может быть получено аналитическое решение на микроуровне. В конце этой работы было предложено использовать полученные зависимости для моделирования проводимости деформированного миокарда, но дальше эта тема не была развита. Также в [6] показано, что внеклеточная проводимость слабо зависит от самих линейных размеров клетки, а зависит в основном от отношения размеров клетки к соответствующим параметрам периодичности структуры (доля внеклеточного пространства). Поэтому следует ожидать, что внеклеточная проводимость будет слабо зависеть от деформации и в настоящей работе внимание будет сосредоточено на внутриклеточной макропроводимости.

В данной работе построена модель изменения внутриклеточной проводимости миокарда при его деформации. Вывод макропроводимостей проводился на основе микроструктурной модели *P.E. Hand, B.E. Griffith, C.S. Peskin* [6] с использованием ряда обобщений, связанных с волокнисто-слоистой структурой ткани и характером деформации. С помощью метода гомогенизации значения проводимости вдоль и поперек волокна аналитически выражаются через размеры клетки, параметры

периодичности решетки, электрические свойства миоплазмы и щелевых соединений. На их основе строятся зависимости проводимости ткани от ее деформации. Вначале рассматривается более простая модель, где деформация представляет собой растяжение – сжатие в материальных осях. Затем строится модель для общего случая деформации. Наконец, эта модель обобщается с целью учета анизотропии миоплазмы, связанной с ее микроструктурой.

Разработаны численный алгоритм, основанный на методе расщепления [21], и его программная реализация на базе конечно-элементной библиотеки *FEniCS*.

Сравниваются проводимости, вычисленные при различных зависимостях от деформации. Исследованы профили волны возбуждения в прямоугольной двумерной области, рассчитанные при их использовании.

Рассмотрено также возникновение областей деполяризации и гиперполяризации (виртуальных электродов) при подведении к миокарду электрического тока в малой области. Изучены конфигурации виртуальных электродов, рассчитанные при различных зависимостях проводимости от деформации.

Целью данной работы является, скорее, получение общего вида соотношений для деформируемого миокарда, чем вычисление макропроводимостей на основе известных микрохарактеристик клетки.

## ОПИСАНИЕ МОДЕЛИ

### Бидоменная и монодоменная модели

С макроскопической точки зрения сердечная мышца может рассматриваться как две неоднородные анизотропные проводящие среды – внеклеточное пространство и внутриклеточное пространство, взаимодействующие через мембрану. Каждая из этих двух сред характеризуется своим тензором проводимости. Построенная на этих предположениях модель называется бидоменной. Она имеет вид [21]

$$\nabla \cdot (D_i \nabla V_m) + \nabla \cdot (D_e \nabla V_e) = \chi I_m + \chi I_{is} + \tilde{I}_{is}, \quad (1)$$

$$\nabla \cdot ((D_i + D_e) \nabla V_e) + \nabla \cdot (D_i \nabla V_m) = \tilde{I}_{is} + \tilde{I}_{es} \quad (2)$$

при граничных условиях

$$n \cdot (D_i \nabla V_e) = -n \cdot (D_i \nabla V_m), \quad (3)$$

$$n \cdot (D_e \nabla V_e) = 0. \quad (4)$$

Здесь  $V_i$  – внутриклеточный потенциал;  $V_e$  – внеклеточный потенциал;  $V_m$  – трансмембранный потенциал,  $V_m = V_i - V_e$ ;  $D_i$  – внутриклеточный тензор проводимости;  $D_e$  – внеклеточный тензор проводимости;  $I_m$  – трансмембранный ток;  $\chi$  – площадь клеточной мембраны на единицу объема;  $I_{is}$  – трансмембранный источник тока;  $\tilde{I}_{is}, \tilde{I}_{es}$  – внешние источники тока, подводимые к внутриклеточной и внеклеточной среде соответственно.

Трансмембранный ток может быть представлен как сумма емкостного тока, пропорционального скорости изменения трансмембранного потенциала, и тока, обусловленного движением ионов через мембрану  $I_{ion}$ :

$$I_m = C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion}(V_m, \mathbf{r}). \quad (5)$$

Здесь  $C_m$  – емкость клеточной мембраны,  $\mathbf{r}$  – вектор внутренних переменных, изменение которых описывается системой дифференциальных уравнений

$$\frac{\partial \mathbf{r}}{\partial t} - \mathbf{R}(V_m, r) = 0. \quad (6)$$

Если предположить, что тензоры проводимости внутриклеточного и внеклеточного пространства подобны,

$$D_e = \lambda D_i, \quad (7)$$

то модель сердечной мышцы может быть значительно упрощена. Такая модель, называется монодоменной и имеет вид

$$\nabla \cdot (D_m \nabla V_m) = \chi I_m + \chi I_{ts} + \tilde{I}_{is} \quad (8)$$

при граничных условиях

$$n \cdot (D_m \nabla V_m) = 0. \quad (9)$$

Здесь  $D_m$  – приведенный тензор проводимости монодоменной модели,  $D_m = (\lambda/(1+\lambda))D_i$ .

Для изотропной среды результаты, полученные с помощью бидоменной и монодоменной моделей, в точности совпадают (поскольку для нее условие подобия вне- и внутриклеточного пространств выполняется автоматически). Что касается анизотропных моделей сердечной ткани, то для них при надлежащем выборе параметров результаты, описывающие распространение волны возбуждения, различаются незначительно [1, 4, 6]. В данной работе проводимости монодоменной модели в материальных осях будут вычисляться согласно [3] как среднее гармоническое соответствующих внутриклеточных и внеклеточных проводимостей

$$\sigma_m = \frac{\sigma_i \sigma_e}{\sigma_i + \sigma_e}. \quad (10)$$

Однако бидоменная модель необходима в тех случаях, когда принимается во внимание сам процесс возбуждения сердечной ткани через внеклеточную среду и когда необходимо сравнение с реально измеренным внеклеточным потенциалом [17, 19, 22].

Одним из наиболее ярких примеров, в котором бидоменная модель проявляет себя, является образование виртуальных электродов [17, 19, 22]. Это явление заключается в том, что при подведении к миокарду электрического тока в малой области вокруг электрода могут возникать области деполяризации и гиперполяризации. Что характерно, виртуальные электроды образуются только в том случае, когда условие подобия (7) не выполняется. Для исследования процесса развития возбуждения в этом случае необходимо решение полной системы (1)–(6), однако для определения первоначальной конфигурации виртуальных электродов при малой силе возбуждающего тока достаточно решения линейризованной статической бидоменной задачи.

$$\nabla \cdot (D_i \nabla \bar{V}_m) + \nabla \cdot (D_i \nabla V_e) = \chi G_0 \bar{V}_m + \chi I_{ts} + \tilde{I}_{is}, \quad (11)$$

$$\nabla \cdot ((D_i + D_e) \nabla V_e) + \nabla \cdot (D_i \nabla \bar{V}_m) = \tilde{I}_{is} + \tilde{I}_{es}. \quad (12)$$

Здесь  $\bar{V}_m$  – отклонение трансмембранного потенциала от потенциала покоя,  $\bar{V}_m = V_m - V_{rest}$ ;  $G_0$  – проводимость мембраны,  $G_0 = (\partial I_{ion} / \partial V_m)_{V=V_{rest}}$ .

### Влияние деформации на проводимость

В данной работе построена модель изменения внутриклеточной проводимости миокарда при его деформации. Вывод макропроводимостей проводился на основе микроструктурной модели *P.E. Hand, B.E. Griffith, C.S. Peskin* (2009) [6], в которой сердечная ткань рассматривалась как периодическая решетка, где клетки являются прямоугольными призмами, заполненными изотропной проводящей средой, а проводимость щелевых соединений учитывалась через граничные условия на сторонах этих призм (рис. 1, а). Считается, что в направлении волокна клетки прилегают друг к другу, в поперечных направлениях существуют промежутки (см. рис. 1, б). С помощью метода гомогенизации и рассмотрения общего тока через периодическую структуру значения внутриклеточной проводимости вдоль и поперек волокна выражены через размеры клетки, параметры периодичности решетки, электрические свойства миоплазмы и щелевых соединений.

Также в этой работе показано, что внеклеточная проводимость слабо зависит от самих линейных размеров клетки, а зависит в основном от отношения размеров клетки к соответствующим параметрам периодичности структуры (доля внеклеточного пространства). Поэтому следует ожидать, что внеклеточная проводимость будет слабо зависеть от деформации.

Если деформация представляет собой растяжение – сжатие в материальных осях, то зависимость макропроводимостей от деформации может быть получена с помощью довольно простых обобщений вышеупомянутой модели, в которых учитывается слоистая структура миокарда:

- параметры периодичности решетки в двух поперечных направлениях разные;
- имеют место различные проводимости щелевых соединений в этих направлениях;
- в общем случае размеры клетки в этих направлениях разные. Хотя в недеформированном состоянии они могут быть одинаковыми, после деформации они окажутся различными.

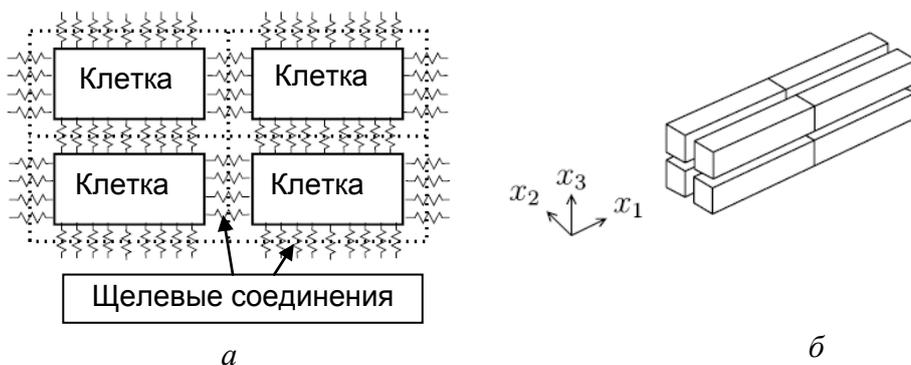


Рис. 1. Периодическая клеточная структура миокарда:  
а – общая схема; б – пространственное расположение

При выводе зависимости проводимостей от деформации в этом случае были приняты следующие предположения:

- цитоплазма представляет собой изотропный электролит с удельной проводимостью, не зависящей от деформации;
- проводимости щелевых соединений постоянны;
- деформация клетки равна деформации внеклеточного пространства и равна деформации среды.

В этом случае можно прийти к следующим соотношениям для макропроводимостей в соответствующих направлениях:

$$\sigma_1 = \sigma_c \frac{w_{c2} w_{c3}}{w_{p2} w_{p3}} \left( 1 - \frac{1}{1 + \kappa_1} \right); \quad \sigma_2 = \sigma_c \frac{w_{c3}}{w_{p3}} \left( 1 - \frac{1}{1 + h_{c2} \kappa_2} \right); \quad \sigma_3 = \sigma_c \frac{w_{c2}}{w_{p2}} \left( 1 - \frac{1}{1 + h_{c3} \kappa_3} \right). \quad (13)$$

Здесь  $h_{c2} = w_{c2}/l$ ,  $h_{c3} = w_{c3}/l$ ,  $\kappa_1 = (g_1 l)/(\sigma_c w_{c2} w_{c3})$ ,  $\kappa_2 = g_2/(\sigma_c w_{c3})$ ,  $\kappa_3 = g_3/(\sigma_c w_{c2})$ ,  $l$  – длина клетки,  $w_{c2}, w_{c3}$  – поперечные размеры клетки,  $w_{p2}, w_{p3}$  – параметры периодичности решетки,  $g_1, g_2, g_3$  – полные проводимости щелевых соединений на соответствующих сторонах призм, моделирующих клетки.

Исходными данными для этих соотношений являются электрические свойства миоплазмы и щелевых соединений, размеры клеток и периодичность структуры.

Подставив в эти соотношения изменение размеров клетки в процессе деформации:  $l = L\lambda_1$ ,  $w_{c2} = W_{c2}\lambda_2$ ,  $w_{c3} = W_{c3}\lambda_3$ , где  $L, W_{c2}, W_{c3}$  – первоначальные размеры, получим искомые зависимости:

$$\frac{1}{\sigma_1} = \left( \frac{1}{\tilde{\sigma}_{c1}} + \frac{1}{\tilde{\sigma}_{g1}^0} \cdot \frac{\lambda_2 \lambda_3}{\lambda_1} \right); \quad \frac{1}{\sigma_2} = \left( \frac{1}{\tilde{\sigma}_{c2}} + \frac{1}{\tilde{\sigma}_{g2}^0} \times \frac{\lambda_1 \lambda_3}{\lambda_2} \right); \quad \frac{1}{\sigma_3} = \left( \frac{1}{\tilde{\sigma}_{c3}} + \frac{1}{\tilde{\sigma}_{g3}^0} \times \frac{\lambda_1 \lambda_2}{\lambda_3} \right). \quad (14)$$

Здесь  $\sigma_{g1}^0 = (g_1 L)/(W_{c2} W_{c3})$ ,  $\sigma_{g2}^0 = (g_2 W_{c2})/(L W_{c3})$ ,  $\sigma_{g3}^0 = (g_3 W_{c3})/(L W_{c2})$  – приведенные проводимости щелевых соединений.

Эти уравнения могут быть выражены через макроскопически измеряемые параметры:

$$\sigma_1 = \sigma_1^0 \left( \left( \frac{\lambda_2 \lambda_3}{\lambda_1} - 1 \right) a_1 + 1 \right)^{-1}; \quad \sigma_2 = \sigma_2^0 \left( \left( \frac{\lambda_1 \lambda_3}{\lambda_2} - 1 \right) a_2 + 1 \right)^{-1}; \quad \sigma_3 = \sigma_3^0 \left( \left( \frac{\lambda_1 \lambda_2}{\lambda_3} - 1 \right) a_3 + 1 \right)^{-1}, \quad (15)$$

которые связаны с микропараметрами следующим образом:

$$a_i = \frac{\sigma_c}{\sigma_c + \sigma_{gi}^0}, \quad \frac{1}{\sigma_i^0} = \left( \frac{1}{\tilde{\sigma}_{ci}} + \frac{1}{\tilde{\sigma}_{gi}^0} \right). \quad (16)$$

Для более общего случая, когда главные оси деформации не совпадают с материальными осями, обусловленными волокнисто-слоистой структурой миокарда, в этих материальных осях присутствуют сдвиги. В результате периодическая структура, которая в недеформированном состоянии рассматривалась как прямоугольная, при деформировании становится косоугольной (рис. 2). Нормали в отсчетной и текущей конфигурациях связаны как  $\mathbf{n}_j da = \mathbf{J} \mathbf{F}^{-T} \cdot \mathbf{N}_j dA$  (формула Нансона), соответствующие удельные проводимости щелевых соединений, приведенные к поверхности – как  $\gamma_j da = \Gamma_j dA$ . Здесь  $\mathbf{F}$  – тензор градиента деформации.

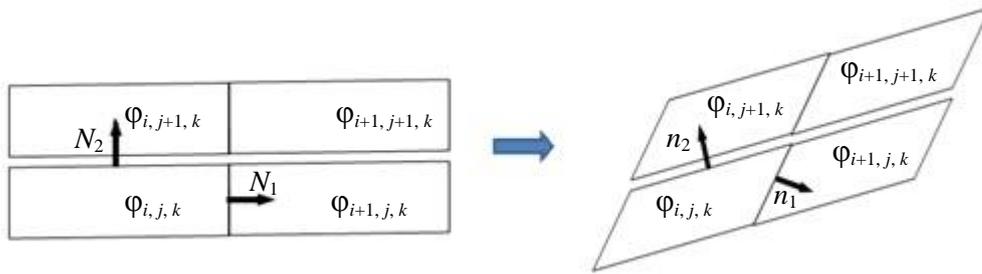


Рис. 2. Периодическая клеточная структура деформированного миокарда. Общий случай

В этом случае уравнения проводимости для периодической структуры запишутся как

$$-\sigma_c \nabla \varphi^{i,j,k}(l, x_2, x_3) \cdot \mathbf{n}_1 = \gamma_1 (\varphi^{i,j,k}(l, x_2, x_3) - \varphi^{i+1,j,k}(0, x_2, x_3)), \quad (17)$$

$$-\sigma_c \nabla \varphi^{i,j,k}(x_1, w_{c2}, x_3) \cdot \mathbf{n}_2 = \gamma_2 (\varphi^{i,j,k}(x_1, w_{c2}, x_3) - \varphi^{i,j+1,k}(x_1, 0, x_3)), \quad (18)$$

$$-\sigma_c \nabla \varphi^{i,j,k}(x_1, x_2, w_{c3}) \cdot \mathbf{n}_3 = \gamma_3 (\varphi^{i,j,k}(x_1, x_2, w_{c3}) - \varphi^{i,j,k+1}(x_1, x_2, 0)), \quad (19)$$

$$(\nabla \varphi^{i,j,k}(l, x_2, x_3) - \nabla \varphi^{i+1,j,k}(0, x_2, x_3)) \cdot \mathbf{n}_1 = 0, \quad (20)$$

$$(\nabla \varphi^{i,j,k}(x_1, w_{c2}, x_3) - \nabla \varphi^{i,j+1,k}(x_1, 0, x_3)) \cdot \mathbf{n}_2 = 0, \quad (21)$$

$$(\nabla \varphi^{i,j,k}(x_1, x_2, w_{c3}) - \nabla \varphi^{i,j,k+1}(x_1, x_2, 0)) \cdot \mathbf{n}_3 = 0. \quad (22)$$

Подставляя формулу Нансона, соотношение для плотностей щелевых соединений и применяя метод гомогенизации в виде, предложенном в работе [16]:

$$\varphi(\vec{x}) = \varphi^0(\vec{x}) + \varepsilon \varphi^1(\vec{x}, \vec{y}), \quad \partial_{xi}(\cdot) \rightarrow \partial_{xi}(\cdot) + \varepsilon^{-1} F_{ji}^{-1} \partial_{yj}(\cdot),$$

где  $\vec{y} = \vec{X}/\varepsilon$  – быстрая переменная,  $\vec{X}$  – координаты в отсчетной конфигурации, можно получить формулу для вычисления тензора макропроводимости:

$$d_{ik} = \frac{\sigma_c V_c}{V_p} (\delta_{ik} + F_{ji}^{-1} M_{jl}^{-1} F_{lk}^{-1}), \quad (23)$$

где  $V_c$  – объем клетки,  $V_p$  – объем ячейки периодичности,

$$\mathbf{C} = \begin{pmatrix} -C_{11}^{-1} - \tilde{\kappa}_1 & -C_{12}^{-1} & -C_{13}^{-1} \\ -C_{21}^{-1} & -C_{22}^{-1} - \tilde{\kappa}_2 & -C_{23}^{-1} \\ -C_{31}^{-1} & -C_{32}^{-1} & -C_{33}^{-1} - \tilde{\kappa}_3 \end{pmatrix}.$$

Здесь  $\kappa_1 = (\Gamma_i l) / (\sigma_c J)$ ,  $\tilde{\kappa}_1 = \kappa_1$ ;  $\tilde{\kappa}_2 = h_{c2} \kappa_2$ ;  $\tilde{\kappa}_3 = h_{c3} \kappa_3$ , а  $\mathbf{C}$  – тензор меры деформации Коши – Грина. В данной формуле  $C_{ij}^{-1}$  означает  $ij$ -ю компоненту тензора  $\mathbf{C}^{-1}$ , а не величину, обратную  $C_{ij}$ .

В матричном виде этот тензор может быть представлен как тензор, обратный сумме обратных тензоров проводимости цитоплазмы и щелевых соединений:

$$\mathbf{d} = \beta_1 (\mathbf{d}_c^{-1} + \mathbf{d}_g^{-1})^{-1}. \quad (24)$$

Здесь

$$\mathbf{d}_c = \sigma_c \mathbf{I}, \quad (25)$$

$$\mathbf{d}_g = \sigma_c \mathbf{F} \mathbf{d}_{g0} \mathbf{F}^T, \quad (26)$$

приведенные проводимости цитоплазмы и щелевых соединений,  $\beta_1 = V_c/V_p = (w_{c2}w_{c3})/(w_{p2}w_{p3})$  – объемная доля клеток во всей ткани,

$$\mathbf{d}_{g0} = \begin{pmatrix} \Gamma_1 l & 0 & 0 \\ 0 & \Gamma_2 w_{c2} & 0 \\ 0 & 0 & \Gamma_3 w_{c3} \end{pmatrix},$$

тензор проводимости щелевых соединений в недеформированном состоянии.

В процессе численного анализа бывает удобнее работать в фиксированной отсчетной конфигурации, в которой данные соотношения выглядят еще проще:

$$\mathbf{D} = \beta_1 (\mathbf{D}_c^{-1} + \mathbf{D}_g^{-1})^{-1},$$

где  $\mathbf{D}_c = \sigma_c \mathbf{J} \mathbf{C}^{-1}$ ,  $\mathbf{D}_g = \mathbf{d}_{g0}$ .

Более общие с точки зрения рассматриваемых деформаций соотношения имеют тот недостаток, что могут быть использованы только при предположении об изотропии миоплазмы. Анизотропия проводимости миокарда в этом случае является результатом только сопротивления щелевых соединений. Для соотношений, полученных для растяжения – сжатия, это предположение необязательно. Тем не менее благодаря внутренней структуре клетки, содержащей параллельные нитевидные структуры – миофибриллы, эффективная проводимость самой миоплазмы может быть анизотропной. Можно получить аналитическое решение и в этом случае, если принять следующие предположения:

- тензор проводимости цитоплазмы  $\mathbf{d}_c^0$  в начальных осях анизотропии является диагональным;
- проводимость цитоплазмы в каждой из осей не меняется. Происходит только поворот тензора проводимости.

В этом случае можно пользоваться формулой (24), заменив (25) на  $\mathbf{d}_c = \tilde{\mathbf{R}} \mathbf{d}_c^0 \tilde{\mathbf{R}}^T$ . Здесь  $\tilde{\mathbf{R}}$  – матрица поворота осей анизотропии, чьи столбцы представляют собой компоненты единичных векторов материальных осей  $\tilde{\mathbf{a}}, \tilde{\mathbf{b}}, \tilde{\mathbf{c}}$ . Эти единичные векторы находятся путем ортонормализации (процесс Грамма – Шмидта) отображений в текущую конфигурацию единичных векторов материальных осей  $\mathbf{a} = \mathbf{F} \mathbf{a}^0$ ;  $\mathbf{b} = \mathbf{F} \mathbf{b}^0$ ;  $\mathbf{c} = \mathbf{F} \mathbf{c}^0$ , где  $\mathbf{a}^0, \mathbf{b}^0, \mathbf{c}^0$  – первоначальные векторы материальных осей. Следует заметить, что матрица  $\tilde{\mathbf{R}}$  – не то же самое, что матрица  $\mathbf{R}$ , получаемая в результате полярного разложения  $\mathbf{F} = \mathbf{R} \mathbf{U}$  и описывающая поворот главных осей деформации.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Было проведено сравнение с моделью, предложенной в книге Sachse [19]. Рассматривалась продольная проводимость при деформированном состоянии, соответствующем одноосному растяжению – сжатию несжимаемой сердечной ткани. Значения макропараметров вычислялись по формулам (7) исходя из значений микропараметров, приведенных в [6]. Показано, что для продольной проводимости обе модели могут быть хорошо согласованы для удлинений, в интервале от 0,8 до 1,2 (см. рис. 3). Для поперечной проводимости имеет место доминирование щелевых соединений.

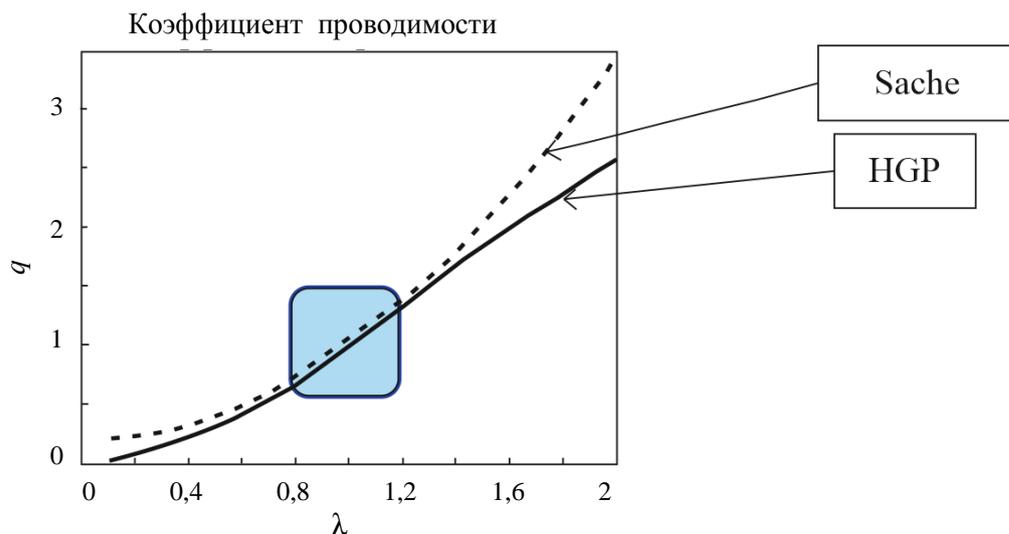


Рис. 3. Сравнение моделей проводимости деформированного миокарда

Было рассмотрено распространение волны возбуждения в прямоугольной области при удлинении  $\lambda = 1,4$  вдоль горизонтальной оси, соответствующей направлению волокна. Источник первоначального возбуждения расположен в середине правой стороны прямоугольной области. Задача решалась с помощью численного алгоритма, основанного на методе расщепления [3] и его программной реализации на базе конечно-элементной библиотеки *FEniCS*. Результаты показаны в таблице и на рис. 4. Влияние деформации оказывается сильно «разбавлено» внеклеточной проводимостью.

Следующий пример иллюстрирует более тонкие эффекты. Рассматривалось возникновение областей деполяризации и гиперполяризации (виртуальные электроды) при точечном катодном возбуждении внеклеточной среды в двумерной прямоугольной области. Это явление имеет место в том случае, когда условие подобия (7)

### Изменение продольной проводимости при деформации

Модель	Внутриклеточная	Приведенная монодоменная модель
Решетка резисторов	1,96	1,24
Данная модель	1,24	1,09

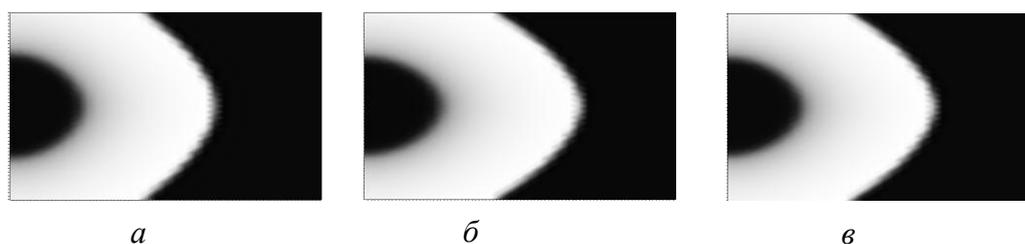


Рис. 4. Распространение волны возбуждения в прямоугольной области с возбудимой средой, рассматриваемой как: *а* – квазижидкость; *б* – решетка резисторов; *в* – согласно данной модели

не выполняется, что наблюдается в реальном миокарде. Тензор внеклеточной проводимости близок к шаровому, а компоненты тензора внеклеточной проводимости могут отличаться на порядок. В качестве меры отклонения этих тензоров от подобия для двумерных задач может быть использован следующий параметр, равный нулю в том случае, когда тензоры проводимостей двух сред подобны:

$$\varepsilon = 1 - \frac{(\sigma_{ex}/\sigma_{ey})}{(\sigma_{ix}/\sigma_{iy})}.$$

Точное решение этой задачи может быть получено, только когда  $\varepsilon = 0$ , т.е. когда виртуальные электроды отсутствуют [19]. Для оценки влияния деформации на конфигурацию виртуальных электродов использовано приближенное решение [3]. Значения параметра  $\varepsilon$ , вычисленные при различных зависимостях проводимости от деформации таковы: квазижидкость – 0,596; решетка резисторов – 0,853; данная модель – 0,768. Соответствующие конфигурации виртуальных электродов показаны на рис. 5. В этом случае влияние деформации оказывается более значительным.

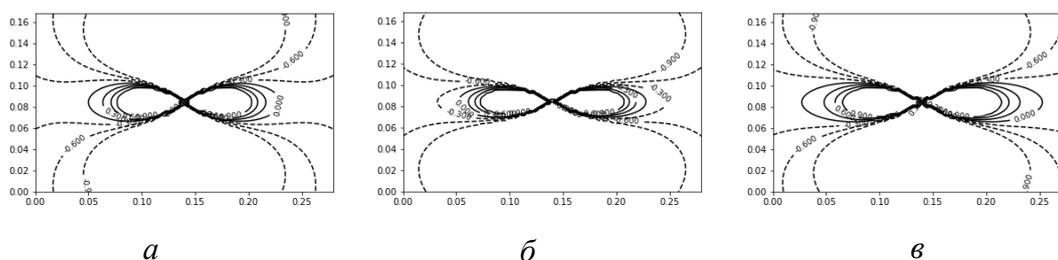


Рис. 5. Виртуальные электроды при точечном катодном возбуждении в области с возбудимой средой, рассматриваемой как: *а* – квазижидкость; *б* – решетка резисторов; *в* – согласно данной модели. Сплошные линии соответствуют областям деполяризации, штриховые – гиперполяризации

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Построена модель изменения внутриклеточной проводимости миокарда при его деформации на основе анализа микроструктурной модели. Тензор внутриклеточной проводимости может быть представлен как тензор, обратный сумме обратных тензоров проводимости цитоплазмы и щелевых соединений. При исследовании распространения волны возбуждения влияние деформации оказывается сильно «разбавлено» внеклеточной проводимостью. При исследовании более тонких эффектов, где

внеклеточная и внутриклеточная среды выступают более индивидуально, таких как образование виртуальных электродов, влияние деформации оказывается более значительным.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Clayton R.H. Models of cardiac tissue electrophysiology: Progress, challenges and open questions // *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. – 2011. – Vol. 104, iss. 1–3. – P. 22–48.
2. Dala H., Göktepe S., Kaliske M., Kuhl E. A fully implicit finite element method for bidomain models of cardiac electromechanics // *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*. – Vol. 253. – 2013. – P. 323–336.
3. Goel V., Roth B.J. Approximate analytical solutions to the bidomain equations describing electrical activity in cardiac tissue // *Proceedings of the 13-th Southern Biomedical Conference*, April 16–17. – Washington, 1994.
4. Gurev V., Maleckar M.M., Trayanova N.A. Cardiac defibrillation and the role of mechanoelectric feedback in postshock arrhythmogenesis // *Ann. N Y Acad. Sci.* – 2006. – Vol. 1080. – P. 320–333.
5. Göktepe S., Kuhl E. Electromechanics of the heart: a unified approach to the strongly coupled excitation–contraction problem // *Comput Mech.* – 2010. – Vol. 45. – P. 227–243.
6. Hand P.E., Griffith B.E., Peskin C.S. Deriving macroscopic myocardial conductivities by homogenization of microscopic models // *Bulletin of Mathematical Biology*. – 2009. – Vol. 71, № 7. – P. 1707–1726.
7. Henian X., Kwai W., Xiaopeng Z. A fully coupled model for electromechanics of the heart // *Computational and Mathematical Methods in Medicine (Hindawi)*. – 2012. – Vol. 2012. – Article ID 927279. – 10 p.
8. Keener J.P., Panfilov A.V. A biophysical model of defibrillation in cardiac tissue // *Biophys. J.* – 1996. – Vol. 71. – P. 1335–1345.
9. Keener J., Sneyd J. *Mathematical Physiology*. – Springer, 2009.
10. Keldermann R.H., Nash M.P., Panfilov A.V. Modeling cardiac mechano–electrical feedback using reaction–diffusion–mechanics systems // *Physica D: Nonlinear Phenomena*. – Vol. 238, Iss. 11–12. – P. 1000–1007.
11. Krassowska W., Neu J.C. Effective boundary conditions for syncytial tissues // *IEEE Trans Biomed Eng.* – 1994. – Vol. 41, № 2. – P. 143–50.
12. Le Grice I.J., Hunter P.J., Smaill B.H. Mathematical model of geometry and fibrous structure of the heart // *Physiol Am. J.* – 1991. – Vol 260, iss. 4. – P. 1365–1378.
13. Nash M.P., Panfilov A.V. Electromechanical model of excitable tissue to study reentrant cardiac arrhythmias // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* – 2004. – Vol. 85, iss. 2–3. – P. 501–522.
14. Panfilov A., Keldermann R., Nash M. Drift and breakup of spiral waves in reaction–diffusion–mechanics systems // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – Vol. 104. – P. 7922–7926.
15. Potse M., Dube B., Richer J., Vinet A., Gulrajani R.M. A comparison of monodomain and bidomain reaction–diffusion models for action potential propagation in the human heart // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. – 2006. – Vol. 53, № 12. – P. 2425–2435.
16. Richardson G., Chapman S.J. Derivation of the bidomain equations for a beating heart with a general Microstructure // *SIAM Journal on Applied Mathematics*. – 2011. – Vol. 71, № 3. – P. 657–675.
17. Roth B.J. A mathematical model of make and break electrical stimulation of cardiac tissue by unipolar anode or cathode // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. – 1995. – Vol. 42, № 12. – P. 1174–1184
18. Sachse F.B. *Computational Cardiology. Modelling of Anatomy, Electrophysiology and Mechanics*. – Springer–Verlag Berlin Heidelberg, 2004.
19. Sepulveda N.G., Roth B.J., Wikswo J.P. Current injection into a two–dimensional anisotropic bidomain // *Biophys. J.* – 1989. – Vol. 55. – P. 987–999.
20. Stinstra J., Hopenfeld B., Macleod R. On the passive cardiac conductivity // *Ann. Biomed. Eng.* – 2005. – Vol. 33. – P. 1743–1751.
21. Sundnes J., Lines G.T., Cai Xing, Nielsen B.F., Mardal K.–A., Tveito A. *Computing the Electrical Activity in the Heart*. – Springer–Verlag Berlin Heidelberg, 2006.
22. Wikswo J.P., Lin S.F., Abbas R.A. Virtual electrodes in cardiac tissue: a common mechanism for anodal and cathodal Stimulation // *Biophys. J.* – 1995. – Vol. 69. – P. 2195–2210.
23. Zabel M., Koller B.S., Sachs F., Franz M.R. Stretch–induced voltage changes in the isolated beating heart: importance of the timing of stretch and implications for stretch–activated ion channels // *Cardiovascular Research*. – 1996. – Vol. 32. – P. 120–130.

## INFLUENCE OF THE DEFORMATION ON THE PROPAGATION OF WAVES OF EXCITATION IN THE HEART TISSUE

I.N. Vasserman, I.N. Shardakov. A.P. Shestakov (Perm, Russia)

A model is constructed for changing the intracellular conductivity of the myocardium with its deformation on the basis of an analysis of the microstructural model of P.E. Hand, B.E. Griffith, C.S. Peski (Bull Math. Boil (2009)) model. The cardiac tissue was considered as a periodic lattice, where the cells are rectangular prisms filled with isotropic electrolyte, and the conductivity of the gap junctions is taken into account through the boundary conditions on the sides of these prisms and is assumed to be constant. Using the homogenization method in the form proposed in the paper G. Richardson and S.J. Chapman (SIAM Journal Appl. Math (2011)), the conductivity values are analytically expressed in terms of cell sizes, lattice periodicity parameters, electrical properties of myoplasm and gap junctions. On the basis of these relationships, the dependence of the tissue conductivity on its deformation is determined. A comparison is made with the model proposed in the book F.B. Sachse. Computational Cardiology (Springer (2004)). It is shown that both models can be well matched for elongations in the range from 0.8 to 1.2. A numerical algorithm based on the splitting method and its software implementation based on the finite element library FEniCS are developed. Conductivities calculated for different deformation dependences are compared. Corresponding profiles of the excitation waves in a rectangular two-dimensional region are considered. The effect of deformation is strongly "diluted" by extracellular conductivity. The appearance of depolarization and hyperpolarization regions (virtual electrodes) is also considered when an electric current is applied to the myocardium in a small domain. In this case, the effect of deformation is more significant.

**Key words:** myoplasm, gap junctions, intracellular conductivity, microstructural model.

*Получено 9 сентября 2018*