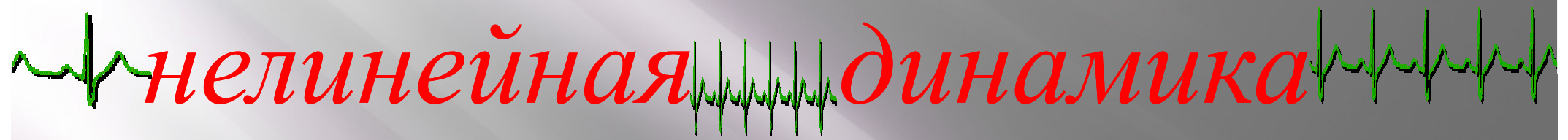


Е. Д. Суровяткина

# МОДЕЛИРОВАНИЕ СЛОЖНЫХ СИСТЕМ И

 *нелинейная динамика*

# ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В СЕРДЕЧНОЙ КЛЕТКЕ

Институт космических исследований Российской академии наук

# СЛОЖНАЯ, БОЛЬШАЯ LARGE-SCALE СИСТЕМА

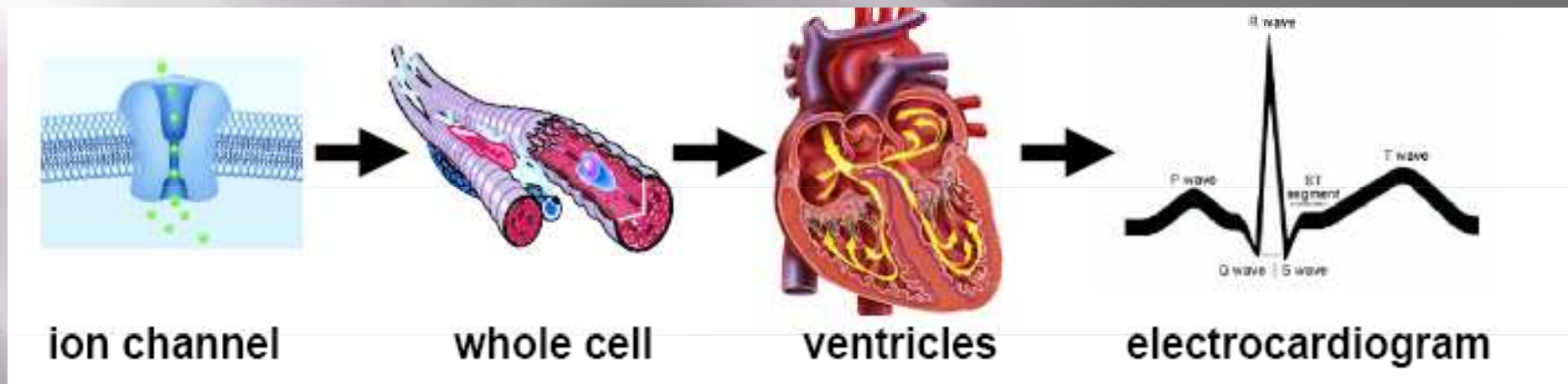
“Большая система, управляемая система - совокупность взаимосвязанных управляемых подсистем, объединённых общей целью функционирования.” (БСЭ)

## Характерные особенности:

- ✓ Наличие выделяемых частей (подсистем);
- ✓ Связи между подсистемами;
- ✓ Связь с другими системами (внешней средой).

**Системный подход** - исследование на раскрытие целостности объекта и обеспечивающих её механизмов, на выявление многообразных типов связей сложного объекта и сведение их в единую теоретическую картину.

## Электофизиология

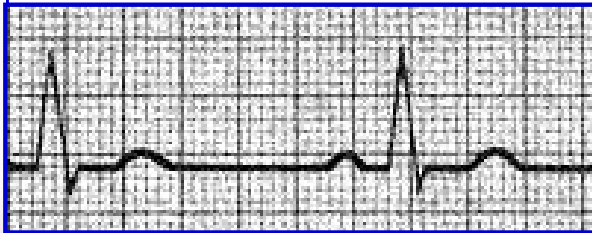


Потоки ионов через поверхность мембраны сердечной клетки в конечном итоге ответственны за электрическую активность сердца в целом регистрируемую на ЭКГ.



# Cardiac arrhythmias

Rate < 60: **Bradycardia**  
"slow-heart arrhythmia"



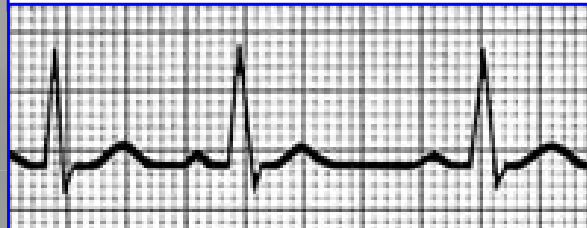
**Normal heart rhythm**  
 $50 < \text{Rate} < 100$



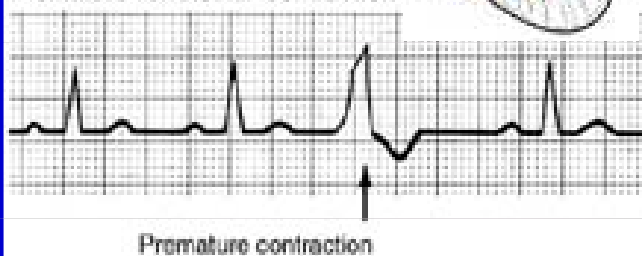
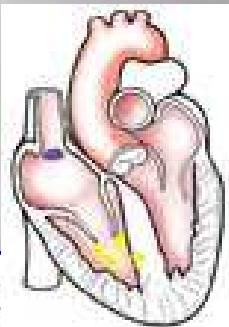
Rate > 100: **Tachycardia**  
"fast-heart arrhythmia"



**Arrhythmia**  
"irregular or abnormal"



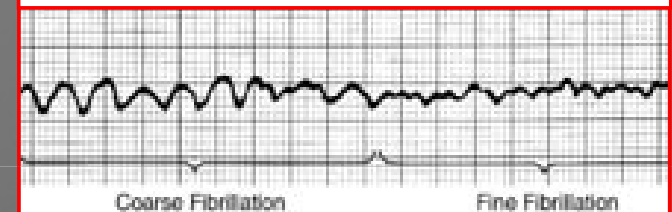
Premature Ventricular Contraction



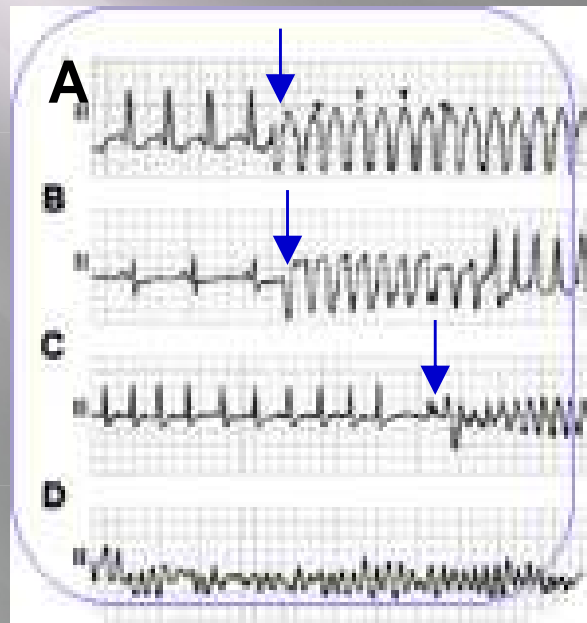
Rate > 120: Ventricular Tachycardia



**Ventricular fibrillation**



**Почему опасная для жизни аритмия внезапно возникает и может также внезапно прекратиться?**





# Hodgkin-Huxley Ionic Current Model

Hodgkin, A.L. and A.F. Huxley, A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J Physiol, 1952. 117: p. 500-544.

Ohm's Law:

$$I_K = g_K (V_m - E_K)$$

$$I_{Na} = g_{Na} (V_m - E_{Na})$$

$$I_{Cl} = g_{Cl} (V_m - E_{Cl})$$

Nernst potentials:

$$E_K = \frac{RT}{F} \ln \left( \frac{[K]_o}{[K]_i} \right)$$

$$E_{Na} = \frac{RT}{F} \ln \left( \frac{[Na]_o}{[Na]_i} \right)$$

$$E_{Cl} = \frac{RT}{F} \ln \left( \frac{[Cl]_o}{[Cl]_i} \right)$$

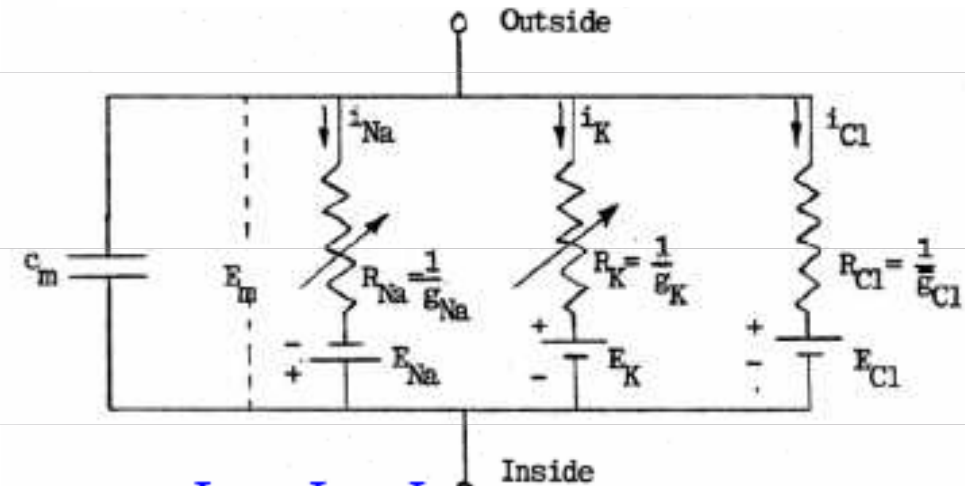
Conductances (1/resistance):

$$g_K = \bar{g}_K n^4$$

$$g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h$$

$$g_{Cl} = \bar{g}_{Cl}$$

Gating variables:  $n$ ,  $m$ , and  $h$



Kirchhoff's current law:

$$I_m = I_c + I_{ion}$$

$$= C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{Na} + I_K + I_{Cl}$$

4 ODEs:  
For 3 gating variables and membrane potential:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n (1 - n) - \beta_n n$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m (1 - m) - \beta_m m$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h (1 - h) - \beta_h h$$

$\alpha$  is rate of channel opening;  $\beta$  is rate of channel closing;  
 $\alpha$  and  $\beta$  are functions of determined by experimental curve fit

$$-C_m \frac{dV_m}{dt} = \bar{g}_K n^4 (V_m - E_K) + \bar{g}_{Na} m^3 h (V_m - E_{Na}) + \bar{g}_{Cl} (V_m - E_{Cl})$$

# Модель Luo-Rudy

## трансмембранного потенциала действия желудочкового миоцита

Скорость изменения трансмембранного потенциала

$$dV/dt = (-I_{ion} + I_{stim}) / C$$

где  $I_{ion}$  - сумма ионных токов:

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{Ca} + I_K + I_{Kp} + I_{K1} + I_b$$

$I_{stim}$  - ток стимуляции,

$C$  - ёмкость мембраны

*C. Luo and Y. Rudy. A model of the ventricular cardiac action potential. Depolarization, repolarization, and their interaction. Circ. Res. Vol. 68 N°6, 1501-1526 (1991)*

# Модель Luo-Rudy...

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{Ca} + I_K + I_{Kp} + I_{K1} + I_b$$

$I_{Na}$  – быстрый натриевый ток;

$I_{Ca}$  – медленный ток кальция;

$I_K$  – зависящий от времени ток калия;

$I_{K1}$  – независящий от времени ток калия;

$I_{Kp}$  – платообразующий ток калия;

$I_b$  – независящий от времени

$$\tau_y = 1/(\alpha_y + \beta_y) \quad \frac{dy}{dt} = (y_x - y)/\tau_y \quad \text{базовый ток;}$$

$$y_x = \alpha_y / (\alpha_y + \beta_y)$$

$y$  - переменные активации и инактивации ионных токов,

$y_x$  - устойчивое значение  $y$ ,

$\tau_y$  -временная константа,

$\alpha$  и  $\beta$  зависимые от потенциала скоростные константы .

$I_{stim}$  - **ТОК СТИМУЛЯЦИИ**

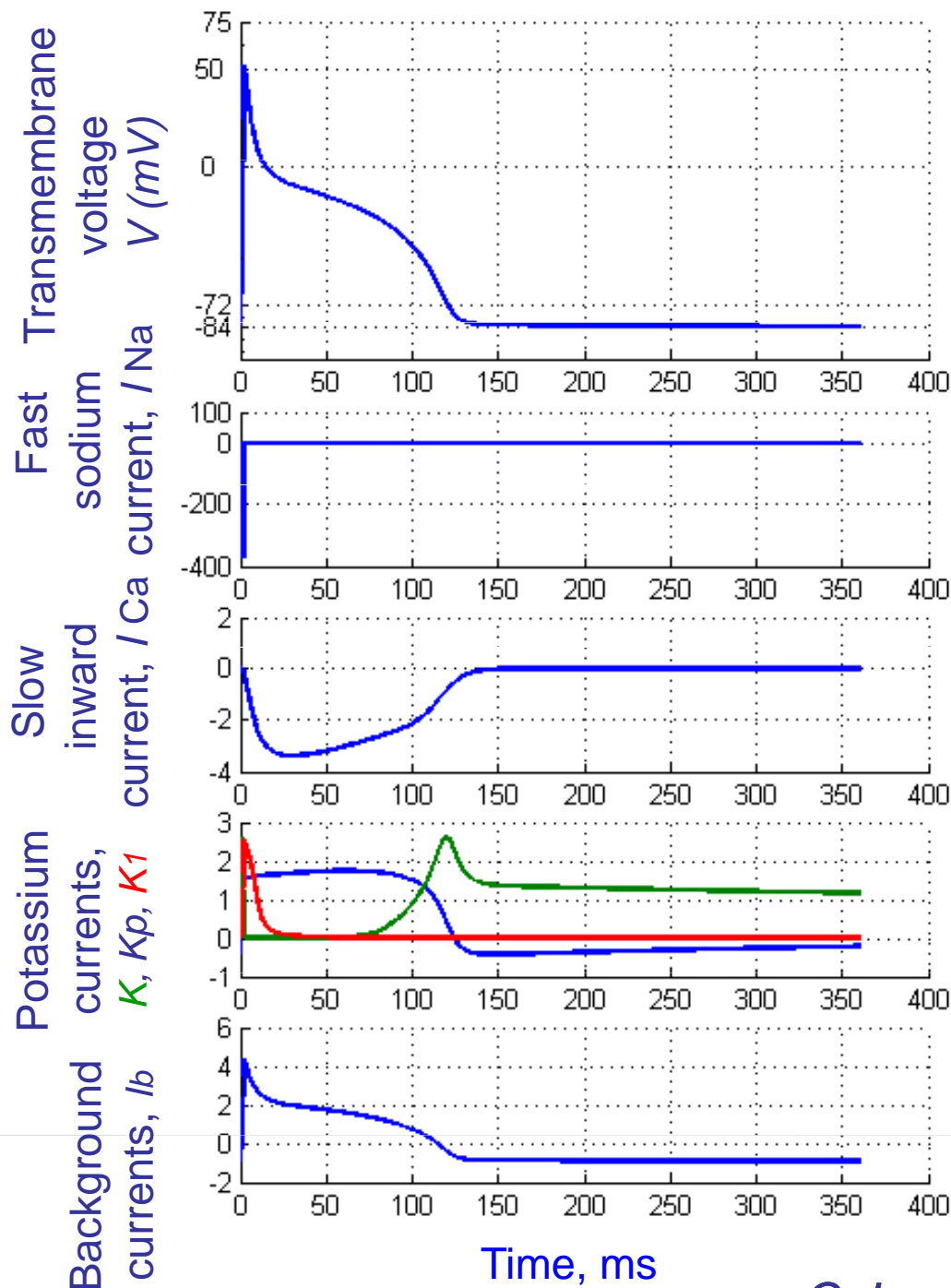
$\bar{I}_{stim}$  - амплитуда импульса,

$\tau_{stim}$  - длительность импульса

$T$  - период стимуляции



# Luo-Rudy model ...



$$\frac{dV}{dt} = \frac{(-I_{ion} + I_{stim})}{C_m}$$

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{Ca} + I_K + I_{K1} + I_{Kp} + I_b$$

## Ionic currents

$$I_{Na} = 23m^3h(V - E_{Na})$$

$$I_{Ca} = G_{Ca} \cdot d \cdot f \cdot (V - E_{Ca}),$$

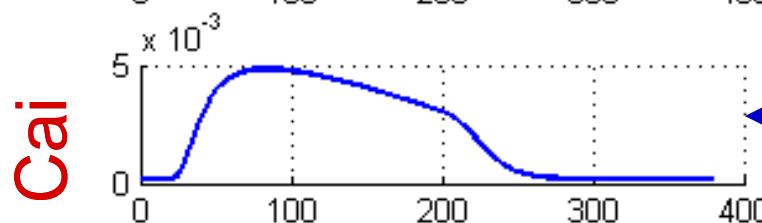
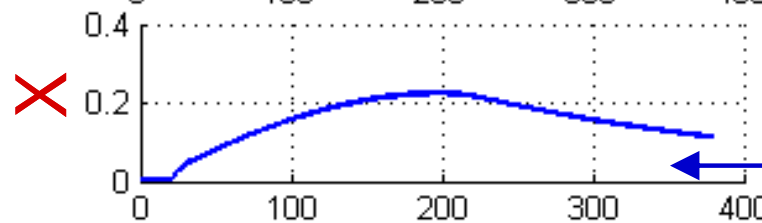
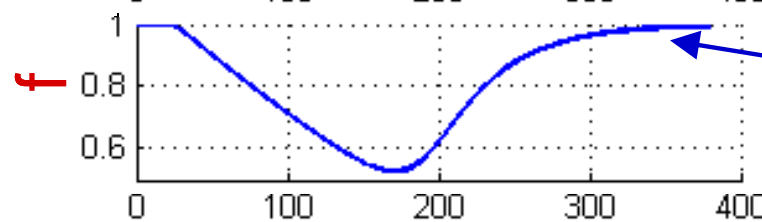
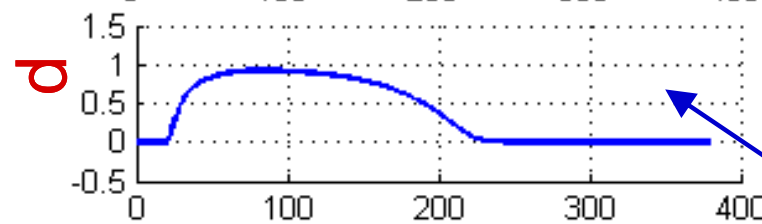
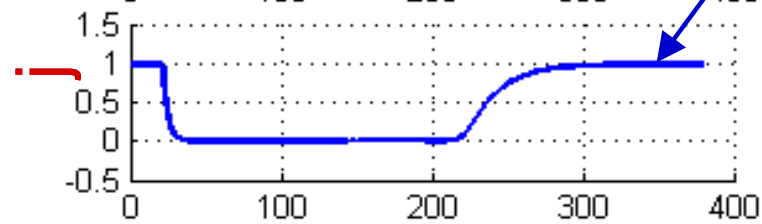
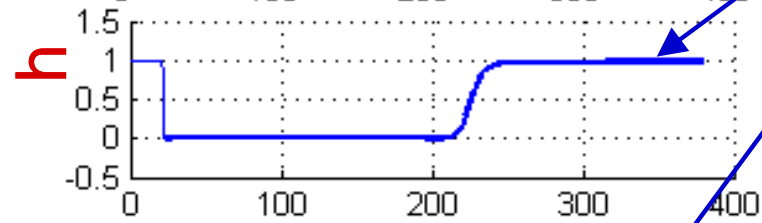
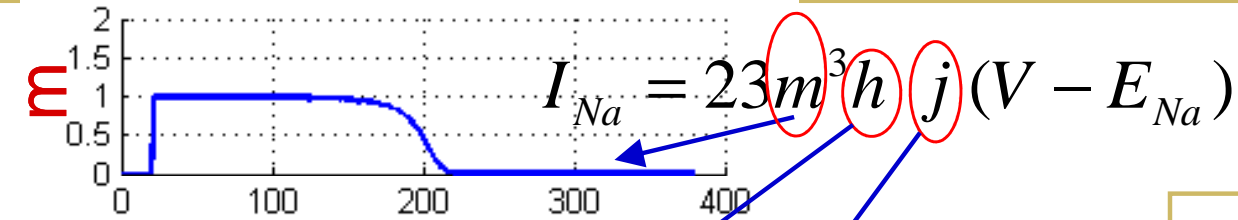
$$I_K = \bar{G}_k \cdot X \cdot X_i \cdot (V - E_K),$$

$$I_{K1} = \bar{G}_{K1} \cdot K1_{\infty} \cdot (V - E_{K1}),$$

$$I_{Kp} = 0.0183 \cdot K_p \cdot (V - E_{Kp}),$$

$$I_b = 0.03921 \cdot (V + 59.87)$$

# Ionic gates



$$\frac{dy}{dt} = \frac{(y_{\infty} - y)}{\tau_y}$$

$$\tau_y = \frac{1}{\alpha_y + \beta_y} \quad y_{\infty} = \frac{\tau_y \alpha_y}{\alpha_y + \beta_y}$$

$$\alpha_y = f(V), \quad \beta_y = f(V)$$

$\alpha_y$  - rate of channel opening

$\beta_y$  - rate of channel closing

$I_{Ca} = G_{Ca} \cdot d \cdot f \cdot (V - E_{Ca}),$

$I_k = \bar{G}_k \cdot X \cdot X_i \cdot (V - E_k),$

$d([Ca]_i) / dt = -10^{-4} \cdot I_{Ca} + 0.07(10^{-4} - [Ca]_i)$

Time, ms

$$I_{Na} = 23m^3h_j(V - E_{Na})$$

For all range of  $V$

$$\alpha_m = \frac{0.32(V + 47.13)}{1 - \exp[-0.1(V + 47.13)]}$$

$$\beta_m = 0.08 \exp\left(-\frac{V}{11}\right)$$

For  $V > -40 \text{ mV}$

$$\alpha_h = a_j = 0$$

$$\beta_j = \frac{0.3 \exp(-2.535 \cdot 10^{-7} V)}{1 + \exp[-0.1(V + 32)]}$$

$$\beta_h = \frac{1}{0.13(1 + \exp[V + 10.66] - 11.1)}$$

For  $V < -40 \text{ mV}$

$$\alpha_h = 0.135 \exp[(80 + V) / -6.8]$$

$$\beta_h = 3.56 \exp(0.079 V) + 3.1105 \exp(0.35 V)$$

$$\alpha_j = \frac{[-1.2714 \cdot 10^5 \cdot \exp(0.2444 V) - 3.474 \cdot 10^5 \cdot \exp(-0.04391 V)] (V + 37.78)}{1 + \exp[0.311(V + 79.23)]}$$

$$\beta_j = \frac{0.1212 \cdot \exp(-0.01052 V)}{1 + \exp(-0.1378 (V + 40.14))}$$

$$I_{Ca} = G_{Ca} \cdot d \cdot f \cdot (V - E_{Ca}),$$

$$E_{Ca} = 7.7 - 13.0287 \cdot \ln([Ca]_i)$$

$$\alpha_d = \frac{0.095 \cdot \exp[-0.01(V - 5)]}{1 + \exp[-0.072(V - 5)]}$$

$$\beta_d = \frac{0.07 \cdot \exp[-0.017(V + 44)]}{1 + \exp[0.05(V + 44)]}$$

$$\alpha_f = \frac{0.012 \cdot \exp[-0.008(V + 28)]}{1 + \exp[0.15(V + 28)]}$$

$$\beta_f = \frac{0.0065 \cdot \exp[-0.02(V + 30)]}{1 + \exp[-0.2(V + 30)]}$$

$$d([Ca]_i) / dt = -10^{-4} \cdot I_{Ca} + 0.07(10^{-4} - [Ca]_i)$$

**Luo-Rudy model ...**

$$I_{k1} = \bar{G}_{k1} \cdot K1_{\infty} \cdot (V - E_{k1}),$$

$$\bar{G}_{k1} = 0.6047 \cdot \sqrt{[K]_0 / 5.4}$$

$$\alpha_{K1} = \frac{1.02}{1 + \exp[0.2385 \cdot (V - E_{K1} - 59.215)]}$$

$$\beta_{k1} = \frac{0.49124 \cdot \exp[0.08032 \cdot (V - E_{k1} + 5.476)] + \exp[0.06175 \cdot (V - E_{k1} - 594.31)]}{1 + \exp[-0.5143 \cdot (V - E_{k1} + 4.753)]}$$

$$I_{Kp} = 0.0183 \cdot K_p \cdot (V - E_{Kp}),$$

$$E_{Kp} = E_{K1}$$

$$K_p = 1 / \{1 + \exp[(7.488 - V) / 5.98]\}$$

$$I_k = \bar{G}_k \cdot X_i \cdot X_i \cdot (V - E_k),$$

$$\bar{G}_k = 0.282 \cdot \sqrt{[K]_0 / 5.4}.$$

For  $V > -100mV$

$$X_i = \frac{2.837 \cdot \{\exp[0.04(V + 77)] - 1\}}{(V + 77) \cdot \exp(0.04(V + 35))}$$

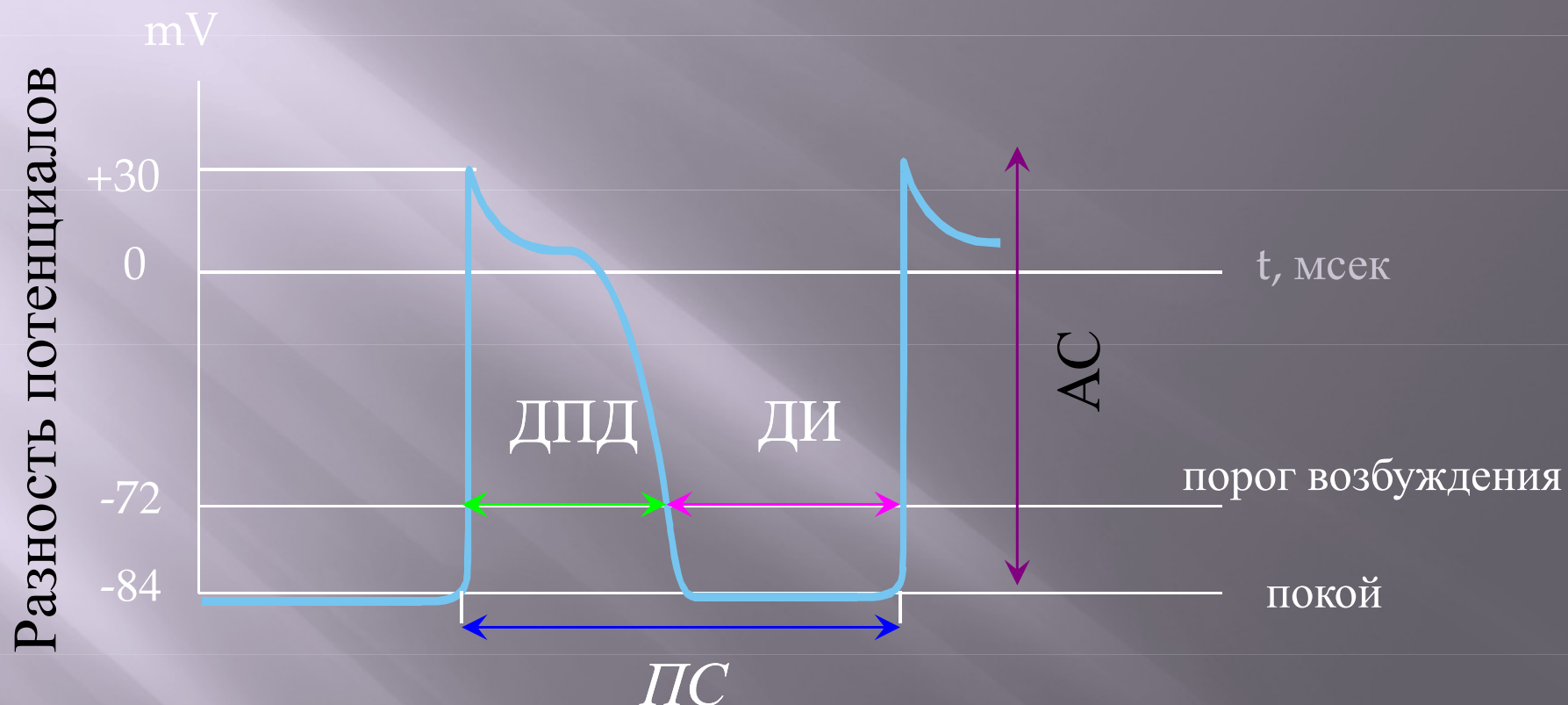
$X_i = 1$  for  $V \leq -100mV$

$$\alpha_x = \frac{0.0005 \cdot \exp[0.083(V + 50)]}{1 + \exp[0.057(V + 50)]}$$

$$\beta_x = \frac{0.0013 \cdot \exp[-0.06(V + 20)]}{1 + \exp[-0.04(V + 20)]}$$

**Luo-Rudy model**

# Трансмембранный потенциал действия



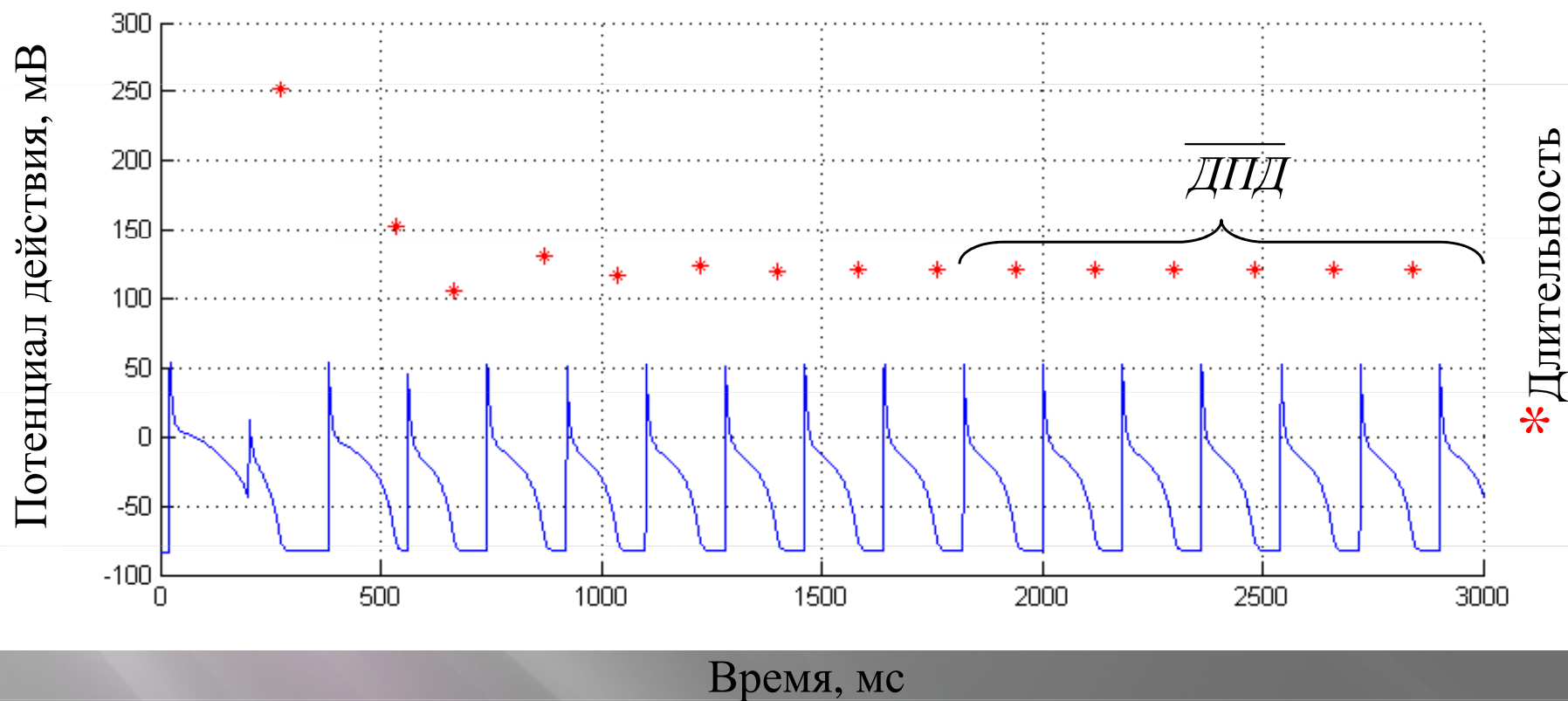
Управляющий параметр:

ПС - период стимуляции -  
длительность сердечного цикла (RR);

Анализируемые переменные:

длительность потенциала действия  
(ДПД)  
ДИ – диастолический интервал

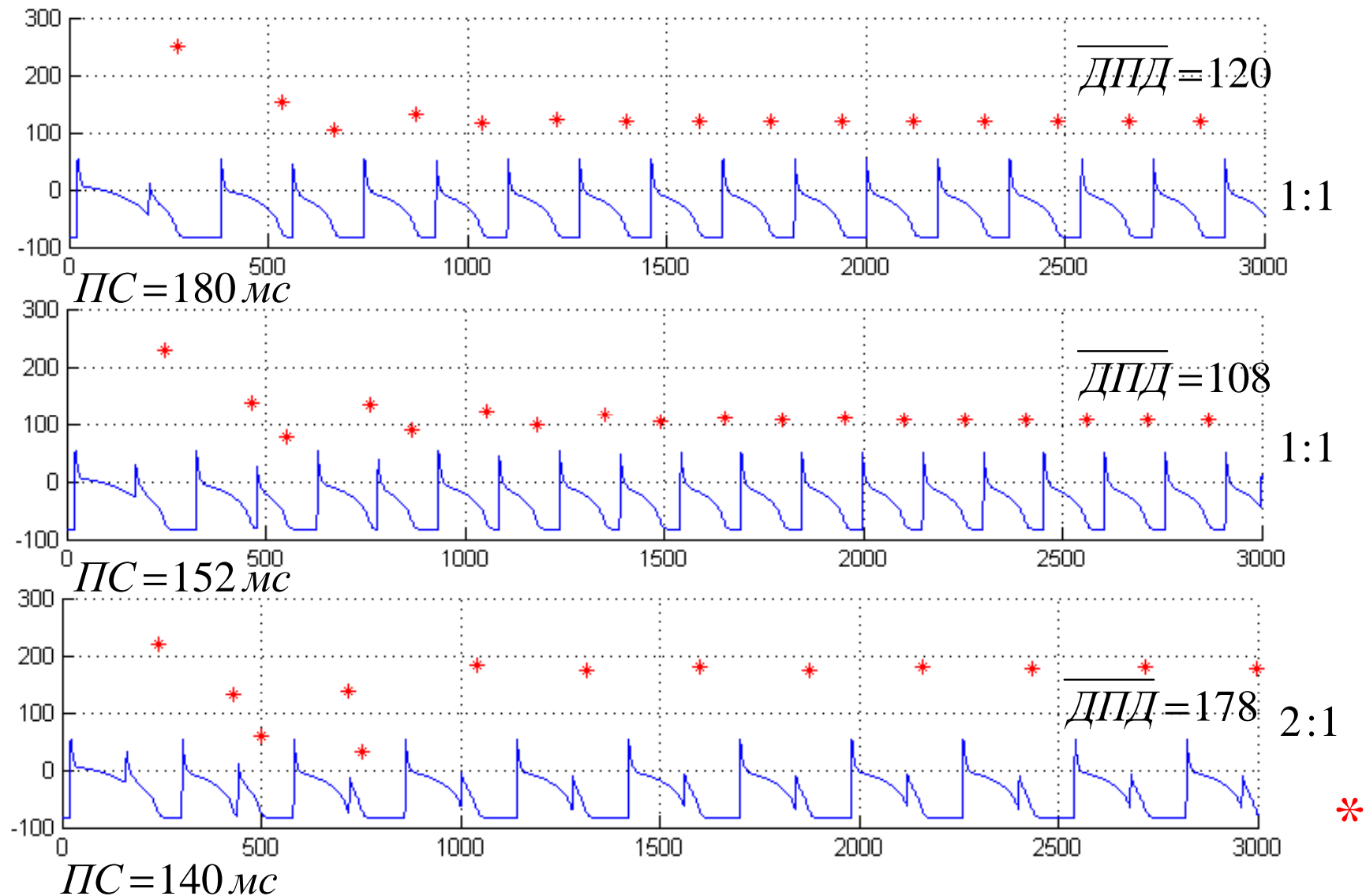
# Устойчивые значения длительности потенциала действия



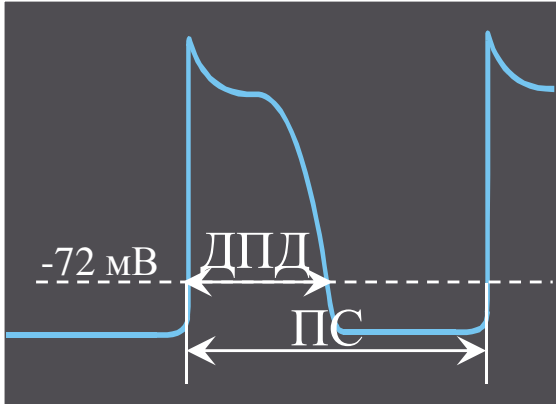
период стимуляции:  $ПС = 180 \text{ мс}$  амплитуда стимуляции:  $АС = 30 \text{ мВ}$



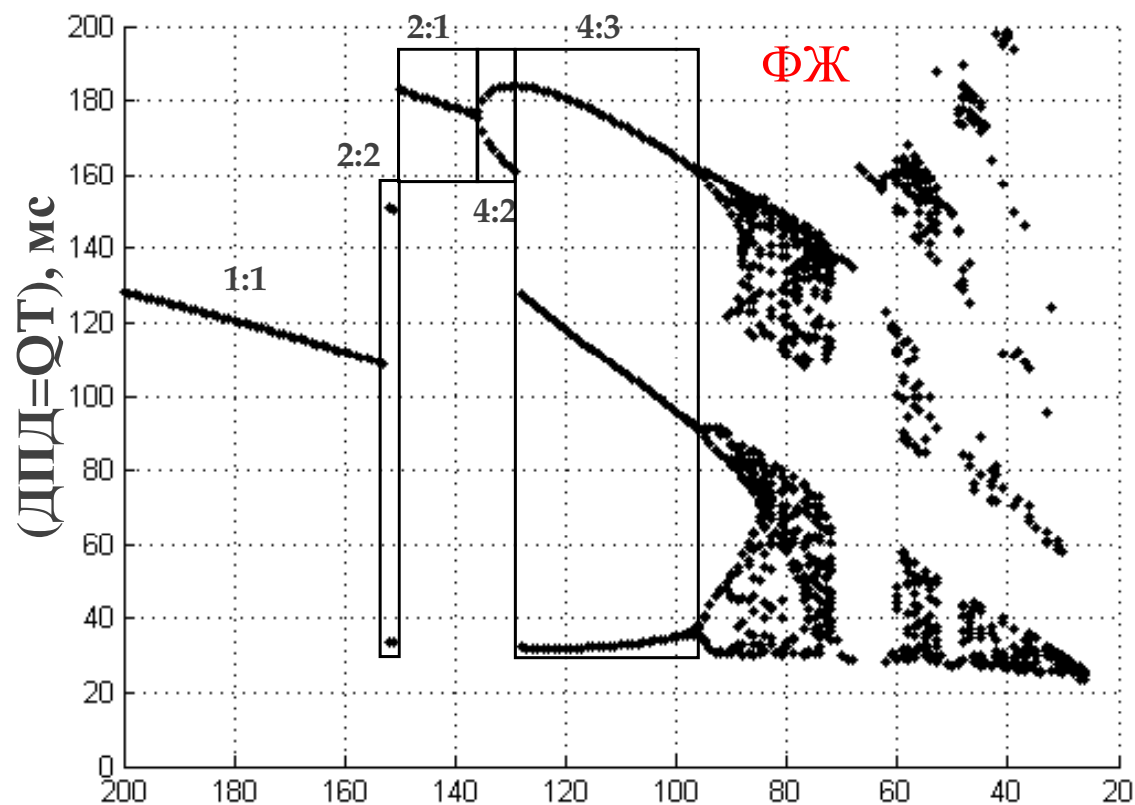
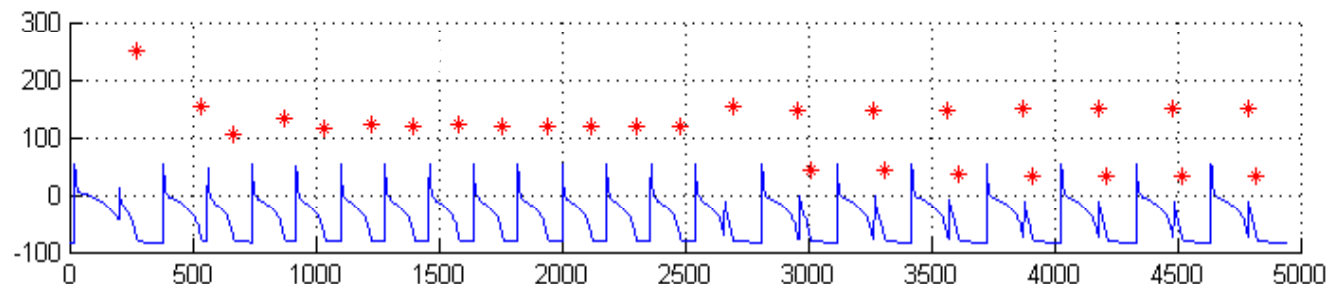
# Изменение длительности потенциала действия вызванные сокращением периода стимуляции



Установление механизма формирования устойчивых режимов для всех физиологически обоснованных значений периода и амплитуды стимуляции - основная задача исследования.



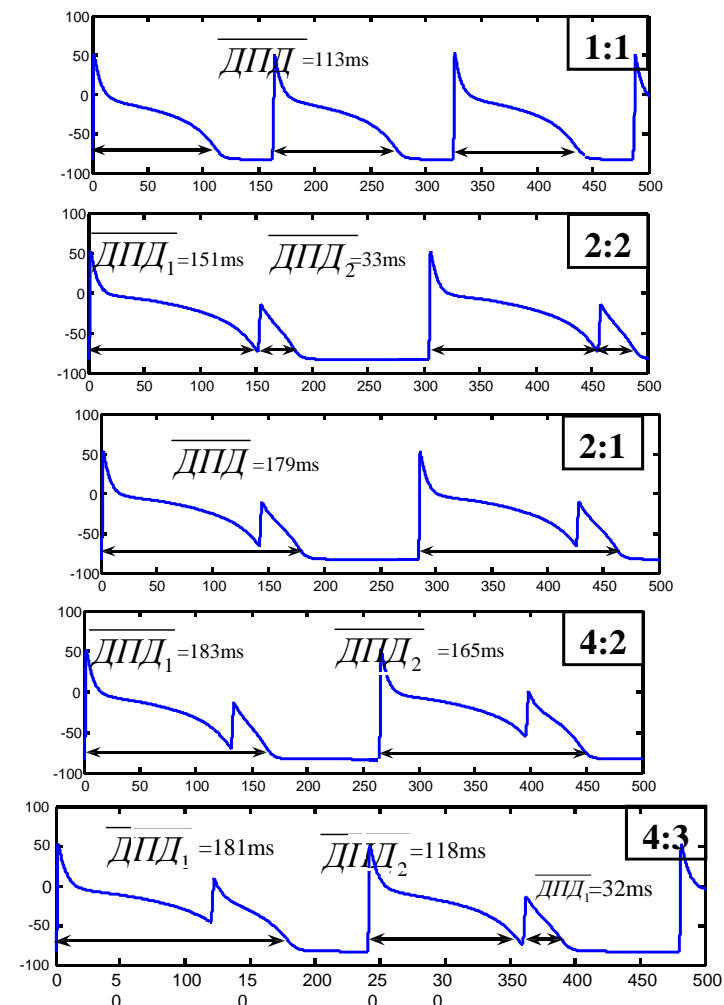
# Бифуркационная диаграмма



Период стимуляции (ПС=RR), мс

ИС=120 мс

$$I_{st} = 30 \mu A / cm^2$$

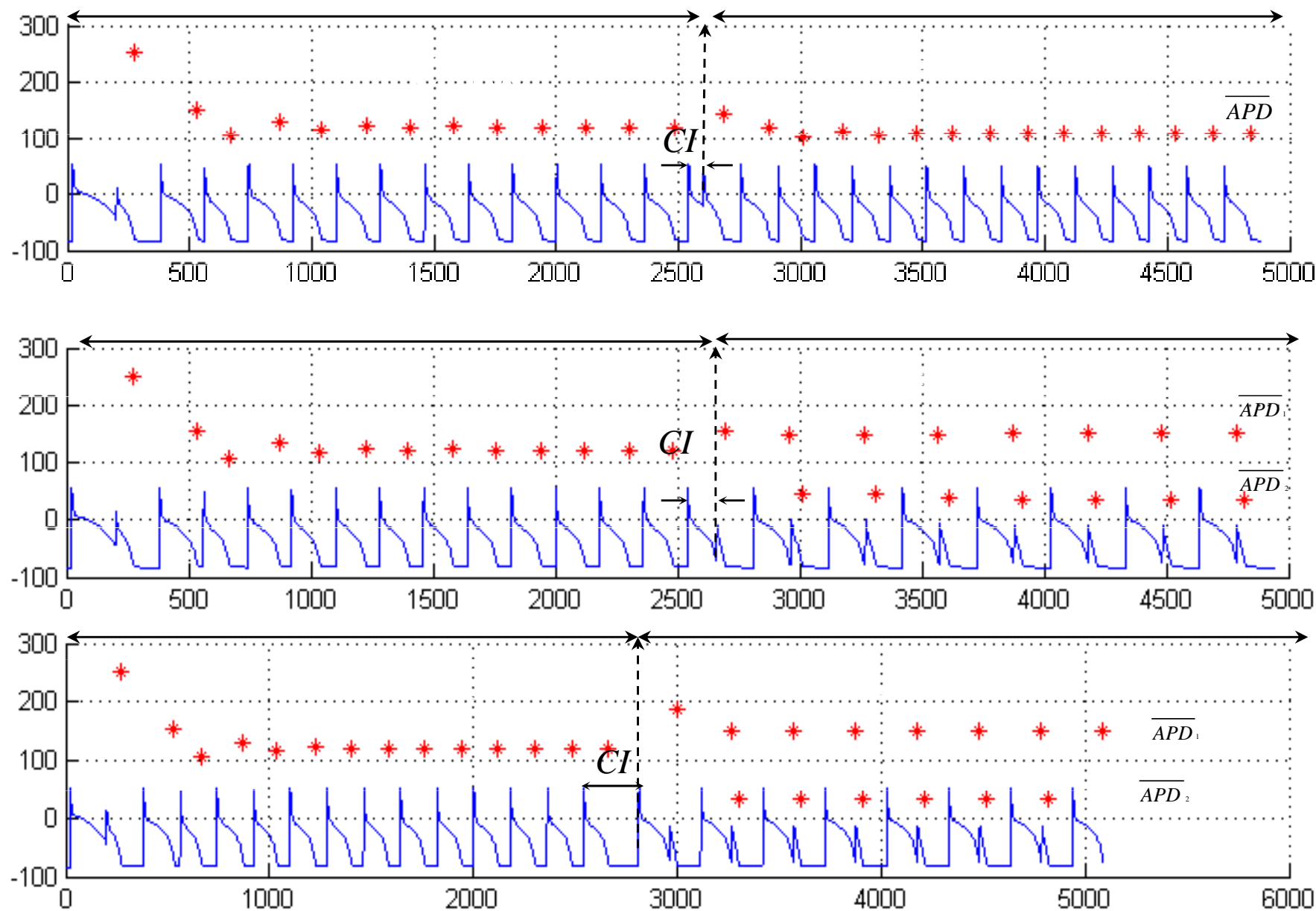


Предварительная стимуляция:  
ПС=180

# Явление бистабильности в экспериментальной электрокардиофизиологии

- ✓ M. R. Guevara, F. Alonso, D. Jeandupeux, and A. C. G. van Ginneken, "Alternans in periodically stimulated isolated ventricular myocytes: Experiment and model," in *Cell to Cell Signalling: From Experiments to Theoretical Models*, edited by A. Goldbeter (Harcourt Brace Jovanovich, London, 1989), pp. 551–563.
- ✓ A. R. Yehia, D. Jeandupeux, F. Alonso, and M. R. Guevara, "Hysteresis and Bistability in the Direct Transition from 1:1 to 2:2 Rhythm in Periodically Driven Single Ventricular Cells", *Chaos* vol. 9, no. 4, 1999, pp. 916-931.
- ✓ G. J. Anderson, K. Greenspan, C. Fisch, "Electrophysiologic studies on Wenckebach structures below the atrioventricular junction", *Am. J. Cardiol.* 30, 1972, p. 232.
- ✓ R. El-Sherif, R.R. Hope, B.J. Scherlag, R. Lazara, "Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period", *Circulation* 55, 1977, pp. 702-718.

# Интервал сцепления

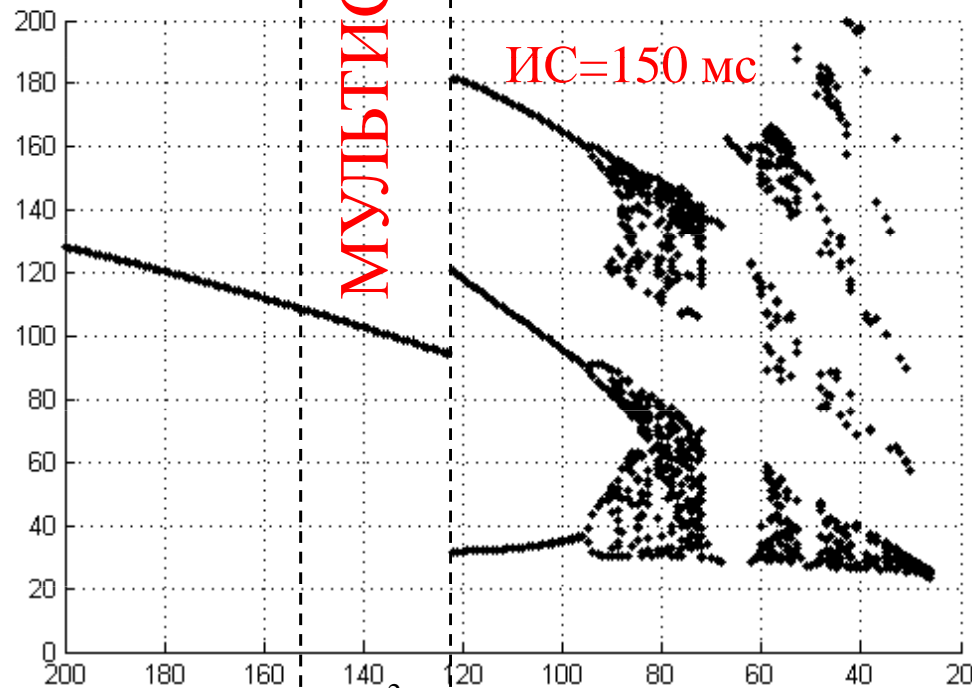
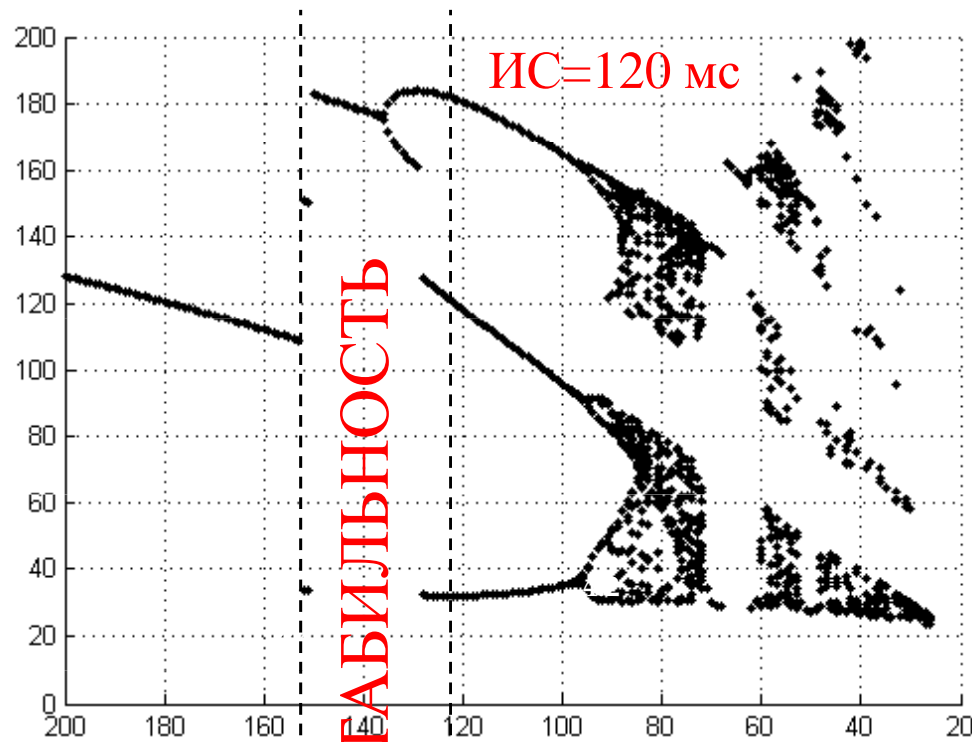


\* Длительность потенциала действия, мс

Несвоевременный импульс подается в 3-4 фазу ПД с разным интервалом сцепления

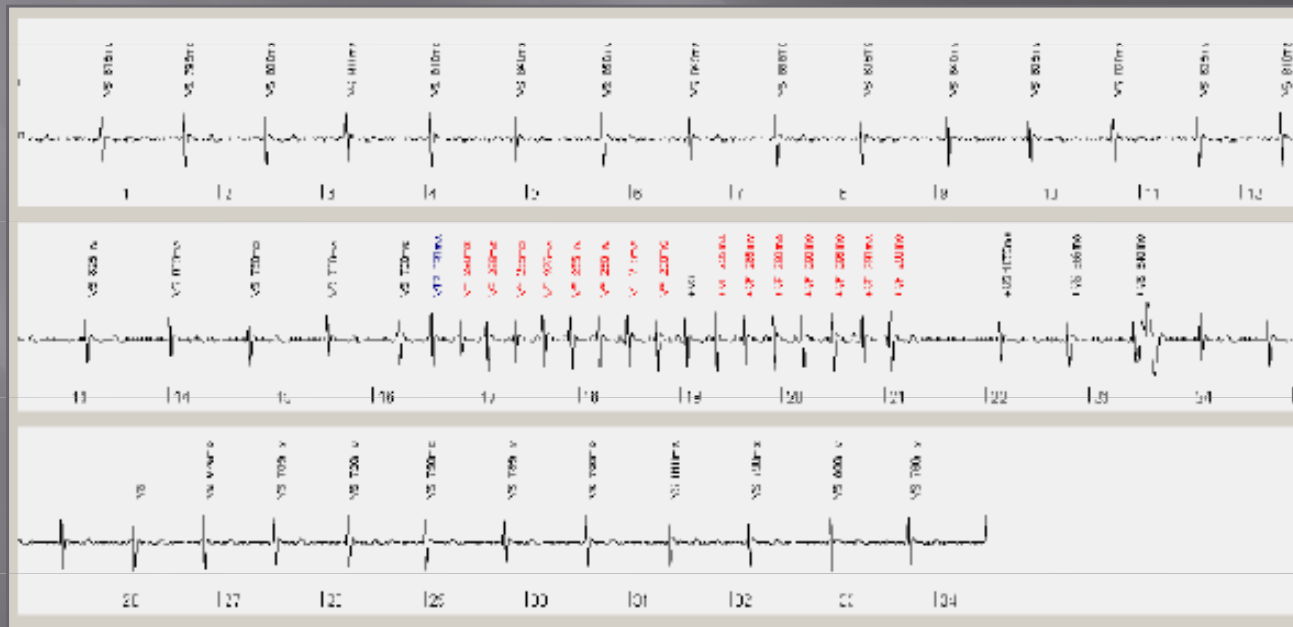
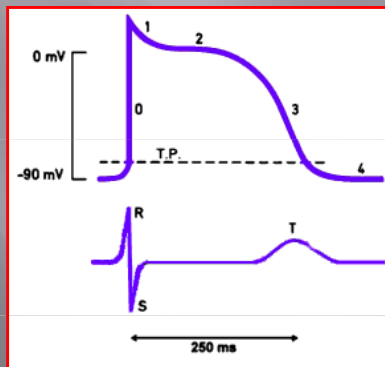
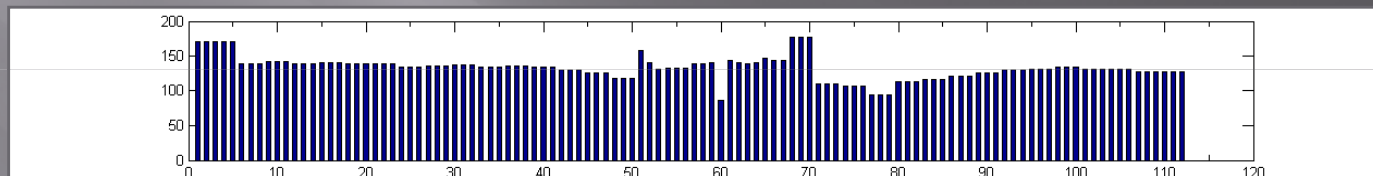
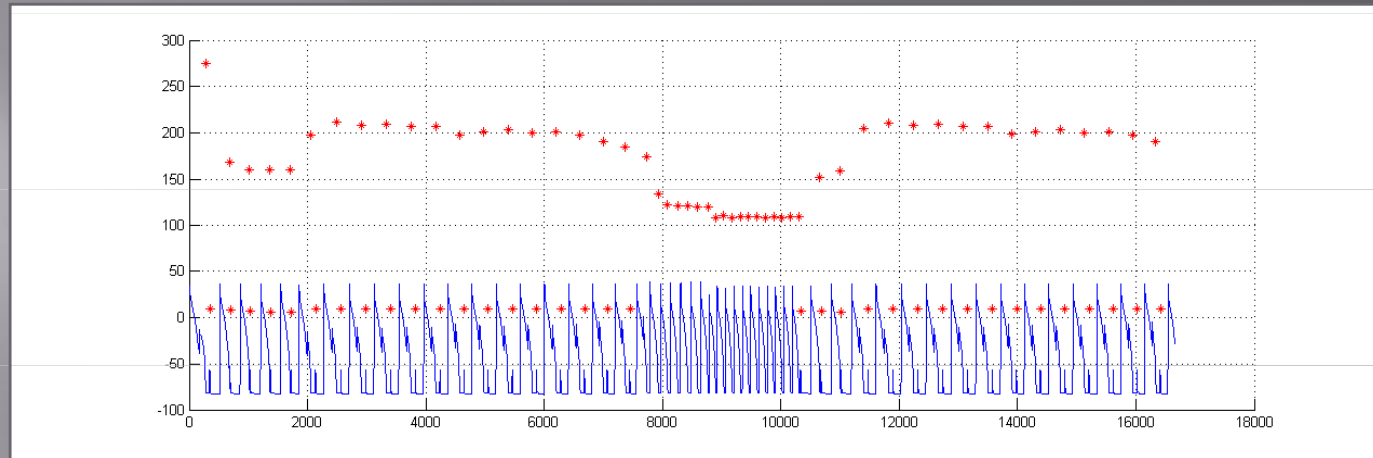
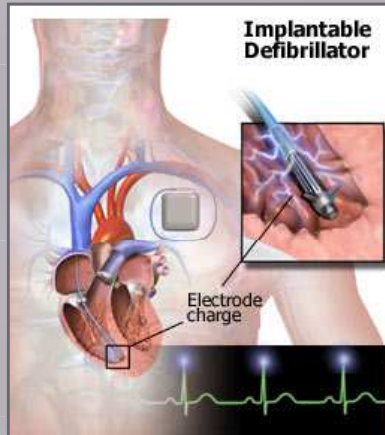
# Мультистабильность

при моделировании  
экстрасистолии  
проявляется в  
сосуществовании двух или  
нескольких вариантов  
устойчивых периодических  
ритмов в системе с  
одинаковым набором  
электрофизиологических  
параметров и параметров  
стимуляции при различных  
значениях интервала  
сцепления.



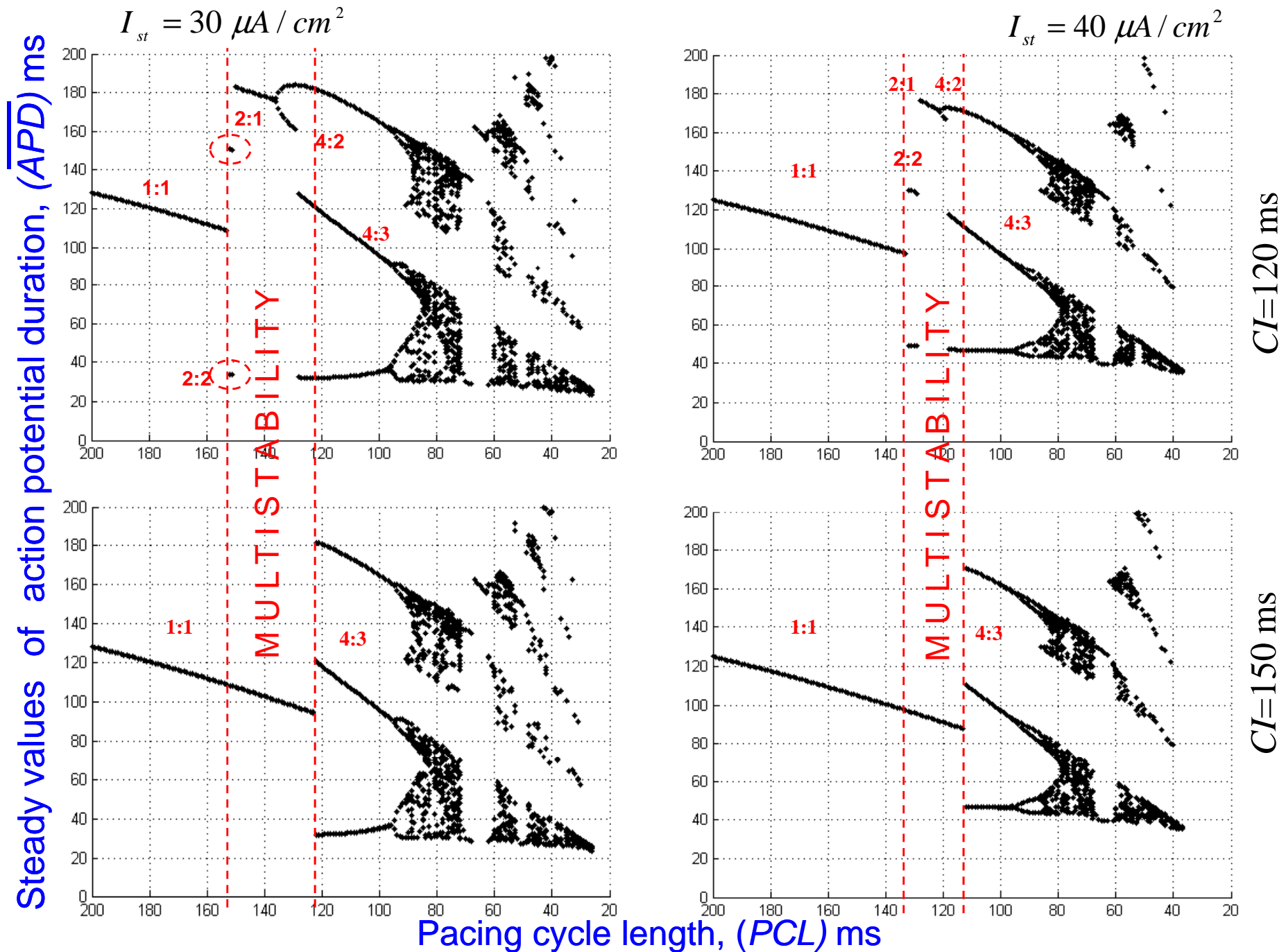
$I_{st} = 30 \mu A / cm^2$  Предварительная стимуляция: ПС=180 мс

# Tachycardia Modeling Result



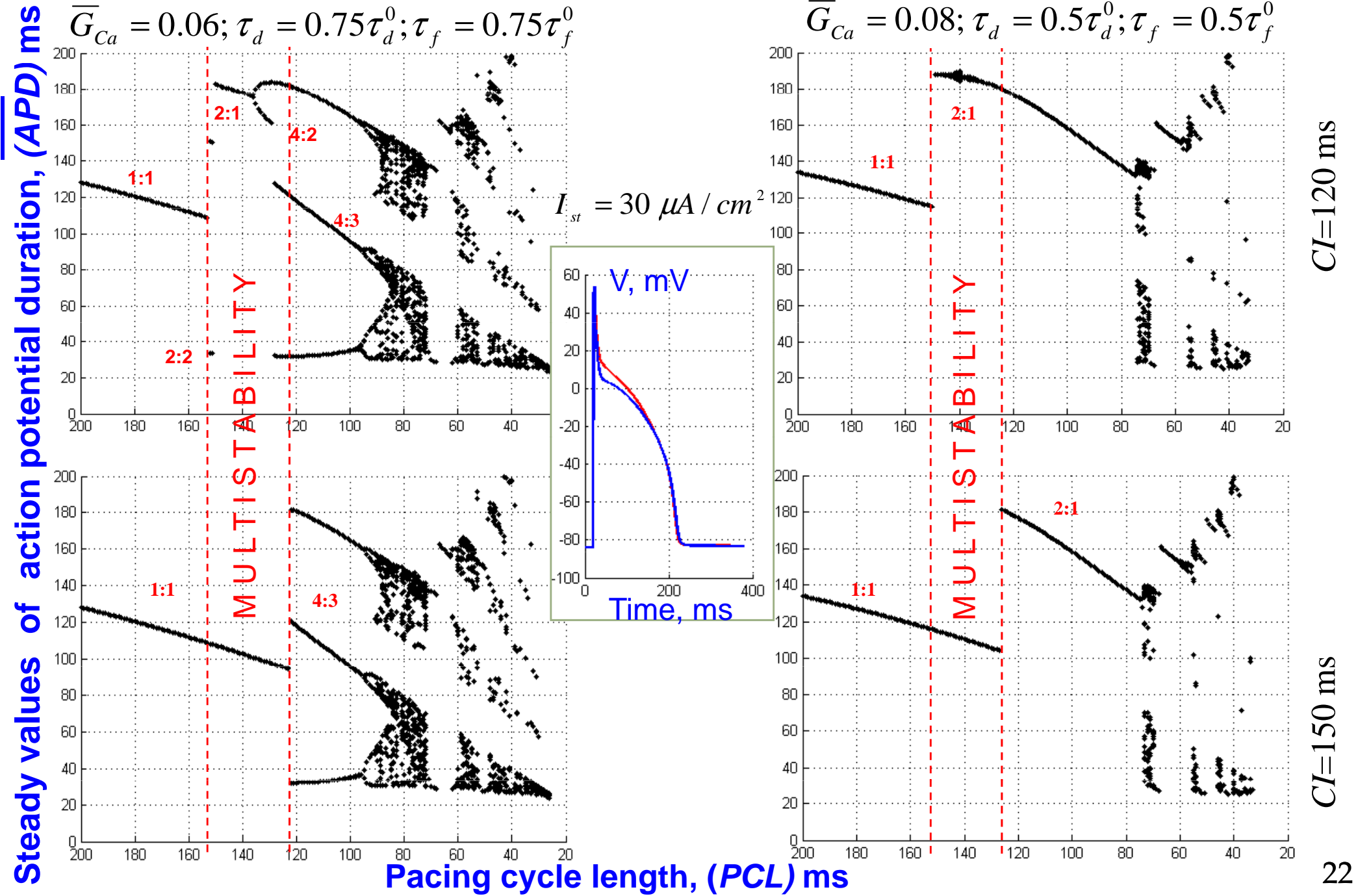


# Influence of stimulus strength



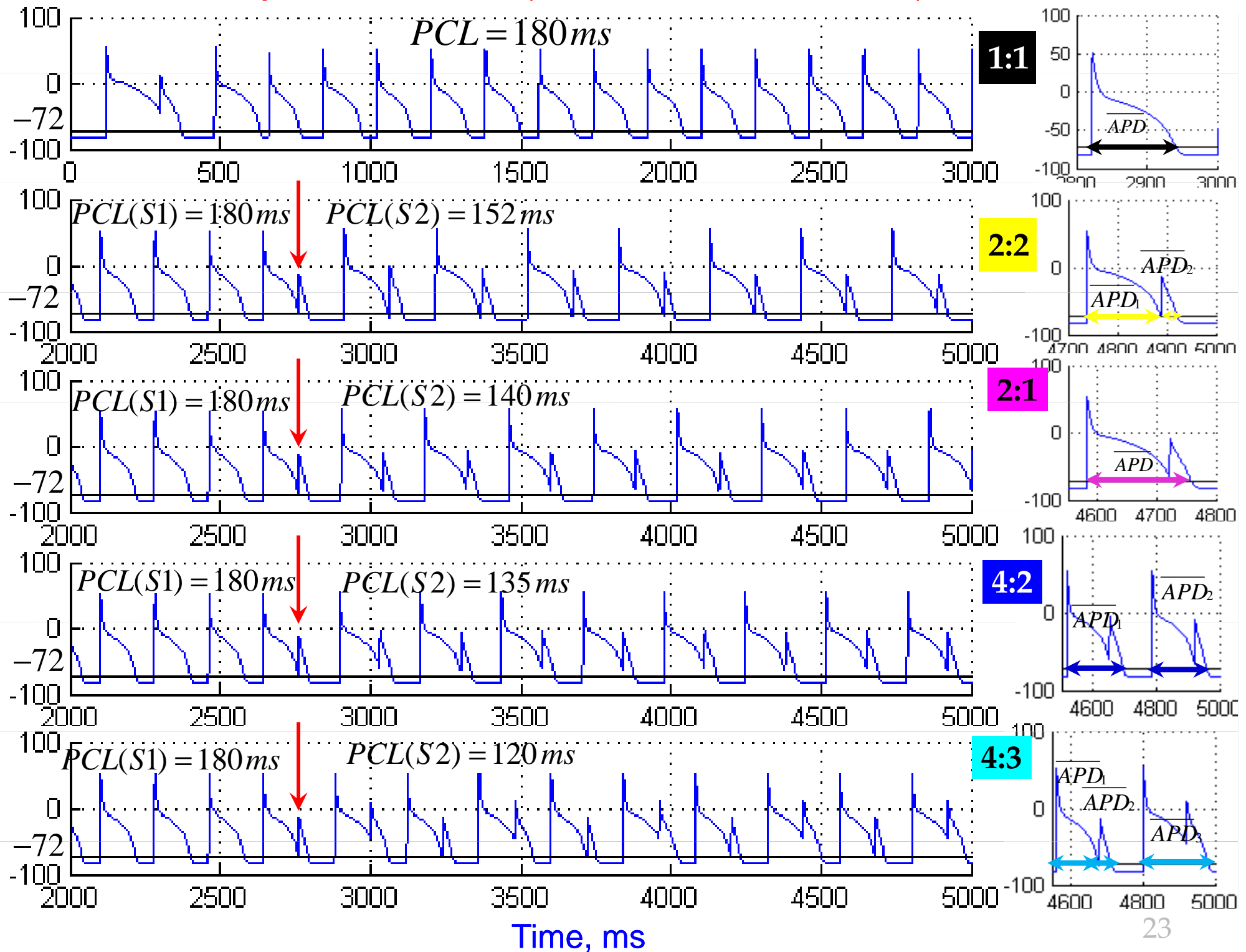
Preliminary stimulation:  $PCL=180$

# Influence of restitution properties



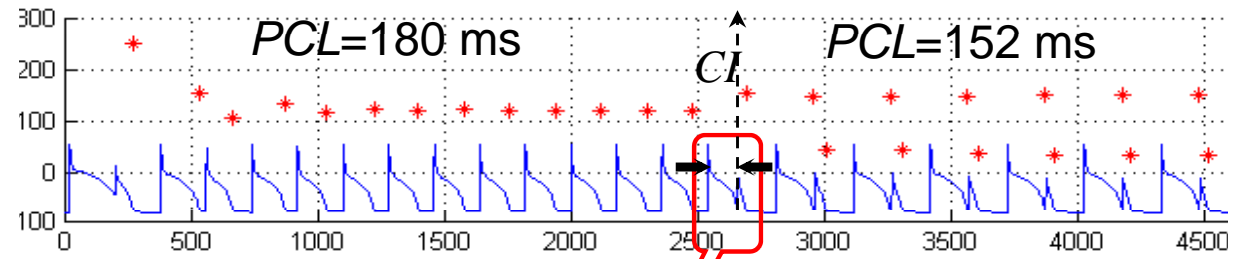
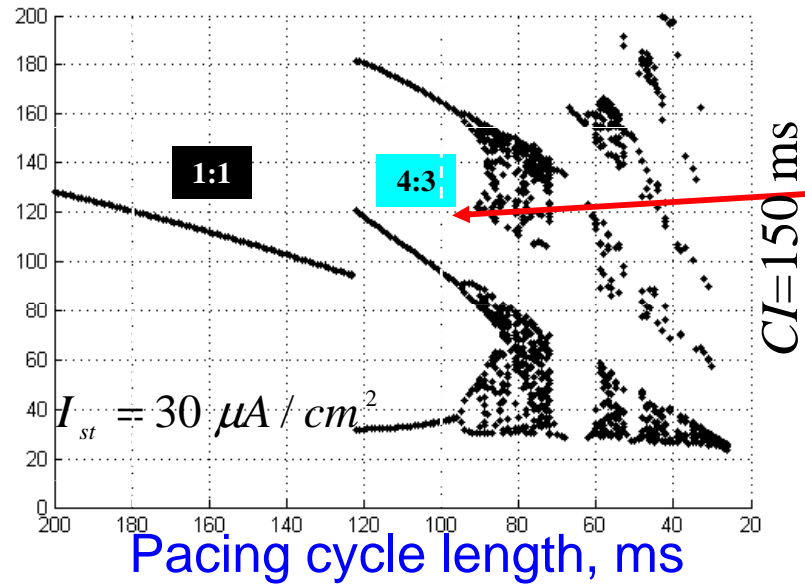
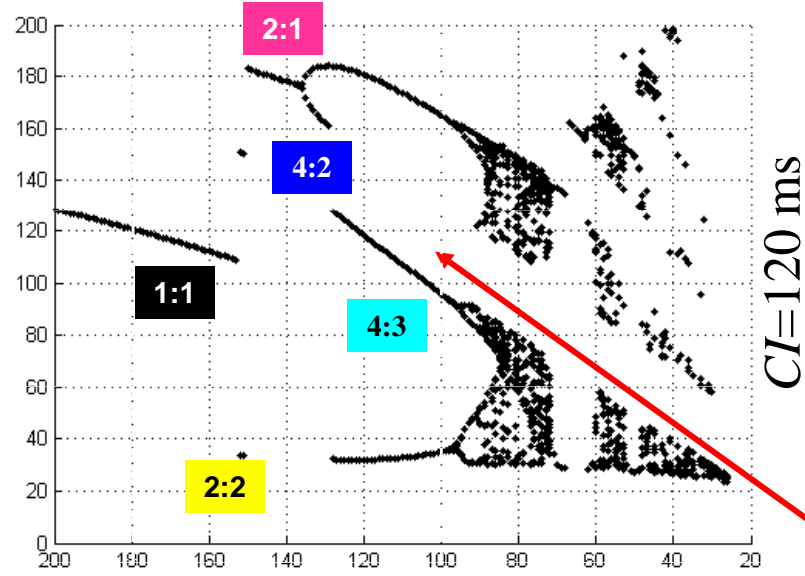
# The patterns of rhythms used for analysis

Transmembrane voltage, V( mV)

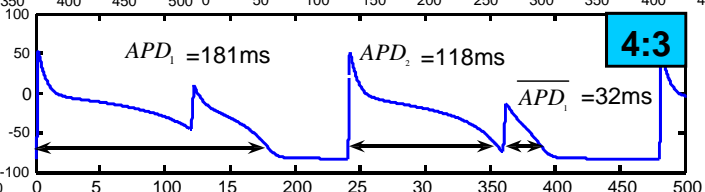
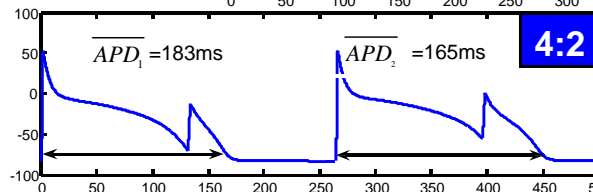
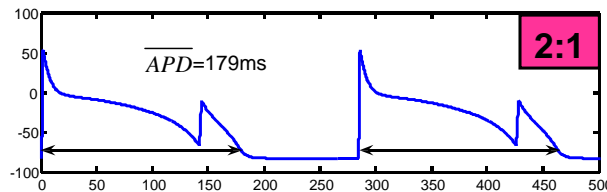
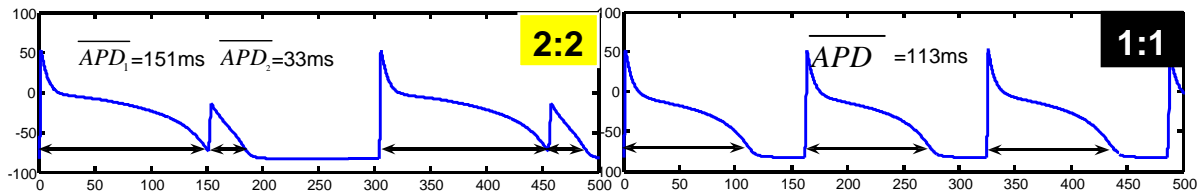
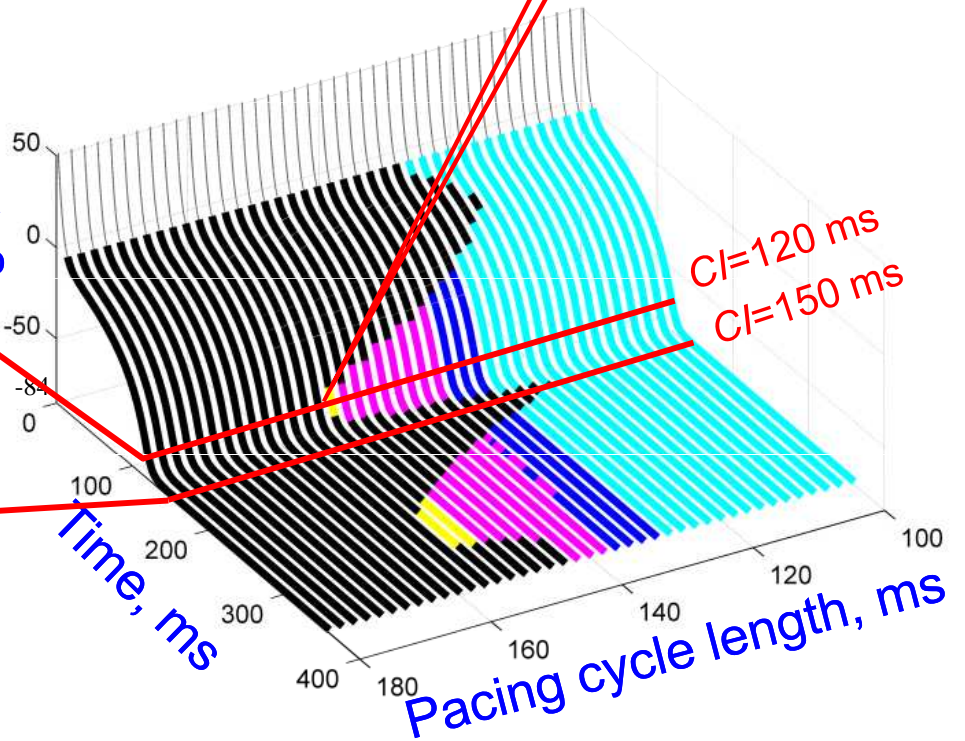


# Basins of attraction - Vulnerable windows

Steady values of action potential duration, ms



Transmembrane voltage, mV



## Ventricular Defibrillation

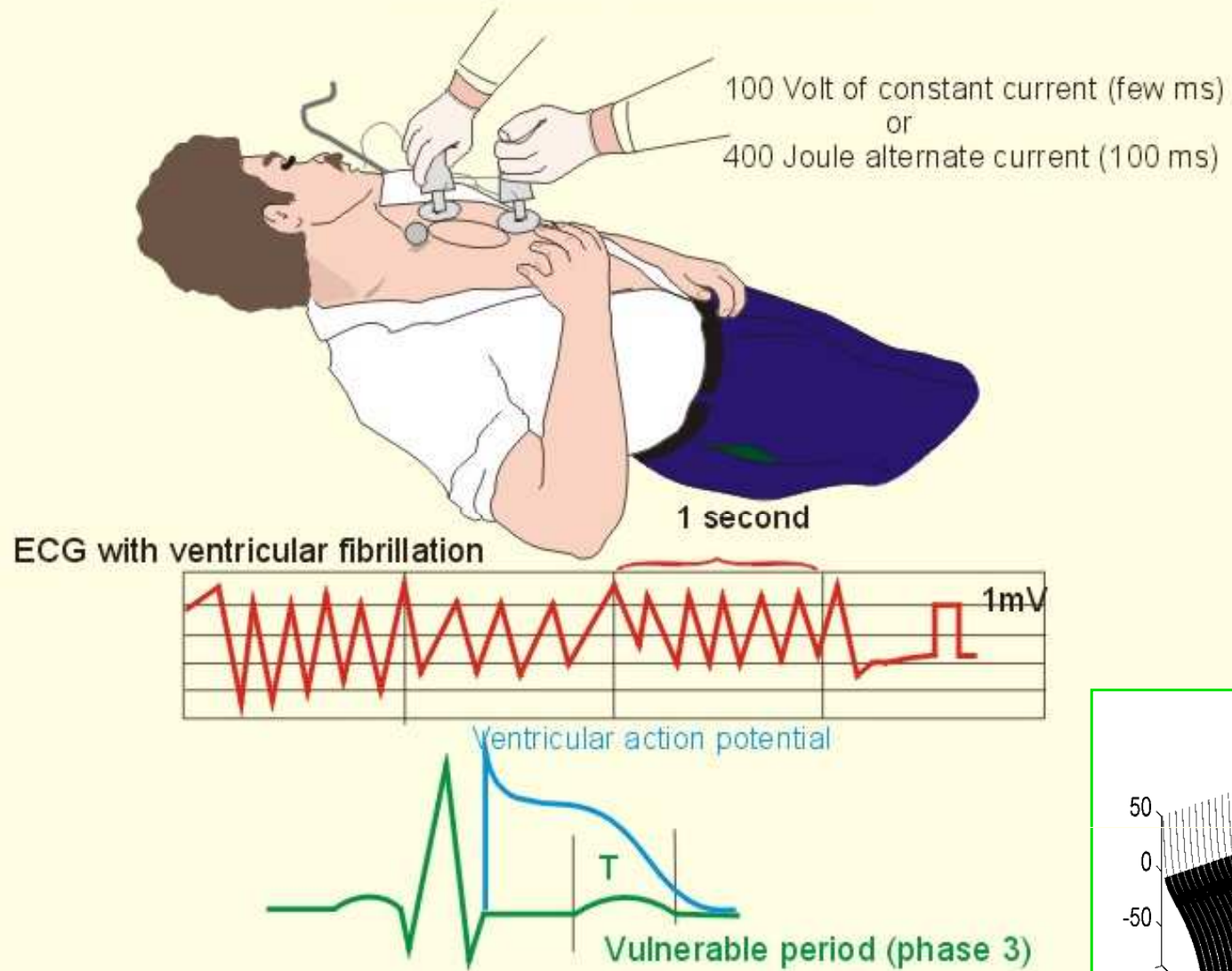
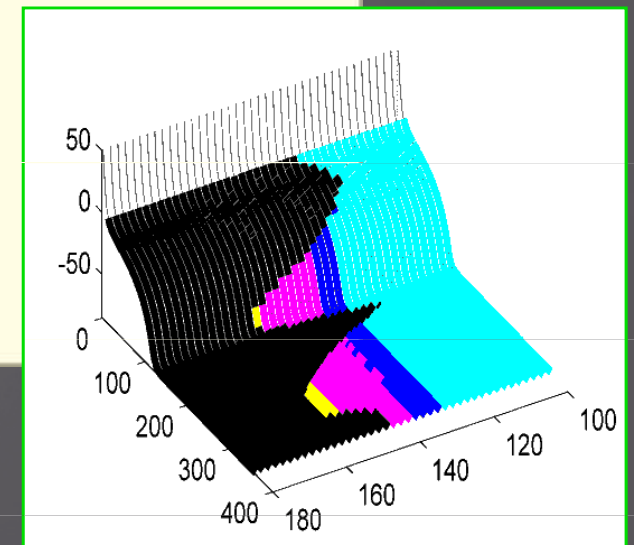


Fig. 11-10

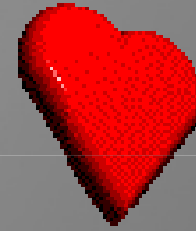




# Заключение

- Фундаментальные закономерности нелинейной динамики лежат в основе механизмов формирования сердечных ритмов.
- Показано, что мультистабильность — электрофизиологическое свойство желудочкового миоцита.
- При исследовании ЭКГ феномен мультистабильности проявляется, например, при экстрасистолии, когда преждевременное внеочередное возбуждение может приводить к разным последствиям, в частности, вызывает желудочковую экстрасистолию по типу бигеминии, тригеминии с переходом в фибрилляцию желудочков.





Listen to your heart....

Спасибо за  
внимание!