

УДК 616.124-072.7-092.9

**МОДЕЛЬ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА И ФОРМИРОВАНИЯ КАРДИОЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ПОЛЯ У СОБАКИ****Артеева Н.В., Витязев В.А., Шмаков Д.Н.***ФГБУН «Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук», Сыктывкар, e-mail: natalia.arteyeva@gmail.com*

На основе измерения кардиопотенциалов на эпикарде, в интрамуральных слоях миокарда желудочков сердца и на поверхности торса собак, разработана компьютерная модель де- и реполяризации желудочков сердца и формирования кардиоэлектрического поля у собаки. Модель основана на реальных геометрических характеристиках сердца и торса животных и включает такие параметры, как скорость проведения возбуждения, локализация и очередность первичных очагов возбуждения, длительность потенциалов действия кардиомиоцитов и ее гетерогенное распределение в желудочках сердца. Модель детально воспроизводит процессы де- и реполяризации в желудочках сердца собаки и отображение этих процессов на поверхность туловища. Адекватность модели подтверждается высоким сходством между смоделированным и экспериментально измеренным кардиоэлектрическим полем на поверхности туловища. Модель не только обобщает и визуализирует экспериментальные данные, но может служить самостоятельным инструментом исследования механизмов формирования кардиоэлектрического поля. Изменяя параметры модели, можно исследовать такие факторы формирования кардиоэлектрического поля, как скорость проведения возбуждения, локализация первичных очагов возбуждения, длительность потенциалов действия и ее неоднородное распределение в желудочках сердца, форма торса, положение и ориентация сердца в грудной клетке.

**Ключевые слова:** кардиоэлектрическое поле, желудочки сердца, деполяризация, реполяризация, длительность потенциалов действия, собака, моделирование

**A MODEL OF ELECTRICAL ACTIVITY OF THE HEART VENTRICLES AND CARDIOELECTRIC FIELD FORMATION IN DOG****Arteeva N.V., Vityazev V.A., Shmakov D.N.***Institute of Physiology, Komi Science Centre, Russian academy of sciences, Syktyvkar, e-mail: natalia.arteyeva@gmail.com*

On the basis of the measurements of cardiac potentials on epicardium, in the intramural myocardial layers of the heart ventricles and on the torso surface of dogs, a computer model of de- and repolarization of the heart ventricles and cardioelectric field formation in dog was developed. The model is based on real geometric characteristics of heart and torso of animals and includes such parameters as excitation velocity, localization and sequence of primary foci of excitation, the duration of cardiac myocytes' action potentials and its heterogeneous distribution in the heart ventricles. The model reproduces in detail the processes of de- and repolarization in the canine heart ventricles and the reflection of these processes onto the body surface. The adequacy of the model is confirmed by the high similarity between the simulated and experimentally measured cardiac electric field on the body surface. The model not only generalizes and visualizes the experimental data, but it can serve as an independent tool for studying the mechanisms of the cardioelectric field formation. Changing the model parameters, one could investigate such factors of cardioelectric field formation, such as excitation velocity, primary excitation foci location, action potential duration and its inhomogeneous distribution in the heart ventricles, the shape of the torso, the position and orientation of the heart in the chest.

**Keywords:** cardioelectric field, heart ventricles, depolarization, repolarization, action potential duration, dog, simulation

Математическое моделирование – неотъемлемый инструмент современного физиологического, в частности электрофизиологического исследования. На сегодняшний день создано множество моделей сердца человека и животных [1–3], но не всегда эти модели основаны на электрофизиологических данных, полученных на одном и том же объекте исследования. Среди экспериментальных животных собака представляет особый интерес в силу сходства процессов де- и реполяризации сердца человека и собаки [4]. До настоящего времени не созданы корректные методы, позволяющие проводить исследования процессов деполяризации и реполяризации интрамуральных сло-

ев миокарда человека. Вместе с тем изучать электрическую гетерогенность миокарда и реактивность сердца на действие различных факторов возможно на открытом сердце животных, с последующей экстраполяцией экспериментальных данных на сердце человека. Таким образом, собака является удобным объектом для создания моделей различных заболеваний сердца человека, связанных с нарушениями ритма, проводимости и сократимости.

Ранее нами был получен большой объем экспериментальных данных о формировании кардиоэлектрического поля у собаки [5–6]. Уникальность этих данных в том, что измерения на эпикарде, в интрамураль-

ных слоях миокарда желудочков и на поверхности туловища производили на одних и тех же животных, что позволило получить максимально объективную картину. Однако если на эпикарде и поверхности туловища отводящие электроды были расположены достаточно равномерно, то количество электродов в интрамуральных слоях было ограничено в силу объективных причин.

Целью данной работы было создание детальной трехмерной модели желудочков сердца собаки, которая позволила бы обобщить имеющиеся экспериментальные данные и могла бы служить самостоятельным инструментом исследования механизмов формирования кардиоэлектрического поля.

### Материалы и методы исследования

**Экспериментальные данные.** Формирование кардиоэлектрического поля изучали у взрослых беспородных собак обоего пола ( $N = 21$ ) путем синхронной многоканальной регистрации кардиопотенциалов. Потенциалы регистрировали в униполярных отведениях относительно терминали Вильсона на эпикарде и в интрамуральных слоях желудочков сердца, а также на поверхности туловища животных [5–6]. При обращении с животными соблюдали международные правила (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals – публикация US National Institutes of Health: NIH Publication № 85–23, ред. 1996).

Для измерения потенциалов на поверхности туловища использовали 64 подкожных игольчатых электрода, распределенных по поверхности туловища в виде равномерной сетки из 8 рядов и 8 столбцов. ЭКГ записывали при положении животных лежа на спине. Для регистрации эпикардиальных электрограмм использовали 64-электродную эпикардиальную сетку, равномерно охватывающую поверхность желудочков. В интрамуральных слоях электрограммы записывали с помощью игольчатых электродов.

Одновременно (синхронно) с измерением потенциалов на поверхности туловища, эпикарде и в интрамуральных слоях желудочков записывали «контрольные» ЭКГ в отведениях от конечностей.

**Модель.** Разработанная нами ранее дискретная компьютерная модель желудочков сердца [7] была адаптирована для геометрии сердца и торса собаки. Расположение очагов первичной активации задавали в соответствии с экспериментальными данными [5–6]. Для каждого элемента модели значение длительности потенциалов действия (ПД) вычисляли с помощью интерполяции на основе значений, заданных в «узловых точках» модели, которые были равномерно распределены по внешней и внутренним поверхностям модели (рис. 1). «Узловые точки» были расположены в модели таким образом, чтобы было возможно моделировать градиенты длительности ПД во всех направлениях – апикобазальном, переднезаднем, межжелудочковом и трансмуральном. Значения длительности ПД в «узловых точках» задавали на основе данных измерений в интрамуральных слоях желудочков и на эпикарде [5–6].

Форму ПД для ячеек модели задавали на основе модели желудочкового ПД собаки [8]. Фазу реполяризации потенциала действия укорачивали/удлиняли в соответствии со значением длительности ПД для данного элемента модели. Момент окончания реполяризации для ячеек модели вычисляли как сумму времени активации и длительности ПД. Величину потенциала в точке наблюдения на поверхности торса вычисляли как

$$V_{obs} = -K * \sum_{i=1}^N \text{Grad}_i * \mathbf{R} / R^3,$$

где  $V_{obs}$  – значение потенциала в точке наблюдения,  $\mathbf{R}$  – вектор, соединяющий  $i$ -ю ячейку модели и точку наблюдения на поверхности торса,  $\text{Grad}_i$  – градиент потенциала в  $i$ -й ячейке модели,  $N$  – суммарное число элементов модели,  $i$  – порядковый номер ячейки ( $i = 1 \dots N$ ),  $K$  – коэффициент, описывающий свойства туловища как объемного проводника.

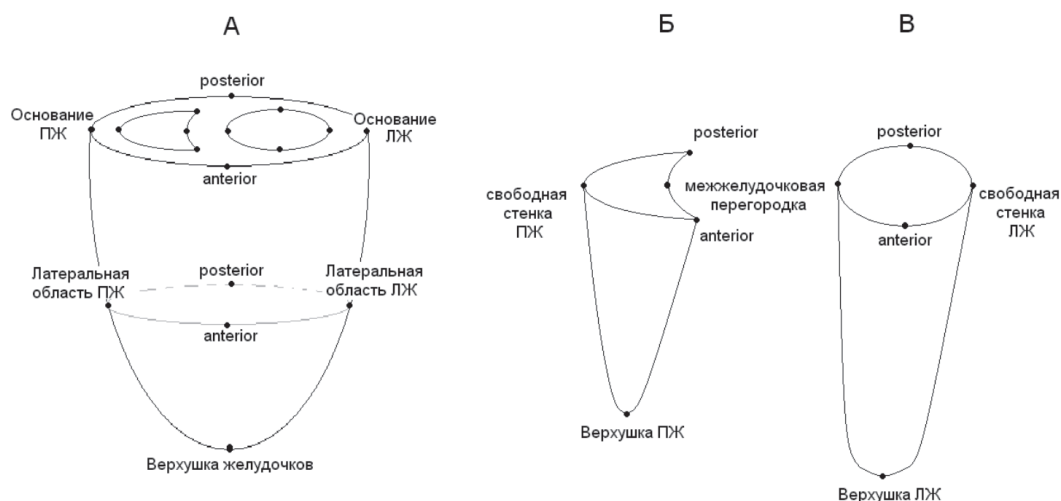


Рис. 1. Схема положения «узловых точек» в модели желудочков сердца: ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек, posterior – задняя поверхность желудочков, anterior – передняя поверхность желудочков. А – внешняя (эпикардиальная) поверхность модели, Б – эндокардиальная поверхность ПЖ, В – эндокардиальная поверхность ЛЖ

Градиент потенциала в *i*-й ячейке модели вычисляли как

$$\text{Grad}_i = \sum_{k=1}^{12} \mathbf{R}_k * (p_i - p_k),$$

где  $\mathbf{R}_k$  – вектор, соединяющий *i*-ю ячейку с одной из 12 соседних ячеек модели,  $p_i$  – величина потенциала в *i*-й ячейке,  $p_k$  – величина потенциала в соседней ячейке модели в данный момент времени, *k* – порядковый номер соседней ячейки модели ( $k = 1..12$ ).

Положение точек на поверхности туловища, для которых вычисляли внесердечные кардиопотенциалы, задавали с учетом реалистичной формы тора собаки. При вычислениях использовали «стандартную» форму тора собаки (с умеренно заостренной грудной клеткой) и характерное для собаки соотношение величины тора и сердца, а также реалистичную пространственную ориентацию сердца: сердце было наклонено вправо (поворот продольной оси сердца во фронтальной плоскости на 30°), а его верхушка приближена к вентральной поверхности грудной клетки (поворот продольной оси сердца в сагиттальной плоскости на 45°). Геометрический центр сердца был расположен посередине грудной клетки и приближен к ее поверхности.

### Результаты исследования и их обсуждение

**Последовательность деполяризации.** Смоделированная последовательность деполяризации миокарда желудочков собаки представлена на рис. 2, А. Первичные очаги деполяризации задавали в соответствии с экспериментальными данными [4–5] в следующей очередности и в следующих областях модели: (1) на границе нижней и средней трети субэндокардиальной поверхности левой стороны межжелудочковой перегородки (0 мс); (2) в основании папиллярных мышц левого желудочка (0–5 мс); (3) в осно-

вании передней папиллярной мышцы правого желудочка (0–5 мс). В модели имели место два очага выхода возбуждения на эпикардиальную поверхность: (1) нижняя (верхушечная) передняя область свободной стенки правого желудочка вблизи ее присоединения к межжелудочковой перегородке и (2) нижняя передняя область свободной стенки левого желудочка. Распространение активации шло от эндокарда к эпикарду и от верхушки к основанию желудочков, с более быстрым охватом возбуждением субэндокардиальных слоев. В межжелудочковой перегородке активация распространялась слева направо и снизу вверх. В последнюю очередь активация достигала латеральных областей в субэпикарде левого желудочка. Правый желудочек деполяризовался в целом быстрее, чем левый желудочек. Длительность деполяризации составила 42 мс. Смоделированная последовательность активации соответствует как собственным экспериментальным данным [5–6], так и данным других исследователей [4, 9].

Представлены трансверсальные (Transversal) и фронтальные (Frontal) проекции модели. Время де- и реполяризации указано от момента появления первых деполяризованных элементов в модели, значения длительности ПД – в абсолютных значениях.

**Распределение длительности ПД.** Распределение длительностей ПД в желудочках сердца собаки (рис. 2, Б) моделировали на основе экспериментальных данных [5–6]. Наиболее короткие ПД были в латеральной области эпикардиальной поверхности правого желудочка, наиболее длинные ПД – на латеральной поверхности левого желудочка.

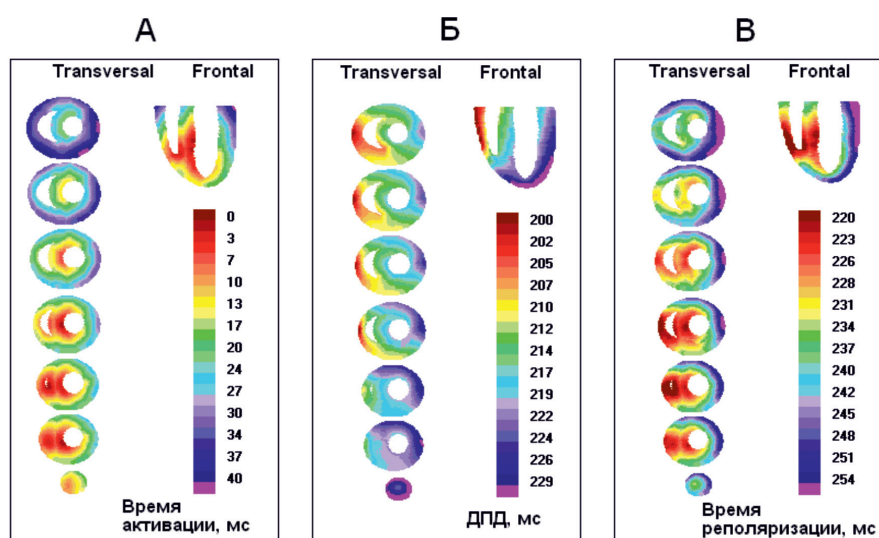


Рис. 2. Смоделированная последовательность деполяризации (А), распределение длительностей ПД (Б) и последовательность реполяризации (В) в желудочках сердца собаки в норме

Апикобазальный градиент длительности ПД в правом желудочке отсутствовал, а в левом желудочке составлял 10 мс (на верхушке длительность ПД была длиннее, чем в основании). Следует отметить, что другие исследователи также наблюдали более длинные ПД в области верхушки по сравнению с основанием желудочков [9], что совпадает с направлением апикобазального градиента у человека [10]. Наибольшим по величине был межжелудочковый градиент длительности ПД (30 мс). Также был достаточно выражен переднезадний градиент длительности ПД (5–10 мс): на вентральной поверхности желудочков ПД были короче, чем на дорсальной. Наименьшим был трансмуральный градиент (около 5 мс, длительность ПД в модели плавно увеличивалась от эпикарда к эндокарду). Небольшая величина трансмурального градиента длительности ПД соответствует данным других исследователей, полученных *in vivo* [11], в отличие от больших (до 100 мс и более) величин трансмурального градиента, зарегистрированным в экспериментах *in vitro* [12].

*Последовательность реполяризации.* Результаты моделирования последовательности реполяризации желудочков сердца собаки представлены на рис. 2, В. Основным направлением реполяризации было направление от правого желудочка к левому; основание желудочков реполяризовалось позднее, чем верхушка желудочков. Наиболее ранняя реполяризация имела место в верхушке правого желудочка и в нижней части межжелудочковой перегородки, наиболее поздняя – в основании левого желудочка. Трансмуральный градиент длительности ПД в модели по величине был меньше, чем трансмуральный градиент активации, поэтому в трансмуральном направлении реполяризация шла от эндокардиальной поверхности к эпикардиальной. Наиболее ранняя реполяризация в модели имела место на вентральной поверхности эндокардиальной стороны верхушки левого желудочка (182 мс от начала активации), наиболее поздняя – на эпикарде латеральной поверхности левого желудочка (264 мс от начала активации). Таким образом, дисперсия реполяризации в модели составила 82 мс. Смоделированная последовательность реполяризации модели находится в хорошем соответствии с экспериментальными данными [4, 9].

*Кардиоэлектрические потенциалы на поверхности туловища.* На протяжении периода QRS смоделированное кардиоэлектрическое поле на поверхности туловища претерпевало существенные изменения.

В начале периода, на восходящей фазе зубца R на ЭКГ, зона положительных потенциалов располагалась каудально и занимала большую часть вентральной поверхности туловища (рис. 3). Соответственно, зона отрицательных потенциалов была расположена в краниальной части торса и занимала большую часть его дорсальной поверхности. Затем области отрицательных и положительных потенциалов постепенно смещались, в результате чего на момент, соответствующий зубцу S, на поверхности туловища имела место полная инверсия потенциала, т.е. зоны отрицательных и положительных потенциалов и их экстремумы менялись местами (рис. 3).

В период T-волны смоделированное распределение кардиопотенциалов на поверхности торса собаки практически не изменялось, за исключением величины потенциалов. Оно было краниокаудальным, с отрицательной краниальной и положительной каудальной областями (рис. 3). Область отрицательных потенциалов занимала большую часть дорсальной поверхности торса, область положительных потенциалов – большую часть вентральной поверхности торса. Положительный экстремум потенциала был расположен в средней части грудной клетки, отрицательный – на дорсальной поверхности.

Смоделированное распределение потенциала хорошо соответствовало экспериментальным данным (рис. 3) [6].

Левая половина карт соответствует вентральной поверхности торса, правая – дорсальной поверхности. На экспериментальных картах темным цветом показана область положительных потенциалов, шаг изопотенциальных линий 0,3 мВ. Экстремумы потенциала обозначены знаками «+» и «-». Справа от каждой карты приведена контрольная ЭКГ во II отведении от конечностей с маркером времени.

### Заключение

Таким образом, на основе экспериментальных данных разработана модель, реалистично воспроизводящая процессы активации и реполяризации в желудочках сердца собаки и отображение этих процессов на поверхность туловища. Изменяя параметры модели, можно использовать ее для исследования таких факторов формирования кардиоэлектрического поля, как скорость проведения возбуждения, локализация первичных очагов возбуждения, длительность потенциалов действия и ее неоднородное распределение в желудочках сердца, форма торса, положение и ориентация сердца в грудной клетке.

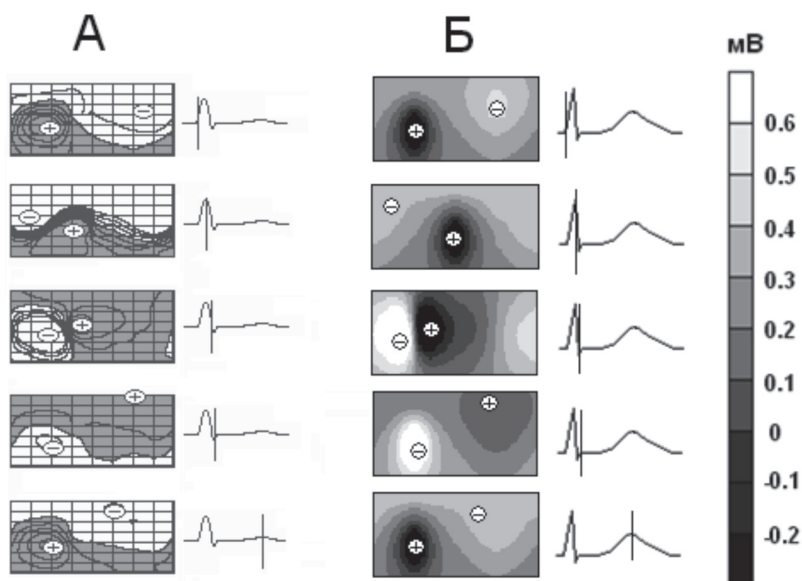


Рис. 3. Экспериментально измеренное (А) и смоделированное (Б) распределение кардиопотенциалов на поверхности торса собаки в период де- и реполяризации желудочков

Работа выполнена в рамках темы «Сравнительно-физиологическое исследование пространственно-временной организации электрофизиологических процессов и сократимости миокарда позвоночных животных (№ ГР АААА-А17-117012310154-6) по Программе ФНИ на 2013–2020 гг.

#### Список литературы

1. Krishnamoorthi S., Perotti L.E., Borgstrom N.P. et al. Simulation Methods and Validation Criteria for Modeling Cardiac Ventricular Electrophysiology // PLoS One. 2014. Vol. 10. № 9 (12). P. e114494.
2. Colli Franzone P., Pavarino L.F., Scacchi S. Joint influence of transmural heterogeneities and wall deformation on cardiac bioelectrical activity: A simulation study // Math Biosci. 2016. Vol. 280. P. 71–86.
3. Sanchez C., D'Ambrosio G., Maffessanti F. et al. Sensitivity analysis of ventricular activation and electrocardiogram in tailored models of heart-failure patients // Med Biol Eng Comput. 2018. Vol. 56. № 3. P. 491–504.
4. Opthof T., Janse M.J., Meijborg V.M. et al. Dispersion in ventricular repolarization in the human, canine and porcine heart // Prog Biophys Mol Biol. 2016. Vol. 120. № 1–3. P. 222–235.
5. Шмаков Д.Н., Рошевский М.П. Активация миокарда. – Сыктывкар: Изд-во Института физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, 1997. – 166 с.
6. Витязев В.А. Корреляция во времени процесса интрамуральной деполяризации желудочков сердца и распределения потенциалов кардиоэлектрического поля собаки Canis Familiaris / В.А. Витязев, Д.Н. Шмаков, Н.А. Антонова и др. // Журн. эвол. биохим. физиол. – 2007. – Т. 43. № 4. – С. 362–365.
7. Артеева Н.В. Электрокардиографическое отображение гетерогенности реполяризации в желудочках сердца: дис. ... докт. биол. наук. – Сыктывкар, 2017. – 209 с.
8. Hund T.J., Rudy Y. Rate dependence and regulation of action potential and calcium transient in a canine cardiac ventricular cell model // Circulation. 2004. Vol. 110. № 20. P. 3168–3174.
9. Boukens B.J., Meijborg V.M.F., Belterman C.N. et al. Local transmural action potential gradients are absent in the isolated, intact dog heart but present in the corresponding coronary-perfused wedge // Physiol Rep. 2017. Vol. 5. № 10. P. e13251.
10. Srinivasan N.T., Orini M., Simon R.B. et al. Ventricular stimulus site influences dynamic dispersion of repolarization in the intact human heart // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2016. Vol. 3. № 11(3). P. 545–554.
11. Opthof T., Coronel R., Janse M.J. Is there a significant transmural gradient in repolarization time in the intact heart? Repolarization Gradients in the Intact Heart // Circ Arrhythm Electrophysiol. 2009. Vol. 2. № 1. P. 89–96.
12. Voss F., Opthof T., Marker J. et al. There is no transmural heterogeneity in an index of action potential duration in the canine left ventricle // Heart Rhythm. 2009. Vol. 6. № 7. P. 1028–1034.