

Б.Б. Горбунов

## ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ МЕМБРАНЫ КЛЕТКИ МИОКАРДА НА МОДЕЛИ LUO-RUDY

### Аннотация

С использованием среды моделирования Cell Electrophysiology Simulation Environment (CESE) исследовались характеристики модели мембраны клетки миокарда. Характеристики определялись моделированием воздействия прямоугольных импульсов. Установлено, что с повышением трансмембранного потенциала относительно значения потенциала покоя удельное сопротивление, удельная емкость и соответственно постоянная времени мембраны клетки миокарда  $\tau_m$  возрастают. При сравнении с другими моделями установлено, что модель Вейса-Лапика наиболее точно описывает реакцию исследуемой модели на воздействие прямоугольных дефибриллирующих импульсов тока.

Исследования воздействия импульсов дефибриляции на сердце проводятся на животных или изолированных сердцах животных. Такие эксперименты дорогостоящи и занимают много времени. Для сокращения затрат желательно использовать предварительные результаты, полученные на той или иной модели, описывающей воздействие дефибриллирующего импульса на сердце.

Первая из таких моделей – эмпирическая модель Вейса-Лапика – появилась в начале XX века (1901 г., 1909 г.) на базе экспериментальных данных, полученных на нерве лягушки [1]. В 30-х годах XX века (1932 г.) появилась модель Блэра, использовавшего RC-цепь для моделирования мембраны клетки [2]. Такая модель применяется в теории «charge burping» [3] и методе характеристических энергий [4].

Развитие вычислительной техники и успехи в исследовании клеточных мембран позволили разработать более сложные модели, одной из которых является модель клетки миокарда млекопитающих Luo-Rudy [5].

### Материал и методы

Для моделирования была использована свободно распространяемая среда моделирования Cell Electrophysiology Simulation Environment (CESE) OSS 1.4.7 [6].

В состав программного обеспечения среды входят 5 базовых моделей, среди которых и модель мембраны миокарда морской свинки Luo-Rudy Mammalian Ventricular Model II (dynamic), 1994-2000, которая была использована для исследования воздействия электрических импульсов на мембрану клетки миокарда. Среда CESE позволяет моделировать реакцию мембраны на импульсы тока произвольной длительности и формы.

### Результаты исследования

#### Характеристики модели мембраны

Для исследования реакции модели был использован прямоугольный импульс длительностью 100 мс,

значительно превышающей длительность переходных процессов в модели.

Было определено пороговое значение амплитуды плотности тока  $I_{пор}$  для такого импульса, выше которого появляется потенциал действия (рис. 1). Затем была исследована реакция на импульсы с амплитудой плотности тока  $0,1 \dots 0,9$  от  $I_{пор}$  (рис. 2).

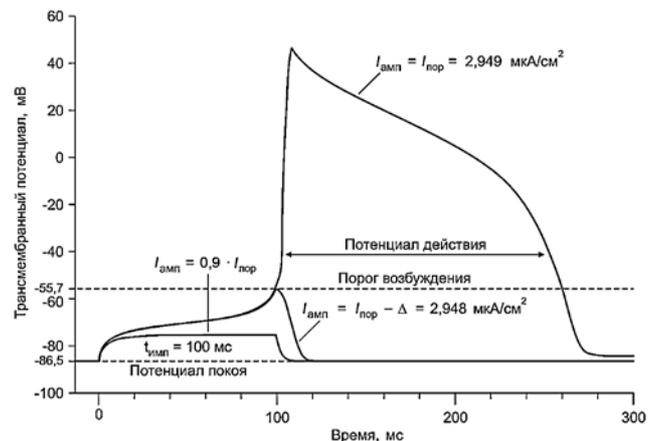


Рис. 1. Потенциал действия

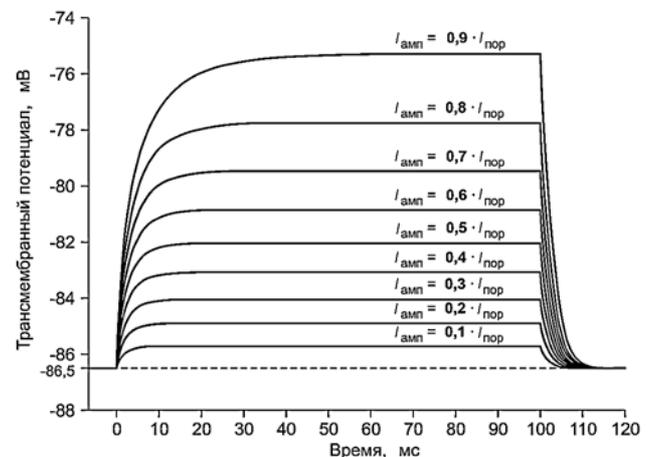


Рис. 2. Реакция модели на воздействие импульсов различной амплитуды

Далее определялись зависимости параметров модели мембраны от значения трансмембранного потенциала в диапазоне  $-86...-75$  мВ. Зависимость удельного сопротивления мембраны от трансмембранного потенциала представлена на рис. 3.

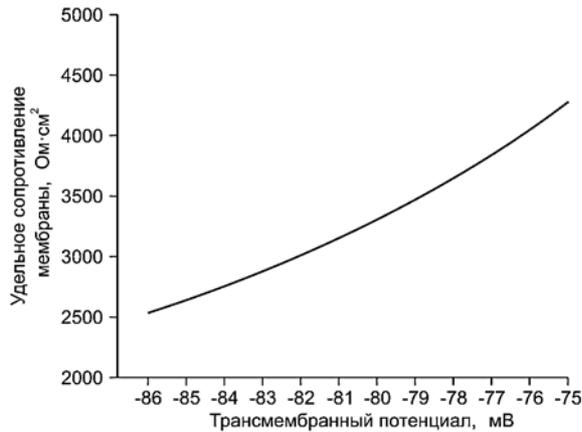


Рис. 3. Зависимость удельного сопротивления модели мембраны от трансмембранного потенциала

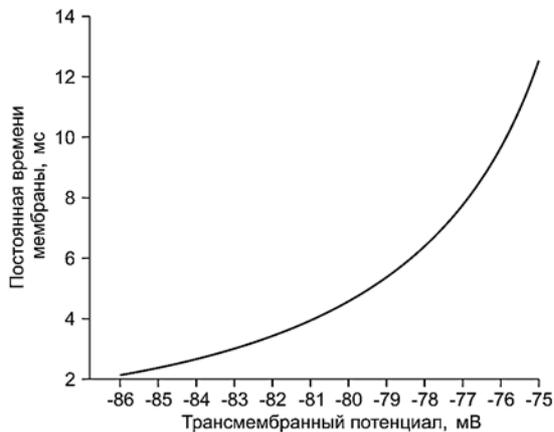


Рис. 4. Зависимость постоянной времени модели мембраны от трансмембранного потенциала

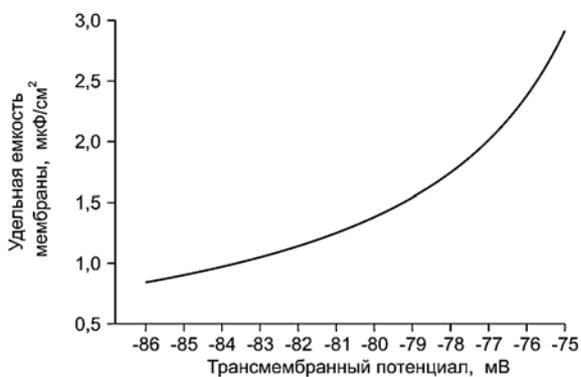


Рис. 5. Зависимость удельной емкости модели мембраны от трансмембранного потенциала

Для определения зависимости удельной емкости модели мембраны от трансмембранного потенциала были определены постоянные времени

модели мембраны по реакции на воздействие малосигнального импульса с пьедесталом. Для этого на модель подавалось воздействие длительностью 100 мс, обеспечивающее в статическом состоянии трансмембранный потенциал  $U_m$ , затем воздействие длительностью 100 мс, обеспечивающее в статическом состоянии трансмембранный потенциал  $U_m + 0,5$  мВ. Полученная зависимость представлена на рис. 4.

По полученным для каждого значения трансмембранного потенциала  $U_m$  значениям удельного сопротивления мембраны и постоянной времени мембраны вычислялись значения удельной емкости мембраны. Зависимость удельной емкости мембраны от трансмембранного потенциала представлена на рис. 5.

### Сравнение моделей Вейса-Лапика, Блэра и Luo-Rudy

Для сравнения моделей были построены зависимости относительной пороговой энергии возбуждения клетки от длительности импульса.

Для каждого значения длительности импульса на модели Luo-Rudy определялось пороговое значение амплитуды плотности тока  $I_{пор}$ , при котором появлялся потенциал действия, затем вычислялся энергетический коэффициент

$$K_E(t_{имп}) = I_{пор}^2 \cdot t_{имп}$$

Оптимальная длительность импульса при минимальном значении  $K_{Emin} = 264$  мкА<sup>2</sup>·мс/см<sup>4</sup> составила 11 мс, что соответствует постоянной времени  $\tau_m = 8,8$  мс (у человека 2...5 мс [5]). Относительная пороговая энергия вычислялась делением энергетического коэффициента  $K_E(t_{имп})$  на его минимальное значение  $K_{Emin}$ .

Относительная пороговая энергия возбуждения клетки для модели Вейса-Лапика вычислялась по формуле

$$E_{отн}(t_{имп}) = 0,0227 \cdot (1 + 11 / t_{имп})^2 \cdot t_{имп}$$

где  $t_{имп}$  измеряется в миллисекундах.

Относительная пороговая энергия возбуждения клетки для модели Вейса-Лапика вычислялась по формуле

$$E_{отн}(t_{имп}) = 0,0463 / [1 - \exp(-t_{имп} / 8,8)]^2 \cdot t_{имп}$$

где  $t_{имп}$  измеряется в миллисекундах.

Полученные зависимости представлены на рис. 6. Для модели Luo-Rudy относительная пороговая энергия возбуждения клетки не превышает значения 1,1 в диапазоне длительностей воздействующего прямоугольного импульса от 6,1 до 19,7 мс. Для модели Блэра этот диапазон более узок – от 6,6 до 18,0 мс.

### Обсуждение

Представление о постоянной времени мембраны клетки миокарда  $\tau_m$  как о величине статической (модель Блэра) является эмпирическим прибли-

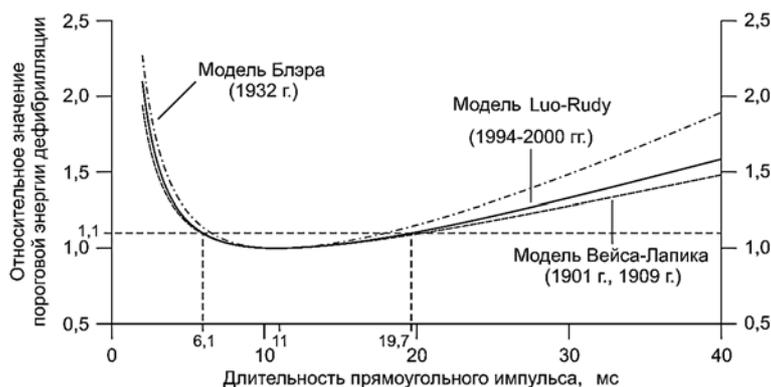


Рис. 6. Зависимость относительной пороговой энергии возбуждения клетки от длительности прямоугольного импульса тока

жением при оценке воздействия дефибриллирующего импульса на сердце. При этом модель Блэра дает более быстрое, по сравнению с моделями Luo-Rudy и Вейса-Лапика, нарастание пороговой энергии дефибрилляции при отклонении от оптимальной длительности импульса (рис. 6). Но в отличие от модели Вейса-Лапика модель Блэра выявляет различия воздействия импульсов треугольной нарастающей и спадающей форм [7]. Дальнейшие исследования воздействия импульсов дефибрилляции на сердце целесообразно проводить в среде моделирования CESE на моделях клетки миокарда как наиболее приближенных к реальности.

### Заключение

Удельное сопротивление, удельная емкость и постоянная времени  $\tau_m$  модели мембраны клетки миокарда не являются статическими величинами и возрастают с повышением трансмембранного потенциала относительно значения потенциала покоя.

Постоянная времени модели мембраны клетки миокарда  $\tau_m$  в зависимости от величины трансмембранного потенциала изменяется в широких пределах – от 2,5 мс при  $-86$  мВ до 12,5 мс при  $-75$  мВ.

Длительность прямоугольного импульса возбуждения минимальной энергии для модели Luo-Rudy составляет 11 мс, что соответствует постоянной времени  $\tau_m = 8,8$  мс (у человека 2...5 мс).

Модель Вейса-Лапика наиболее точно описывает реакцию модели мембраны клетки миокарда на воздействие прямоугольных дефибриллирующих импульсов тока.

### Список литературы:

1. Brunel N., van Rossum M.C. Lapique's 1907 paper: from frogs to integrate-and-fire // *Biological Cybernetics*. 2007. Vol. 97. № 5. PP. 337-339.
2. Mouchawar G.A., Geddes L.A., Bourland J.D., Pearce J.A. Ability of the Lapique and Blair strength-duration curves to fit experimentally obtained data from the dog heart // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1989. Vol. 36. № 9. PP. 971-974.
3. Kroll M.W. A minimal model of the single capacitor biphasic defibrillation waveform // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 1994. Vol. 17. № 11. PP. 1782-1792.
4. Горбунов Б.Б. Метод характеристической энергии для сравнения эффективности монополярных импульсов дефибрилляции // *Медицинская техника*. 2009. № 2. С. 8-13.
5. Faber G.M., Rudy Y. Action Potential and Contractility in  $[Na^+]_i$  Overloaded Cardiac Myocytes // *Biophysical Journal*. Vol. 78. № 5. PP. 2392-2404. <http://www.simulogic.com/products/platforms/>.
7. Kroll M.W., Swerdlow C.D. Optimizing defibrillation waveforms for ICDs // *J. Interv. Card Electrophysiol.* 2007. Vol. 18. № 3. PP. 247-263.

Борис Борисович Горбунов,  
ведущий инженер-электроник,  
Национальный исследовательский  
университет «МИЭТ»,  
г. Москва,  
e-mail: borgor@bmslab.miet.ru

\* \* \* \* \*