

УДК 531:518:577

В. С. Новоселов

К МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПЕЙСМЕКЕРА

1. Активный потенциал, приводящий к сокращению предсердий и желудочков сердца, генерируется в специальных клетках, называемых пейсмейкерами (водителями ритма), или *P*-клетками. Указанные клетки входят в состав всех отделов проводящей системы сердца [1–6]. При этом наблюдается градиент автоматии сердца, т. е. снижение степени автоматизации различных участков сердца. У человека в покое частота возбудимости в 1 мин синусно-предсердного узла (SA) – 60–80, предсердно-желудочного узла (AV) – 40–50, пучка Гиса – 30–40, волокон Пуркинье – около 20. В нормальных физиологических условиях генератором автоматии сердца является SA-узел, активность остальных очагов автоматии подавлена [1].

В настоящей статье рассматривается соединение ионного возбуждения мембраны *P*-клетки с нелинейным диффузионным процессом и построена простейшая автоколебательная модель пейсмейкера.

2. Пейсмейкер (водитель ритма) представляет собой комок автоколебательных клеток и состоит из атипичных специализированных мышечных клеток, которые электрофизиологически отличаются от нейронов [5, 6] сравнительно низкими значениями потенциала действия, малой скоростью нарастания и медленной деполяризацией этого потенциала [1]. Поскольку механизм самовозбуждения пейсмейкера не установлен, допустимо рассматривать различные феноменологические модели. Предлагается математическая модель пейсмейкера, построенная на основе нелинейной проводимости.

Будем предполагать, что благодаря непрерывной работе мембранных ионных насосов в ансамбле специализированных атипичных мышечных клеток создается фоновое напряжение u^* , где $u_p < u^* < u_n$. Здесь u_p – равновесный потенциал покоя, u_n – пороговый потенциал, при достижении которого в передающей клетке происходит самовозбуждение активного потенциала [5, 6]. Изменение потенциала пейсмейкерной клетки связано в основном с изменением концентрации одновалентных положительных ионов Na^+ и K^+ в аксоплазме. В межклеточном пространстве ионов Na^+ в 10 раз больше, а ионов K^+ в 40 раз меньше, чем в аксоплазме клетки в равновесном состоянии.

Существенное различие концентраций ионов вне и внутри клетки приводит к поперечному движению частиц через ионные каналы. Обозначим через f_1 удельную на 1 см² поверхности *P*-клетки величину потока в единицу времени поперечного перемещения частиц извне вовнутрь мембраны. Эта величина будет равна $f_1 = f_{11} - f_{12}$, где f_{11} – удельный входящий поток частиц, например Na^+ , f_{12} – удельный выходящий поток частиц, в основном K^+ . Изменение относительного потенциала $U = u - u^*$ трехслойной

Новоселов Виктор Сергеевич – доктор физико-математических наук, профессор кафедры механики управляемого движения факультета прикладной математики–процессов управления Санкт-Петербургского государственного университета. Количество опубликованных работ: 190. Научные направления: аналитическая механика, динамика управляемых систем, биомеханика, вероятностные процессы. E-mail: novoselov@apmath.spbu.ru, korolev@apmath.spbu.ru.

© В. С. Новоселов, 2012

мышечной мембраны может привести к изменению давления на упругом среднем слое [6] и, как следствие, – к открытию натриевых каналов при $U < 0$ или калиевых каналов при $U > 0$. Это будет вызывать убывание или возрастание потока f_1 . Поэтому при упрощенном рассмотрении принимаем

$$\frac{df_1}{dt} = -k_1 U - k_2 \frac{dU}{dt}, \quad k_1 = \text{const} > 0, \quad k_2 = \text{const} > 0. \quad (1)$$

Появление второго члена в правой части формулы (1) вызвано тем, что в отличие от типового весьма короткого и острого нервного импульса [5–7] потенциал пейсмекера должен иметь вид пологий косинусоиды с периодом T примерно в 1 с и амплитудой, превышающей величину $u_n - u^*$. Поэтому следует уменьшать величину потока при его крутом возрастании. Коэффициенты k_1 и k_2 могут регулироваться за счет изменения ширины каналов Na^+ и K^+ с помощью команд, поступающих в пейсмекер по управляющей нервной системе. Интенсивность f_1 указанного перемещения частиц будет одним из двух основных факторов, приводящих к изменению потенциала.

Вторым фактором является непосредственное воздействие электрических сил на заряженные частицы (ионы), которое создает поток просачивания извне вовнутрь мембраны с силой электрического тока f_2 . По закону Ома

$$f_2 = -\sigma U, \quad \sigma = \text{const} > 0. \quad (2)$$

Равновесная электропроводимость σ будет обратно пропорциональна электрическому сопротивлению ρ_p [8]. Самоуправляемое движение частиц, интенсивность которого определяется секундным потоком f_1 , а также подвижность частиц интенсивности f_2 изменяют равновесную электропроводимость, особенно в случае разнонаправленности потоков.

Примем в качестве характеристики потока возмущения величину

$$x = f_1 - k_2 \sigma^{-1} f_2 = f_1 + k_2 U. \quad (3)$$

Здесь принята во внимание формула (2). К потоку возмущения можно отнести токи через мембрану ионов Ca^{2+} и Cl^- . Как указывается авторами [9], концентрация ионов Ca^{2+} в околосклеточном пространстве существенно выше, чем в аксоплазме клетки. Отмеченные ионы будут протекать через мембрану как через натриевые каналы ($x > 0$), так и через калиевые каналы ($x < 0$).

Электрический ток этого дополнительного потока обозначим через f_3 . Поскольку автоколебательный режим возможен только в нелинейной динамической системе, будем предполагать возмущенный ток f_3 нелинейным. Приведем выражение с наиболее простой однородной нелинейностью относительно x^2 :

$$f_3 = \rho_p^{-1} (b_1 x^2 + b_2 x^4) U, \quad b_1 = \text{const}, \quad b_2 = \text{const}. \quad (4)$$

Постоянная ρ_p^{-1} принята для удобства записи дифференциального уравнения. Ток f_3 вида (4) можно также интерпретировать как результат воздействия подвижности частиц на электропроводимость σ . Поскольку встречные движения увеличивают электрическое сопротивление вне зависимости от знака x , то допустимо записать электропроводимость тока просачивания по закону Ома формулы (2) в виде

$$\tilde{\sigma} = \rho_p^{-1} (1 - b_1 x^2 - b_2 x^4).$$

3. Для мембраны клетки по формуле емкости конденсатора [10] имеем $Q = cU$, где Q – удельная на 1 см^2 поверхности мембраны количество электричества и c – удельная емкость на 1 см^2 той же поверхности. С целью упрощения рассуждения можно считать, что величина Q с точностью до постоянного слагаемого в основном есть общее количество положительных ионов за вычетом отрицательных в аксоплазме клетки, отвечающее 1 см^2 ее поверхности. Число данных ионов будет изменяться под действием трех вышеперечисленных факторов. При этом значительная часть входящего потока f_1 для выполнения функции пейсмекера должна переходить на соседние клетки. Как известно [5, 7], для аксона нейрона, имеющего вид протяженного цилиндра, такой переход осуществляется с помощью продольной диффузии и моделируется диффузионным членом. В случае P -клетки надо поступать по-другому. Будем считать, что на увеличение как количества электричества в аксоплазме, так и собственного потенциала пейсмекера расходуется $\frac{1}{n}$ часть потока f_1 , где n – некоторое число, большее единицы.

Продифференцируем по времени приведенное выражение для количества электричества

$$c \frac{dU}{dt} = n^{-1} f_1 + f_2 + f_3.$$

Учтя соотношения (2)–(4), имеем

$$nc \frac{dU}{dt} = x - n\rho_p^{-1}(1 - k_2\rho_p n^{-1} - b_1 x^2 - b_2 x^4)U. \quad (5)$$

Введем безразмерное время $\tau = \sqrt{k_1 n^{-1} c^{-1}} t$ и безразмерный параметр $\varepsilon = (n\rho_p^{-1} - k_2)(k_1 nc)^{-\frac{1}{2}}$. В силу (1), (3) и (5) для фазовых переменных x и $y = -\sqrt{k_1 nc} U$ получим систему уравнений

$$\begin{aligned} \frac{dx}{d\tau} &= y, \\ \frac{dy}{d\tau} &= -x - \varepsilon(1 - a_1 x^2 - a_2 x^4)y, \end{aligned} \quad (6)$$

в которой принято, что $a_i = nb_i(n - k_2\rho_p)^{-1} = \text{const}$, $i = 1, 2$. Будем предполагать $k_2\rho_p < n$, тогда $a_i b_i^{-1} > 0$ и $\varepsilon > 0$.

4. Дифференциальные уравнения (6) отвечают нелинейной системе с одной степенью свободы, близкой к консервативной, имеющей потенциальную энергию $\Pi = \frac{1}{2}x^2$ и интеграл механической энергии в виде $\frac{1}{2}(x^2 + y^2) = h = \text{const}$. Поэтому можно применить теорию построения устойчивых предельных циклов, изложенную, например, в книге [11]. Эта теория построена на анализе функции последования [12]. В соответствии с указанной теорией исследуем интеграл по замкнутому контуру $\eta = \oint (F_2 dx - F_1 dy)$, где F_1 и F_2 – нелинейные члены правых частей уравнений (6). Для рассматриваемой задачи контур интегрирования имеет вид

$$x = R \sin \varphi, \quad y = R \cos \varphi, \quad \varphi = \tau, \quad 0 \leq \varphi \leq 2\pi, \quad (7)$$

далее

$$F_1 = 0, \quad F_2 = -(1 - a_1 x^2 - a_2 x^4)y, \quad h = \frac{1}{2}(x^2 + y^2) = \frac{1}{2}R^2 \geq 0. \quad (8)$$

Величина R , представляющая собой нулевое приближение амплитуды автоколебаний, подлежит определению по следующему правилу. Отыскиваем корни η_j уравнения $\eta(h_j) = 0$, для которых $\left. \frac{d\eta}{dh} \right|_{h=h_j} \neq 0$. Если указанная производная отрицательна, то цикл колебаний, отвечающий η_j , будет устойчивым; если производная положительна, – то неустойчивым. Из формулы (8) следует, что нас могут интересовать только неотрицательные корни $\eta_j \geq 0$.

Для задачи пейсмекера на основании (7) и (8) получим

$$\eta(h) = -\pi h(2 - a_1 h - a_2 h^2), \quad (9)$$

$$\frac{d\eta}{dh} = -2\pi(1 - a_1 h - \frac{3}{2}a_2 h^2). \quad (10)$$

Ниже рассмотрим возможные варианты.

Формулы (9) и (10) показывают, что положение равновесия $h_1 = 0$, которому отвечает значение потенциала $u = u^*$, будет устойчивым.

Пусть $a_1 = 0$, тогда $h_2 = \sqrt{2a_2^{-1}}$, $a_2 > 0$. Если $a_2 = 0$, то $h_2 = 2a_1^{-1}$, $a_1 \neq 0$. В первом и во втором случаях по формуле (10) получаем неустойчивый предельный цикл.

При $a_1, a_2 \neq 0$ с помощью формул (9) и (10) находим

$$\frac{d\eta}{dh_{2,3}} = -\pi(a_1 h_{2,3} - 4). \quad (11)$$

По формуле (9)

$$h_{2,3} = a_1^{-1}(-\alpha^{-1} \pm |\alpha|^{-1}(1 + 4\alpha)^{\frac{1}{2}}), \quad (12)$$

где $\alpha = 2a_2 a_1^{-2} \geq -\frac{1}{4}$. Отсюда $a_2 \geq -\frac{1}{8}a_1^2$.

Пусть $\alpha > 0$. По формуле (11) с учетом (12)

$$\frac{d\eta}{dh_{2,3}} = \pi\alpha^{-1}(1 + 4\alpha \mp \sqrt{1 + 4\alpha}) > 0.$$

Цикл оказывается неустойчивым.

Рассмотрим случай $\alpha < 0$, т. е. $-\frac{1}{8}a_1^2 \leq a_2 < 0$. В силу формул (11) и (12) имеем

$$\frac{d\eta}{dh_{2,3}} = -\pi|\alpha|^{-1} \left(\pm \sqrt{1 - 4|\alpha|} + 1 - 4|\alpha| \right), \quad |\alpha| \leq \frac{1}{4}.$$

Отсюда следует $\frac{d\eta}{dh_2} < 0$, $\frac{d\eta}{dh_3} > 0$. Формула (12) показывает, что корень η_2 для данного случая будет положительным при $a_1 > 0$.

Приходим к следующему выводу. Для существования устойчивого предельного цикла необходимо и достаточно выполнение условий $a_1 > 0$, $-\frac{1}{8}a_1^2 \leq a_2 < 0$. Главная часть амплитуды автоколебания в соответствии с формулой (8) имеет вид

$$R = \sqrt{2h_2} = |a_2|^{-\frac{1}{2}} \left(a_1 + \sqrt{a_1^2 + 8a_2} \right)^{\frac{1}{2}}.$$

Производная $\frac{\partial R}{\partial |a_2|}$ будет отрицательной. Поэтому можно считать, что значение $a_2 = -\frac{1}{8}a_1^2$ отвечает $\min R = 2\sqrt{2}a_1^{-\frac{1}{2}}$. Запишем фазовые переменные порождающего решения

$$x = R \sin(\omega t + \beta), \quad y = R \cos(\omega t + \beta), \quad \omega = \sqrt{k_1 n^{-1} c^{-1}}, \quad \beta = \text{const.} \quad (13)$$

5. Рассмотрим возможные числовые значения параметров модели. Примем указанные в книге [13] значения: $c = 10^{-6} \text{ Ф} \cdot \text{см}^{-2}$, $\rho_p = 10^3 \text{ Ом} \cdot \text{см}^{-2}$. Если $\varepsilon = 0$, то решение системы (6) представляет собой гармоническое колебание с периодом по τ в 2π и по t с периодом T , равным длительности сердечного цикла. Величина T равна отношению 60 с к числу сердечных сокращений в 1 мин. С помощью формулы (13) запишем $\omega = \sqrt{k_1 n^{-1} c^{-1}} = 2\pi T^{-1}$. Отсюда $k_1 = 4\pi^2 n c T^{-2} = 4\pi^2 n T^{-2} 10^{-6} \text{ Ф} \cdot \text{см}^{-2} \cdot \text{с}^{-2}$. Учитывая обозначения для параметра ε , имеем $k_2 = \pi \rho_p^{-1} - \varepsilon \sqrt{k_1 n c} = n (\rho_p^{-1} - 2\pi \varepsilon c T^{-1}) \text{ Ф} \times \text{см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$. При $\varepsilon = 0.001$ будет $k_2 = n (1 - 2\pi T^{-1} \cdot 10^{-6}) \cdot 10^{-3}$. Полученные выражения показывают, что коэффициент k_1 обратно пропорционален квадрату длительности сердечного цикла. Увеличение коэффициента k_1 приводит к учащению пульса. Изменение длительности сердечного цикла также связано с варьированием коэффициента k_2 .

Для оценки силы тока по закону Ома будем исходить из значений порогового потенциала $u_n = 75 \text{ мВ}$ и потенциала покоя $u_p = -90 \text{ мВ}$, указанных в работе [14] для клеток проводящей системы сердца и миокарда. Принимаем минимальное значение $R = 2\sqrt{2}a_1^{-\frac{1}{2}} \text{ А} \cdot \text{см}^{-2}$. При этом $a_2 = -\frac{1}{8}a_1^2$. По формуле (13)

$$\begin{aligned} x &= 2\sqrt{2}a_1^{-\frac{1}{2}} \sin(2\pi T^{-1}t + \beta), \\ U &= -y(k_1 n c)^{\frac{1}{2}} = -\sqrt{2}\pi^{-1}Tn^{-1}c^{-1}a_1^{-\frac{1}{2}} \cos(2\pi T^{-1}t + \beta). \end{aligned} \quad (14)$$

Для выполнения функции пейсмекера должно быть $U = m(u_n - u^*)$, $m > 1$. Можно считать, что $u^* = -80 \text{ мВ}$. Если принять, что потенциал пейсмекера не может быть ниже потенциала покоя $u \geq u_p$, то надо взять $m = 2$. Обозначим через $A > 0$ величину амплитуды U . Будем иметь $A = 0.01 \text{ В}$ и по формуле (2) порядок тока f_2 , равным $10^{-5} \text{ А} \cdot \text{см}^{-2}$. В соответствии с формулой (14) получаем

$$A = \sqrt{2}\pi^{-1}Tn^{-1}c^{-1}a_1^{-\frac{1}{2}}, \quad na_1^{\frac{1}{2}} = \sqrt{2}\pi^{-1}T \cdot 10^8, \quad \text{см}^2 \cdot \text{А}^{-1}. \quad (15)$$

По формулам (3) и (14)

$$f_1 = 2\sqrt{2}a_1^{-\frac{1}{2}} \left[\sin(2\pi T^{-1}t + \beta) + \left(\frac{T}{2\pi \rho_p c} - \varepsilon \right) \cos(2\pi T^{-1}t + \beta) \right].$$

Учитывая числовые значения переменных, величину ε в скобке можно опустить и записать

$$f_1 = \sqrt{2}\pi^{-1}Ta_1^{-\frac{1}{2}} \cdot 10^3 [\cos(2\pi T^{-1}t + \beta) + 2\pi T^{-1} \cdot 10^{-3} \sin(2\pi T^{-1}t + \beta)].$$

Примем порядок величины для f_1 как основного тока, равным $10^{-4} \text{ А} \cdot \text{см}^{-2}$. Для этого положим $a_1^{\frac{1}{2}} = \sqrt{2}\pi^{-1}T \cdot 10^7$. По формуле (15) имеем $n = 10$.

Перейдем к вычислению динамической электропроводимости. Найдем переводной множитель от b_i к a_i

$$n^{-1}(n - k_2 \rho_p) = 2\pi \varepsilon c \rho_p T^{-1}. \quad (16)$$

Примем во внимание, что

$$a_1 x^2 + a_2 x^4 = 2 \sin^2 2(2\pi T^{-1}t + \beta). \quad (17)$$

В результате получаем

$$\tilde{\sigma} = \sigma(1 - 4\pi\epsilon T^{-1} \cdot 10^{-3} \sin^2 2(2\pi T^{-1}t + \beta)). \quad (18)$$

С помощью формул (4), (14)–(17) вычислим силу тока возмущения (в $\text{А} \cdot \text{см}^{-2}$)

$$f_3 = -4\pi\epsilon T^{-1} \cdot 10^{-8} \sin^2 2(2\pi T^{-1}t + \beta) \cos(2\pi T^{-1}t + \beta). \quad (19)$$

6. Полученные числовые значения отвечают случаю гладкого изменения потенциала пейсмекера при условии, что он не опускается ниже потенциала покоя клеток проводящей системы сердца и миокарда, равного -90 мВ. Если допустить, что график потенциала пейсмекера опускается ниже значения равновесного потенциала, то параметры модели можно выбрать другими, менее контрастными.

Ритм автовозбуждений пейсмекера регулируется внешними нервными (симпатическими и парасимпатическими) и гуморальными (через кровь) воздействиями. Симпатические волокна, идущие в составе сердечных нервов, несут импульсы, убыстряющие ритм пейсмекера, а парасимпатические волокна (составная часть сердечных блуждающих нервов) проводят импульсы, замедляющие сердечный ритм [3]. По предлагаемой модели ритм автоколебаний пейсмекера может регулироваться изменением коэффициентов k_1 и k_2 , которое связано с изменением ионного потока через мембрану пейсмекера и обеспечивается химическим синапсом между терминалами аксонов нейронов, составляющих указанные нервные волокна, и P -клетками [5, 6].

Как показано в п. 5, коэффициент k_1 обратно пропорционален квадрату длительности сердечного цикла. Из зависимости k_2 от T можно сделать следующее заключение. Положительное изменение коэффициента k_2 приводит к понижению частоты пульсации. Уменьшение этого коэффициента отвечает возрастанию частоты пульсаций. На основании формулы для f_1 из п. 5 устанавливаем, что амплитуда регулирующего ионного тока f_1 пропорциональна длительности сердечного цикла. С помощью формул (18) и (19) приходим к следующему выводу. Учащение пульса вызывает уменьшение электропроводимости $\tilde{\sigma}$, т. е. к увеличению электрического сопротивления. Ток возмущения f_3 растет при учащении пульса.

Модель пейсмекера в виде системы (6) существенно отличается от обычно рассматриваемого как основа модели сердца [5, 6] классического уравнения Ван-дер-Поля, для которого положение равновесия является неустойчивым [11]. При неустойчивости положения равновесия достаточно небольшого возмущения, чтобы выйти на режим автоколебания. В действительности при остановке сердца для его запуска требуется короткое воздействие достаточно сильного тока. Предлагаемая модель с устойчивым положением равновесия удовлетворяет этому требованию.

Литература

1. Словарь физиологических терминов / редкол.: И. А. Агаджанянц, О. С. Андрианов, А. А. Башкиров и др.; отв. ред. О. Г. Газенко. М: Наука, 1987. 448 с.
2. Биологический энциклопедический словарь / редкол.: А. А. Баев, Г. Г. Винберг, Г. А. Заварзин и др.; гл. ред. М. С. Гиляров. М.: Сов. энциклопедия, 1989. 864 с.
3. Анатомия человека: в 2 т. Т. 2 / авт.: Э. И. Борзяк, В. Я. Бочаров, Л. И. Волкова и др.; под ред. М. Р. Сапина. М.: Медицина, 1986. 480 с.

4. *Keener J., Sneyd J. Mathematical physiology // Interdisciplinary Applied Mathematic. 1998. Vol. 8. 727 p.*
5. *Новоселов В. С. Статистические модели нейродинамики: препринт факультета прикладной математики–процессов управления СПбГУ. СПб.: Науч.-исслед. ин-т химии С.-Петерб. ун-та, 2004. 64 с.*
6. *Новоселов В. С. Статистическая динамика: учеб. пособие. СПб.: Изд-во С.-Петерб. ун-та, 2009. 393 с.*
7. *Новоселов В. С. К имитационному моделированию нервного импульса // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 10: Прикладная математика, информатика, процессы управления. 2011. Вып. 4. С. 73–83.*
8. *Физиологический энциклопедический словарь / редкол.: Д. М. Алексеев, А. М. Бонч-Бруевич, А. С. Боровик-Романов и др.; гл. ред. А. М. Прохоров. М.: Сов. энциклопедия, 1983. 928 с.*
9. *Беркинблит М. Б., Жердяев А. В., Тарасова О. Г. Задачи по биологии человека и животных: экспер. учеб. пособие. М.: МИРОС, 1995. 176 с.*
10. *Тамм И. Е. Основы теории электричества: учеб. пособие для вузов. М.: Наука, 1989. 504 с.*
11. *Новоселов В. С., Королев В. С. Аналитическая механика управляемой системы: учеб. пособие. СПб.: Изд-во С.-Петерб. ун-та, 2005. 298 с.*
12. *Петровский И. Г. Лекции по теории обыкновенных дифференциальных уравнений. М.: Наука, 1964. 272 с.*
13. *Жаботинский А. М. Концентрационные автоколебания. М.: Наука, 1974. 179 с.*
14. *Кринский В. И., Медвинский А. Б., Панфилов А. В. Эволюция автоволновых вихрей. М.: Знание, 1986. 48 с. (Сер. Математика, кибернетика. № 8).*

Статья рекомендована к печати проф. Ю. М. Далем.

Статья принята к печати 21 июня 2012 г.