

ОИ: [10.7242/1999-6691/2019.12.2.12](https://doi.org/10.7242/1999-6691/2019.12.2.12)

УДК 531/534: [57+61]

ЧИСЛЕННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕХАНОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ В ДЕФОРМИРОВАННОМ МИОКАРДЕ

И.Н. Вассерман

Институт механики сплошных сред УрО РАН, Пермь, Российская Федерация

Механоэлектрическая обратная связь проявляется в изменении проводимости миокарда и в возникновении дополнительных трансмембранных токов, связанных с активируемыми деформацией ионными каналами. Вывод соотношений деформация–проводимость осуществлялся на основе анализа микроструктурной модели с помощью метода гомогенизации. Сердечная ткань рассматривалась как периодическая решетка, где клетки являются прямоугольными призмами, заполненными изотропным электролитом. Проводимость щелевых соединений учитывалась через граничные условия на сторонах этих призм и считалась постоянной. Показано, что тензор, обратный тензору проводимости миокарда, может быть представлен в виде суммы обратных приведенных тензоров проводимости миоплазмы и щелевых соединений. Проведено сравнение результатов по выбранной модели и по модели из книги F.B. Sachse. *Computational Cardiology*: Springer, 2004. Для продольной проводимости обе модели хорошо согласуются для относительных удлинений в интервале от 0,8 до 1,2. При исследовании распространения волны возбуждения влияние деформации оказывается «разбавленным» внеклеточной проводимостью. В процессах, когда внеклеточная и внутриклеточная среды выступают индивидуально, влияние деформации на миокард более значительное. Построена модель активации каналов при сложном деформировании, основанная на предположениях, что эти каналы равномерно распределены по боковой поверхности клетки и реагируют на локальное увеличение площади участка мембраны. Эта модель позволяет рассматривать активацию каналов не только при растяжении вдоль волокна, но и при деформации в произвольном направлении.

Ключевые слова: электромеханическое сопряжение, механоэлектрическая обратная связь, активируемые деформацией каналы, численное моделирование

NUMERICAL SIMULATION OF MECHANO-ELECTRIC FEEDBACK IN A DEFORMED MYOCARDIUM

I.N. Vasserman

Institute of Continuous Media Mechanics UB RAS, Perm, Russian Federation

Mechanoelectric feedback is the effect of deformation on the contractile apparatus of the muscle cell, the change in myocardial conductivity, the appearance of additional transmembrane currents (stretch-activated channels). The first type of feedback is closely related to the electromechanical coupling process and is taken into account in the corresponding models. The derivation of the strain-to-conductance ratios was carried out based on the analysis of the microstructural model using the homogenization method. Cardiac tissue was considered as a periodic lattice, where cells are rectangular prisms filled with an isotropic electrolyte, and the conductivity of the gap junctions was taken into account through the boundary conditions on the sides of these prisms and was considered constant. It is shown that the tensor, the inverse of the myocardial conductivity tensor, can be represented as the sum of the inverse reduced conductivity tensors of myoplasm and gap junctions. A comparison was made with the model from the book F.B. Sachse. *Computational Cardiology*. Springer 2004. For longitudinal conductivity, both models are well matched for extensions, ranging from 0.8 to 1.2. When studying the propagation of an excitation wave, the effect of strain is “diluted” by extracellular conductivity. In the processes, where the extracellular and intracellular environments act individually, the effect of strain on myocardium is greater. The model describing the activation of channels under complex deformation has been constructed assuming that these channels are evenly distributed along the lateral surface of the cell and respond to the local increase in the region of a cell membrane segment. The model allows studying the activation of channels both during stretching along the fiber and during deformation in an arbitrary direction.

Key words: electromechanical coupling, mechanoelectric feedback, stretch-activated channels, computational modeling

1. Введение

Нарушение сердечного ритма является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. Изучение причин возникновения этого опасного состояния может способствовать его своевременному предупреждению и лечению.

С макроскопической точки зрения сердечная мышца может рассматриваться как две проводящие среды, заполняющие внеклеточное и внутриклеточное пространство и взаимодействующие через мембрану. Благодаря волокнисто-слоистой организации сердечная ткань обладает значительной анизотропией. Значения проводимости в разных направлениях различаются на порядок [1]. Целостность внутриклеточного пространства как проводящей среды обеспечивается щелевыми соединениями.

Электрическая стимуляция запускает рост концентрации ионов кальция в сердечной клетке, что в свою очередь приводит к сокращению сердечной мышцы (электромеханическое сопряжение). Сопровождающие работу сердца большие деформации оказывают сильное воздействие на процесс электрического возбуждения (возникает механоэлектрическая обратная связь). Можно выделить следующие типы механоэлектрической обратной связи: изменение проводимости миокарда; возникновение дополнительных трансмембранных токов (активируемых деформацией ионных каналов).

К механоэлектрической обратной связи тесно примыкает влияние деформации на сократительный аппарат мышечной клетки. Этот тип механочувствительности обеспечивается следующими клеточными процессами: изменением размера перекрытия между тонкими и толстыми филаментами в саркомере; изменением чувствительности сократительного аппарата к ионам кальция; переходом, связанным с освобождением и захватом ионов кальция в саркомере. Первые два процесса совершаются быстро и оказывают влияние на сокращение миокарда в течение сердечного цикла. Третий процесс относится к медленным и отражается на режиме сокращений в последующих циклах [2]. Первые два процесса представлены в большинстве моделей электромеханического сопряжения [3–6]. Влияние кинетики ионов кальция можно найти в работах [7, 8]. Поскольку механочувствительность тесно связана с процессом электромеханического сопряжения и учитывается в соответствующих моделях, в основной части данной работы она не будет рассматриваться.

При исследовании проводимости деформируемой сердечной ткани возможны два подхода [9]: в одном (наиболее распространенном) миокард полагается анизотропной жидкостью, в которой проводимость в направлении любой из материальных осей не зависит от деформации, происходит только поворот тензора проводимости вместе с материальными осями. Во втором подходе миокард представляется как пространственная решетка резисторов, для которой сопротивление между любыми двумя точками не меняется при деформации. Каждому из этих подходов соответствует свой носитель: у первого — это цитоплазма, у второго — щелевые соединения. В книге F.B. Sachse [9] предложен подход, включающий оба типа носителя, при этом вводится некоторый параметр, изменяющийся в пределах от нуля до единицы, и его крайние значения соответствуют этим случаям.

В представляемой работе используется модель изменения внутриклеточной проводимости миокарда при его деформации, построенная на основе микроструктурной модели из работы [10]. В упомянутой модели сердечная ткань имеет вид периодической решетки, где клетки являются прямоугольными призмами, заполненными изотропной проводящей жидкостью, а проводимость щелевых соединений учитывается через граничные условия на сторонах призм. Далее с помощью метода гомогенизации и вычисления общего тока через периодическую структуру значения внутриклеточной проводимости вдоль и поперек волокна выражаются через размеры клетки, параметры периодичности решетки, электрические свойства миоплазмы и щелевых соединений. Кроме того, в [10] показано, что внеклеточная проводимость слабо зависит от самих линейных размеров клетки и обуславливается в основном отношением размеров клетки к соответствующим параметрам периодичности структуры (долей внеклеточного пространства). Поэтому следует ожидать, что внеклеточная проводимость почти не связана с деформациями.

Если деформация миокарда в материальных осях представляет собой растяжение–сжатие, то зависимость макропроводимостей от деформации может быть получена с помощью довольно простых обобщений модели из [10], учитывающих слоистую структуру миокарда при подстановке измененных размеров в выражения для внутриклеточной проводимости. Для более общего случая, когда главные оси деформации не совпадают с материальными осями, связанными с волокнисто-слоистой структурой миокарда, при рассмотрении миокарда в этих материальных осях в нем присутствуют сдвиги. Аналитическое решение на основе модели [10] также может быть получено, но только при использовании метода гомогенизации в виде, представленном в работе [11].

При выводе зависимостей проводимостей от деформации были сделаны следующие предположения: цитоплазма представляет собой изотропный электролит с удельной проводимостью, не зависящей от деформации; проводимости щелевых соединений постоянны; деформация клетки тождественна деформации среды. Эта модель может быть обобщена с целью учета анизотропии миоплазмы, связанной с ее микроструктурой. Подробно вывод зависимости проводимости от деформации приведен в работах [12, 13].

В деформируемом миокарде могут активироваться трансмембранные каналы и, как следствие, возникать дополнительные источники электрического возбуждения, что может повлечь за собой сердечную аритмию. Существует большое число каналов, разнообразных по механизмам передачи нагрузки друг другу и реакции на нее [2, 14–16]. Разработанные в настоящее время модели в недостаточной мере учитывают пространственный характер деформации. Как правило, активация каналов зависит от их удлинения в направлении волокна, что для быстро активируемых деформацией каналов, расположенных на мембране мышечной клетки, не очевидно.

В данной работе построена модель активации каналов при сложном деформировании при следующих предположениях: каналы равномерно распределены по боковой поверхности клетки; каналы реагируют на локальное увеличение площади участка мембраны [17, 18]; формула, в которой используется удлинение вдоль волокна, верна для случая одномерного растяжения в этом направлении.

2. Миокард как проводящая среда

С макроскопической точки зрения сердечная мышца может рассматриваться как две неоднородные анизотропные проводящие среды — внеклеточная и внутриклеточная, которые заполняют пространства, взаимодействующие через мембрану. Каждая из этих двух сред характеризуется своим тензором проводимости. Построенная на этих предположениях модель называется бидоменной и имеет вид [1]

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

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

при граничных условиях

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

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

Здесь: V_i и V_e — внутриклеточный и внеклеточный потенциалы; $V_m = V_i - V_e$ — трансмембранный потенциал; D_i и D_e — внутриклеточный и внеклеточный тензоры проводимости; I_m — трансмембранный ток; χ — площадь клеточной мембраны на единицу объема; I_{is} — трансмембранный источник тока, связанный, например, с действием активируемых деформацией каналов; \tilde{I}_{is} и \tilde{I}_{es} — внешние источники тока, подводимого к внутриклеточной и внеклеточной средам, соответственно; \mathbf{n} — вектор нормали к клеточной мембране.

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

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

Здесь: C_m — емкость клеточной мембраны; \mathbf{r} — вектор внутренних переменных, изменение которых во времени t описывается системой дифференциальных уравнений вида:

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

Если предположить, что тензоры проводимости внутриклеточного и внеклеточного пространств подобны:

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

то модель сердечной мышцы значительно упрощается и преобразуется к виду

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

при граничных условиях

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

Такая модель называется монодоменной, здесь $D_m = (\Lambda / (1 + \Lambda)) D_i$ — ее приведенный тензор проводимости.

В случае изотропной среды, для которой условие подобия вне- и внутриклеточного пространств выполняется автоматически, результаты, полученные с помощью бидоменной и монодоменной моделей, в точности совпадают. Что касается анизотропных моделей сердечной ткани, то для них, при надлежащем выборе параметров, результаты, описывающие распространение волны возбуждения, различаются незначительно [18]. В данной работе проводимости монодоменной модели в материальных осях будут вычисляться, согласно [18], как среднее гармоническое соответствующих внутриклеточных и внеклеточных проводимостей:

$$\sigma_m = \sigma_i \sigma_e / (\sigma_i + \sigma_e). \quad (10)$$

Однако бидоменная модель становится необходимой в тех случаях, когда принимается во внимание сам процесс возбуждения от внешних факторов и/или когда требуется сравнение с реально измеренным внеклеточным потенциалом [19]. Обзор таких проблем можно найти в [20, 21]. Одним из наиболее ярких

примеров, в котором бидоменная модель себя проявляет, — это образование виртуальных электродов [22]. Оказывается, что при подведении к миокарду электрического тока в малой области вокруг электрода могут формироваться области деполяризации и гиперполяризации. Их появление, с одной стороны, может приводить к возбуждению спиральных волн [23], а с другой, — может быть использовано в процессе дефибрилляции [24, 25]. Что характерно, виртуальные электроды возникают только в том случае, когда условие подобия (7) не выполняется. При этом для исследования процесса развития возбуждения необходимо решать полную систему (1)–(6). Однако при малой силе возбуждающего тока для определения первоначальной конфигурации виртуальных электродов достаточно решения линеаризованной статической бидоменной задачи:

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

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

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

При выполнении соотношения (7) задача (11), (12) становится вырожденной:

$$\nabla \cdot (D_m \nabla \bar{V}_m) = \chi G_0 \bar{V}_m + \chi I_{is} + \left(\frac{\Lambda}{1 + \Lambda} \right) \tilde{I}_{is} - \left(\frac{1}{1 + \Lambda} \right) \tilde{I}_{es}. \quad (13)$$

Уравнение (13) не демонстрирует возникновение виртуальных электродов, но имеет аналитическое решение [26] и может быть использовано при проверке адекватности конечно-элементных программ.

3. Проводимость деформированного миокарда

Вывод макропроводимостей проводился на основе микроструктурной модели [10]. В этой работе 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). Считалось, что в направлении волокна клетки прилегают друг к другу, в поперечных направлениях между ними существуют промежутки. Значения внутриклеточной проводимости вдоль и поперек волокна выражались через размеры клетки, параметры периодичности решетки, электрические свойства миоплазмы и щелевых соединений с помощью метода гомогенизации и вычисления величины общего тока через периодическую структуру.

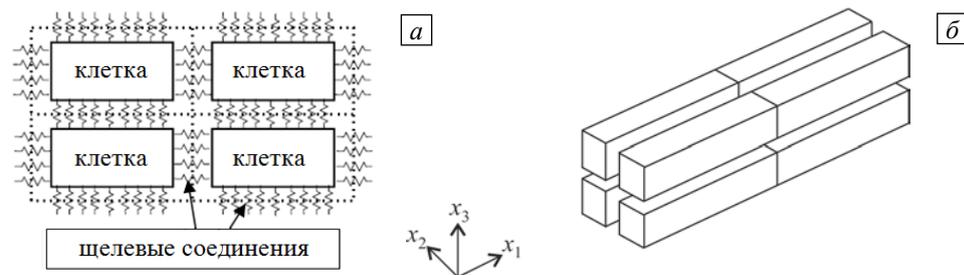


Рис. 1. Периодическая клеточная структура миокарда в материальных осях: общая схема (а), пространственное расположение (б)

В [10] также показано, что внеклеточная проводимость слабо зависит от самих линейных размеров клетки и определяется в основном отношением размеров клетки к соответствующим параметрам периодичности структуры (то есть долей внеклеточного пространства). Поэтому следует ожидать, что внеклеточная проводимость будет слабо обуславливаться деформацией.

Если в материальных осях деформация представляет собой растяжение–сжатие, то зависимость макропроводимостей от деформации может быть получена с помощью довольно простых обобщений модели, в которых учитывается слоистая структура: разные в 2-х поперечных направлениях проводимости щелевых соединений, размеры клетки и параметры периодичности. При выводе зависимости проводимостей от деформации в этом случае принимаются следующие предположения:

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

Применение к этим уравнениям (по аналогии с работой [10]) метода гомогенизации, а также вычисление общего электрического тока через периодическую структуру в направлениях материальных осей x_1 , x_2 и x_3 приводит к следующим соотношениям для макропроводимостей в соответствующих направлениях:

$$\sigma_1 = \sigma_c \frac{w_{c2} w_{c3}}{w_{p2} w_{p3}} \left(1 - \frac{1}{1 + \kappa_1} \right), \quad \sigma_2 = \sigma_c \frac{w_{c3}}{w_{p3}} \left(1 - \frac{1}{1 + h_{c2} \kappa_2} \right), \quad \sigma_3 = \sigma_c \frac{w_{c2}}{w_{p2}} \left(1 - \frac{1}{1 + h_{c3} \kappa_3} \right). \quad (14)$$

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.

Подставив в соотношения (14) размеры клетки, изменившиеся в процессе деформации:

$$l = L\lambda_1, \quad w_{c2} = W_{c2}\lambda_2, \quad w_{c3} = W_{c3}\lambda_3, \quad (15)$$

где L, W_{c2}, W_{c3} — первоначальные размеры, $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ — удлинения ткани в материальных осях, получаем искомые зависимости макропроводимостей:

$$\frac{1}{\sigma_1} = \left(\frac{1}{\tilde{\sigma}_{c1}} + \frac{1}{\tilde{\sigma}_{g1}^0} \cdot \frac{\lambda_2 \lambda_3}{\lambda_1} \right), \quad \frac{1}{\sigma_2} = \left(\frac{1}{\tilde{\sigma}_{c2}} + \frac{1}{\tilde{\sigma}_{g2}^0} \cdot \frac{\lambda_1 \lambda_3}{\lambda_2} \right), \quad \frac{1}{\sigma_3} = \left(\frac{1}{\tilde{\sigma}_{c3}} + \frac{1}{\tilde{\sigma}_{g3}^0} \cdot \frac{\lambda_1 \lambda_2}{\lambda_3} \right). \quad (16)$$

Здесь $\tilde{\sigma}_{gi}$ — проводимости щелевых соединений, $\tilde{\sigma}_{gi}^0$ — их значения в недеформированном состоянии.

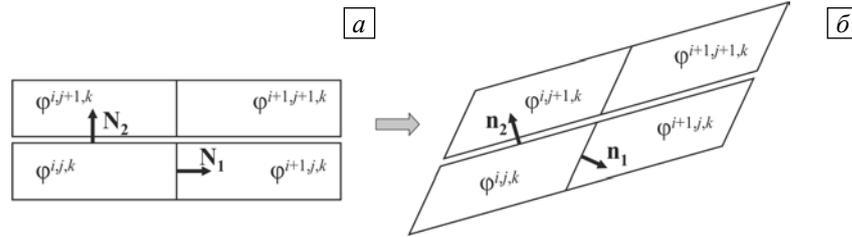


Рис. 2. Общий вид периодической клеточной структуры недеформированного и деформированного миокарда

В более общем случае, когда главные оси деформации не совпадают с материальными осями, связанными с волокнисто-слоистой структурой миокарда, в миокарде присутствуют сдвиги относительно материальных осей. В результате периодическая структура, которая в недеформированном состоянии была прямоугольной, при деформировании становится косоугольной (Рис. 2). Нормали в отсчетной (\mathbf{N}_j) и текущей (\mathbf{n}_j) конфигурациях связаны как $\mathbf{n}_j da = J \mathbf{F}^T \cdot \mathbf{N}_j dA$ (формула Нансона), соответствующие удельные проводимости щелевых соединений, приведенные к поверхности, — как $\gamma_j da = \Gamma_j dA$. Здесь \mathbf{F} — тензор градиента деформации.

С учетом сказанного уравнения проводимости для периодической структуры запишутся как [12]

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

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

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

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

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

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

где $\varphi^{i,j,k}$ — внутриклеточный потенциал (i, j) клетки на слое k .

Подставляя в (17)–(22) формулу Нансона, соотношения для проводимостей щелевых соединений в недеформированном и деформированном состояниях и применяя метод гомогенизации в виде, предложенном в работе [11], можно получить формулу для вычисления тензора макропроводимостей [12]:

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

где V_c — объем клетки, V_p — объем ячейки периодичности, δ_{ij} — символ Кронекера,

$$\mathbf{M} = \begin{pmatrix} -C_{11}^{-1} - \tilde{\kappa}_1 & -C_{12}^{-1} & -C_{13}^{-1} \\ -C_{21}^{-1} & -C_{22}^{-1} - \tilde{\kappa}_2 & -C_{23}^{-1} \\ -C_{31}^{-1} & -C_{32}^{-1} & -C_{33}^{-1} - \tilde{\kappa}_3 \end{pmatrix}. \quad (24)$$

Здесь: $\kappa_i = (\Gamma_i l) / (\sigma_c J)$; $\tilde{\kappa}_1 = \kappa_1$, $\tilde{\kappa}_2 = h_{c2} \kappa_2$, $\tilde{\kappa}_3 = h_{c3} \kappa_3$; \mathbf{C} — тензор меры деформации Коши–Грина. В формуле (24) C_{ij}^{-1} означает ij -ю компоненту тензора \mathbf{C}^{-1} , а не величину, обратную C_{ij} .

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

$$\mathbf{d}^{-1} = \beta_1 (\mathbf{d}_c^{-1} + \mathbf{d}_g^{-1}), \quad (25)$$

где

$$\mathbf{d}_c = \sigma_c \mathbf{I}, \quad (26)$$

$$\mathbf{d}_g = \sigma_c \mathbf{F} \mathbf{d}_{g0} \mathbf{F}^T \quad (27)$$

являются приведенными тензорами проводимости цитоплазмы и щелевых соединений, \mathbf{d}_{g0} — тензор проводимости щелевых соединений в недеформированном состоянии.

Соотношения (23)–(27) выводились при предположении изотропии проводимости миоплазмы. Анизотропия проводимости миокарда в этом случае является результатом только сопротивления щелевых соединений. Однако, благодаря внутренней структуре клетки, содержащей параллельные нитевидные структуры — миофибриллы, эффективная проводимость самой миоплазмы может быть анизотропной. Рассматриваемая модель может быть обобщена с целью учета анизотропии миоплазмы, если в ней заменить (43) на выражение:

$$\mathbf{d}_c = \tilde{\mathbf{R}} \mathbf{d}_c^0 \tilde{\mathbf{R}}^T.$$

Здесь \mathbf{d}_c^0 — тензор проводимости цитоплазмы в начальных осях, $\tilde{\mathbf{R}}$ — матрица поворота осей анизотропии.

Подробно вывод зависимости проводимости от деформации приведен в работах [12, 13].

4. Активируемые деформацией каналы

При деформировании миокарда в нем могут активироваться трансмембранные каналы и, как следствие, возникать дополнительные источники электрического возбуждения, что может вызвать сердечную аритмию. Существует большое число каналов, разнообразных по механизмам передачи им нагрузки от ткани и реакции на нагрузку. Разработанные в настоящее время модели в недостаточной мере учитывают пространственный характер деформации. В них, как правило, активация каналов зависит от удлинения в направлении волокна, что для быстро активируемых деформацией каналов, расположенных на мембране мышечной клетки, не очевидно.

Активируемый деформацией ток I_{SAC} вычисляется как произведение зависящей от деформации функции активации $L(\lambda)$, проводимости активируемых деформацией каналов G_{SAC} и разности между трансмембранным потенциалом V и обратным потенциалом V_r [16]:

$$I_{SAC} = L(\lambda) G_{SAC} (V - V_r). \quad (28)$$

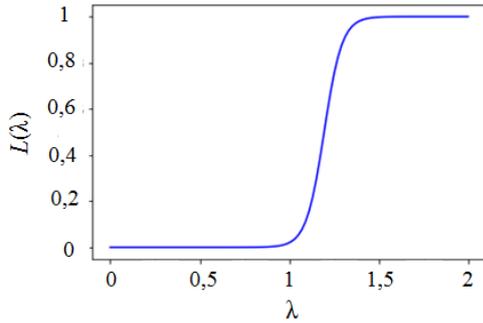


Рис. 3. Общий вид функции активации

Значения G_{SAC} и V_r индивидуальны для каждого типа канала. Функция активация имеет область значений в интервале от нуля до единицы, а в случае сжатия равна нулю. Общий вид этой функции показан на рисунке 3, а далее приводится пример ее записи:

$$L(\lambda) = \frac{1}{1 + \exp(-\alpha(\lambda - \lambda_m))},$$

где α и λ_m — эмпирические параметры.

При деформации клетки вдоль волокон все каналы, располагающиеся на ее боковой поверхности, находятся в равных условиях; при произвольной деформации это

не так. В данной работе исследуется возможность обобщения потенциала (28) для сложного деформирования при следующих предположениях:

- каналы равномерно распределены по боковой поверхности клетки;
- каналы реагируют на локальное увеличение площади участка мембраны [17, 18];
- формула, в которой используется удлинение вдоль волокна, верна при одномерном растяжении вдоль волокна.

Рассмотрим фрагмент мышечной клетки в материальных осях, представленный, как цилиндр, ориентированный вдоль направления волокна (Рис. 4). Здесь ось a направлена вдоль волокна; b — в плоскости, касательной мышечному слою, перпендикулярно волокну; c — перпендикулярно слою. Тогда нормаль \mathbf{N} в произвольной точке боковой цилиндрической поверхности мышечного волокна выразится как

$$\mathbf{N} = \mathbf{e}_b \cos \theta + \mathbf{e}_c \sin \theta. \quad (29)$$

Здесь: $\mathbf{e}_b, \mathbf{e}_c$ — орты осей b и c ; θ — угол между нормалью и \mathbf{e}_b .

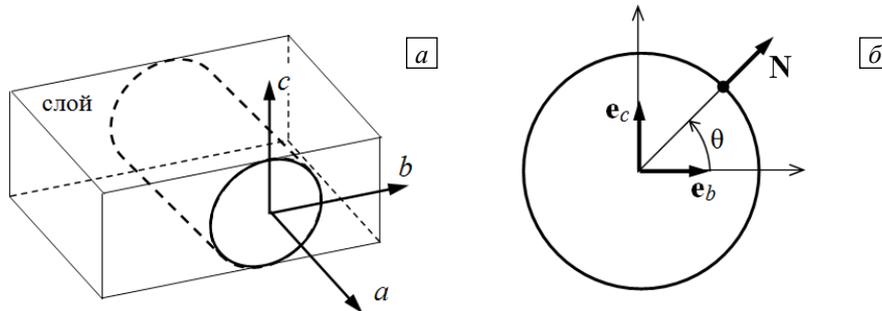


Рис. 4. Фрагмент мышечного волокна (клетки): положение материальных осей (а) и нормали к боковой поверхности в поперечном сечении (б)

С помощью формулы Нансона можно определить локальное изменение площади мембраны:

$$J_A = \frac{da}{dA} = \|\mathbf{J}\mathbf{F}^{-T} \cdot \mathbf{N}\|_2 = J \sqrt{\mathbf{N} \cdot \mathbf{F}^{-1} \mathbf{F}^{-T} \cdot \mathbf{N}} = J \sqrt{\mathbf{N} \cdot \mathbf{C}^{-1} \cdot \mathbf{N}}. \quad (30)$$

Подставляя (29) в (30), получаем зависимость локального изменения площади мембраны от компонент тензора меры деформации Коши–Грина в осях a, b и c :

$$\begin{aligned} J_A = \frac{da}{dA} &= J \sqrt{C_{bb}^{-1} \cos^2 \theta + C_{cc}^{-1} \sin^2 \theta + 2C_{bc}^{-1} \cos \theta \sin \theta} = \sqrt{|C|_{bb} \cos^2 \theta + |C|_{cc} \sin^2 \theta + 2|C|_{bc} \cos \theta \sin \theta} = \\ &= \sqrt{(C_{aa} C_{cc} - C_{ac}^2) \cos^2 \theta + (C_{aa} C_{bb} - C_{bc}^2) \sin^2 \theta + 2(C_{ab} C_{ac} - C_{aa} C_{bc}) \cos \theta \sin \theta}. \end{aligned} \quad (31)$$

Здесь: $x = a, b, c$; $y = a, b, c$; C_{xy} и C_{xy}^{-1} — компоненты тензоров \mathbf{C} и \mathbf{C}^{-1} в материальных осях; $|C|_{xy}$ — соответствующие алгебраические дополнения матрицы тензора \mathbf{C} .

Рассмотрим одноосное растяжение λ вдоль волокна: $\lambda_a = \lambda$, $\lambda_b = \lambda_c = \lambda^{-0.5}$. В этом случае тензор меры деформации Коши–Грина имеет вид:

$$\mathbf{C} = \begin{pmatrix} \lambda_a^2 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_b^2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_c^2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \lambda^2 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda^{-1} & 0 \\ 0 & 0 & \lambda^{-1} \end{pmatrix},$$

а локальное изменение площади мембраны постоянно и равно

$$J_A = \frac{da}{dA} = \sqrt{\lambda^2 \lambda^{-1} \cos^2 \theta + \lambda^2 \lambda^{-1} \sin^2 \theta} = \lambda^{0.5}. \quad (32)$$

Таким образом, в (28) можно заменить $L(\lambda)$ на $L(J_A^2)$.

При произвольном деформировании локальное изменение площади мембраны J_A зависит от координаты θ . Тогда вместо (28) нужно использовать формулу, являющуюся результатом осреднения $L(J_A^2)$ по угловой координате θ :

$$I_{SAC} = \tilde{L}(\mathbf{C}) G_{SAC} (V - V_r), \quad (33)$$

где

$$\tilde{L}(\mathbf{C}) = \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} L(J_A^2(\mathbf{C}, \theta)) d\theta, \quad (34)$$

а $J_A(\mathbf{C}, \theta)$ вычисляется согласно (31). В качестве $L(J_A^2)$ используется функция $L(\lambda)$ из (28).

5. Результаты

Для одноосного растяжения проведено сравнение результатов, полученных по модели, принятой автором, и по модели, предложенной в [9]. На рисунке 5 показано изменение параметра q — отношения продольной внутриклеточной проводимости при растяжении вдоль волокна к продольной внутриклеточной проводимости недеформированного миокарда. Видно, что обе модели хорошо согласуются при удлинениях в интервале от 0,8 до 1,2 (в области, выделенной на рисунке серым цветом). Для поперечной проводимости имеет место доминирование щелевых соединений.

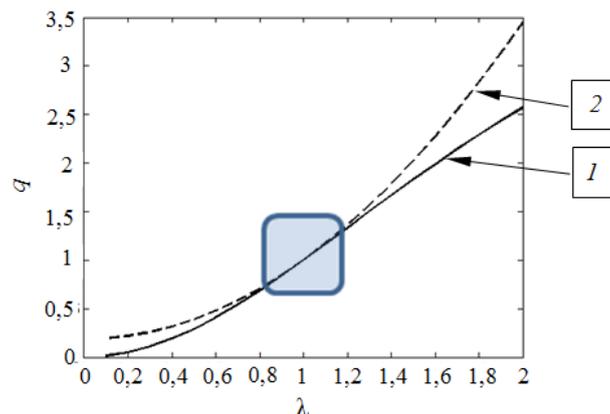


Рис. 5. К сравнению моделей проводимости деформированного миокарда: кривая 1 отвечает модели, принятой автором данной работы, 2 – модели из книги Sachse [9]

Было исследовано распространение волны возбуждения в прямоугольной области при удлинении $\lambda = 1,4$ вдоль горизонтальной оси, соответствующей направлению волокна. Источник первоначального возбуждения располагался в середине левой границы прямоугольной области. В задаче решалась монодоменная система (6), (8) при граничных условиях (9) с помощью численного алгоритма, основанного на методе расщепления [1] и программно реализованного на базе конечно-элементной библиотеки

Таблица 1. Продольная проводимость при деформации

Вид модели	Тип проводимости	
	внутриклеточная	приведенная согласно монодоменой модели
Решетка резисторов	1,96	1,24
Модель, принятая автором	1,24	1,09

FEniCS [27]. Результаты показаны в таблице 1, где даны отношения проводимости деформированной и недеформированной сердечной ткани, и на рисунке 6. Влияние деформации оказывается сильно «разбавленным» внеклеточной проводимостью. В силу этого представленные на рисунке 6 результаты моделирования демонстрируют незначительные отличия.

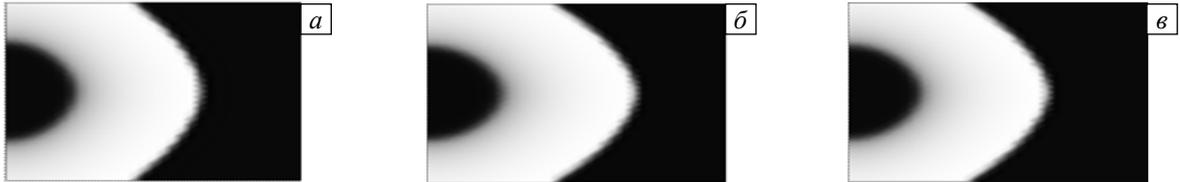


Рис. 6. Распространение волны возбуждения в прямоугольной области, заполненной возбудимой средой как квазизидкость (а), решетка резисторов (б), согласно модели, принятой автором (в)

Следующий пример иллюстрирует более тонкие эффекты. Рассматривалось возникновение областей деполаризации и гиперполяризации (образование виртуальных электродов) при точечном катодном возбуждении внеклеточной среды в двумерной прямоугольной области. Это явление имеет место в том случае, когда условие подобия (7) не выполняется, что характерно для реального миокарда. Тензор внеклеточной проводимости близок к шаровому, а компоненты тензора внутриклеточной проводимости могут отличаться на порядок. В качестве меры отклонения этих тензоров для двумерных задач может быть использован параметр из [28], равный нулю при условии, что тензоры внутриклеточной (индекс i) и внеклеточной (индекс e) проводимостей двух сред подобны:

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

Точное решение этой задачи может быть получено только тогда, когда тензоры вне- и внутриклеточной проводимости подобны, то есть при отсутствии виртуальных электродов [29]. Вследствие этого для оценки влияния деформации на конфигурацию виртуальных электродов использовано приближенное решение [8]. Значения параметра ε , вычисленные при различных зависимостях проводимости от деформации, приведены в таблице 2. Соответствующие конфигурации виртуальных электродов показаны на рисунке 7. Влияние деформации в присутствии виртуальных электродов оказывается более значительным.

Таблица 2. Изменение параметра отклонения от подобия при деформации

Квазизидкость	Решетка резисторов	Модель, принятая автором
0,596	0,853	0,768

Рассмотрено также возникновение активируемых деформацией токов при одноосном растяжении λ поперек волокна (в направлении оси b). В этом случае тензор меры деформации Коши–Грина имеет вид:

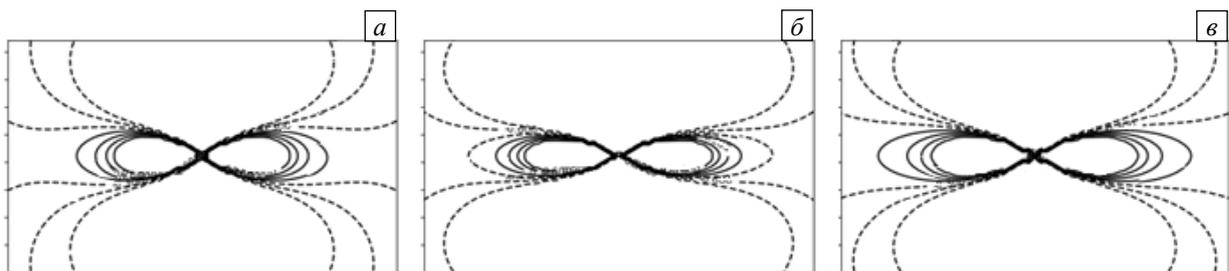


Рис. 7. Виртуальные электроды при точечном катодном возбуждении в области с возбудимой средой, рассматриваемой как: квазизидкость (а), решетка резисторов (б), согласно данной модели (в); сплошные линии соответствуют областям деполаризации, штриховые – областям гиперполяризации

$$\mathbf{C} = \begin{pmatrix} \lambda^{-1} & 0 & 0 \\ 0 & \lambda^2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda^{-1} \end{pmatrix},$$

а локальное изменение площади мембраны, согласно (48), следующее:

$$J_A^2(\theta) = \lambda^{-1}\lambda^{-1} \cos^2 \theta + \lambda^{-1}\lambda^2 \sin^2 \theta = \lambda^{-2} \cos^2 \theta + \lambda \sin^2 \theta.$$

На рисунке 8 показаны распределения по угловой координате локального изменения площади межклеточной мембраны и соответствующих значений функции активации при использовании функции активации вида, представленного на рисунке 3. Видно, что значительная часть мембраны находится в состоянии сжатия, и поэтому большая часть каналов не активирована. В этом случае отношение активируемых деформацией токов $I_{SAC,b}$ и $I_{SAC,a}$ при растяжении поперек и вдоль волокна равно:

$$r = I_{SAC,b}/I_{SAC,a} = \tilde{L}_b/\tilde{L}_a = 0,3531.$$

Здесь \tilde{L}_a и \tilde{L}_b — значения $\tilde{L}(\mathbf{C})$ при растяжении миокарда, соответственно, вдоль и поперек волокон.

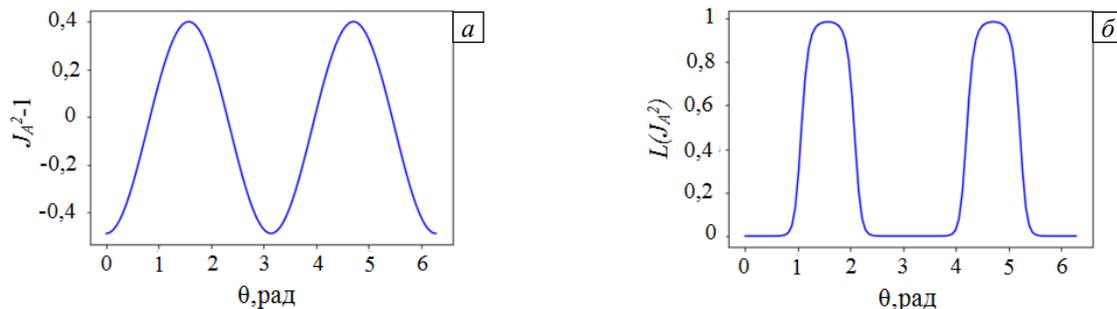


Рис. 8. Распределения по угловой координате в активируемых деформацией каналах при поперечном растяжении локального изменения площади мембраны (а), функции активации (б)

6. Заключение

Выделены следующие типы механоэлектрической обратной связи: изменение проводимости миокарда и возникновение дополнительных трансмембранных токов (активируемые деформацией ионные каналы).

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 «разбавленным» внеклеточной проводимостью. При исследовании более тонких эффектов, таких, например, как образование виртуальных электродов (когда внеклеточная и внутриклеточная среды выступают более индивидуально), влияние деформации сказывается сильнее.

Построена модель активации каналов в условиях сложного деформирования при следующих предположениях: каналы равномерно распределены по поверхности клетки; каналы реагируют на локальное увеличение площади участка межклеточной мембраны; формула, в которой используется удлинение вдоль волокна, верна для одномерного растяжения вдоль волокна. Эта модель позволяет рассматривать активацию каналов не только при растяжении вдоль волокна, но и в произвольном направлении.

Более детальное моделирование связи механических и электрических процессов дает возможность глубже вникнуть в причины возникновения нарушений ритма сердца и способствует своевременному предупреждению и лечению этих опасных для человека состояний.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Пермского края в рамках научного проекта № 19-41-590002 p_a.

Литература

1. Sundnes J., Lines G.T., Cai X., Nielsen B.F., Mardal K.-A., Tveito A. Computing the electrical activity in the heart. Springer, 2006. 321 p.
2. Ward M.L., Allen D.G. Stretch-activated channels in the heart: Contribution to cardiac performance // Mechanosensitivity of the heart / Ed. A. Kamkin, I. Kiseleva. Springer, 2010. P. 141-167.

3. Nickerson D.P., Smith N.P., Hunter P.J. A model of cardiac cellular electromechanics // *Phil. Trans. R. Soc. Lond. A*. 2001. Vol. 359. P. 1159-1172. [DOI](#)
4. Sainte-Marie J., Chapelle D., Cimrman R., Sorine M. Modeling and estimation of the cardiac electromechanical activity // *Comput. Struct.* 2006. Vol. 84. P. 1743-1759. [DOI](#)
5. Izakov V.Ya., Katsnelson L.B., Blyakhman F.A., Markhasin V.S., Shklyar T.F. Cooperative effects due to calcium binding by troponin and their consequences for contraction and relaxation of cardiac muscle under various conditions of mechanical loading // *Circ. Res.* 1991. Vol. 69. P. 1171-1184. [DOI](#)
6. Сёмин Ф.А., Цатурян А.К. Простая кинетическая модель сокращения поперечно-полосатых мышц: полная активация при максимальном перекрытии нитей в саркомере // *Биофизика*. 2012. Т. 57, № 5. С. 840-847. (English version [DOI](#))
7. Negroni J.A., Lascano E.C. A cardiac muscle model relating sarcomere dynamics to calcium kinetics // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1996. Vol. 28. P. 915-929. [DOI](#)
8. Niederer S.A., Smith N.P. A mathematical model of the slow force response to stretch in rat ventricular myocytes // *Biophys. J.* 2007. Vol. 92. P. 4030-4044. [DOI](#)
9. Sachse F.B. Computational cardiology. Modelling of anatomy, electrophysiology and mechanics. Springer, 2004. 333 p.
10. Hand P.E., Griffith B.E., Peskin C.S. Deriving macroscopic myocardial conductivities by homogenization of microscopic models // *Bull. Math. Biol.* 2009. Vol. 71. P. 1707-1726. [DOI](#)
11. Richardson G., Chapman S.J. Derivation of the bidomain equations for a beating heart with a general microstructure // *SIAM J. Appl. Math.* 2011. Vol. 71. P. 657-675. [DOI](#)
12. Вассерман И.Н., Матвеев В.П., Шардаков И.Н., Шестаков А.П. Вывод макроскопической внутриклеточной проводимости деформируемого миокарда на основе анализа его микроструктуры // *Биофизика*. 2018. Т. 63, № 3. С. 589-597. (English version [DOI](#))
13. Вассерман И.Н., Шардаков И.Н., Шестаков А.П. Влияние деформации на распространение волн возбуждения в сердечной ткани // *Российский журнал биомеханики*. 2018. Т. 22, № 3. С. 378-389. URL: http://vestnik.pstu.ru/biomech/archives/?id=&folder_id=7897 (дата обращения: 18.05.2019).
14. Kohl P., Bollensdorff C., Garny A. Effects of mechanosensitive ion channels on ventricular electrophysiology: experimental and theoretical models // *Exp. Physiol.* 2006. Vol. 91. P. 307-321. [DOI](#)
15. Timmermann V., Dejgaard L.A., Haugaa K.H., Edwards A.G., Sundnes J., McCulloch A.D., Wall S.T. An integrative appraisal of mechano-electric feedback mechanisms in the heart // *Progr. Biophys. Mol. Biol.* 2017. Vol. 130, Part B. P. 404-417. [DOI](#)
16. Kohl P., Sachs F. Mechanoelectric feedback in cardiac cells // *Phil. Trans. R. Soc. Lond. A*. 2001. Vol. 359. P. 1173-1185. [DOI](#)
17. Sackin H. Stretch-activated ion channels // *Kidney Int.* 1995. Vol. 48. P. 1134-1147. [DOI](#)
18. Guharay B.F., Sachs F. Stretch-activated single ion channel currents in tissue-cultured embryonic chick skeletal muscle // *J. Physiol.* 1984. Vol. 352. P. 685-701.
19. 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 Trans. Biomed. Eng.* 2006. Vol. 53. P. 2425-2435. [DOI](#)
20. Roth B.J. How to explain why "Unequal anisotropy ratios" is important using pictures but no mathematics // *Proc. of the 2006 Int. Conf. of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. New York, USA, August 30-September 3, 2006. P. 580-583. [DOI](#)
21. Roth B.J. Mechanism for polarisation of cardiac tissue at a sealed boundary // *Med. Biol. Eng. Comput.* 1999. Vol. 37. P. 523-525. [DOI](#)
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. [DOI](#)
23. Sambelashvili A., Efimov I.R. Dynamics of virtual electrode-induced scroll-wave reentry in a 3D bidomain model // *Am. J. Physiol. Heart. C*. 2004. Vol. 287. P. H1570-H1581. [DOI](#)
24. Trayanova N., Skouibine K., Moore P. Virtual electrode effects in defibrillation // *Progr. Biophys. Mol. Biol.* 1998. Vol. 69. P. 387-403. [DOI](#)
25. Boukens B.J., Gutbrod S.R., Efimov I.R. Imaging of ventricular fibrillation and defibrillation: The virtual electrode hypothesis // *Membrane potential imaging in the nervous system and heart* / Ed. M. Canepari, D. Zecevic, O. Bernus. Springer, 2015. P. 343-365. [DOI](#)
26. <http://fenicsproject.org/> (дата обращения: 18.05.2019).
27. Roth B.J. A mathematical model of make and break electrical stimulation of cardiac tissue by unipolar anode or cathode // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1995. Vol. 42. P. 1174-1184. [DOI](#)
28. Goel V., Roth B.J. Approximate analytical solutions to the bidomain equations describing electrical activity in cardiac tissue // *Proc. of the 13th Southern Biomedical Engineering Conf.* Washington, USA, April 16-17, 1994. 5 p.
29. 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. [DOI](#)

References

1. Sundnes J., Lines G.T., Cai X., Nielsen B.F., Mardal K.-A., Tveito A. *Computing the electrical activity in the heart*. Springer, 2006. 321 p.
2. Ward M.L., Allen D.G. Stretch-activated channels in the heart: Contribution to cardiac performance. *Mechanosensitivity of the heart*, ed. A. Kamkin, I. Kiseleva. Springer, 2010. P. 141-167.
3. Nickerson D.P., Smith N.P., Hunter P.J. A model of cardiac cellular electromechanics. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. A*, 2001, vol. 359, pp. 1159-1172. [DOI](#)

4. Sainte-Marie J., Chapelle D., Cimrman R., Sorine M. Modeling and estimation of the cardiac electromechanical activity. *Comput. Struct.*, 2006, vol. 84, pp. 1743-1759. [DOI](#)
5. Izakov V.Ya., Katsnelson L.B., Blyakhman F.A., Markhasin V.S., Shklyar T.F. Cooperative effects due to calcium binding by troponin and their consequences for contraction and relaxation of cardiac muscle under various conditions of mechanical loading. *Circ. Res.*, 1991, vol. 69, pp. 1171-1184. [DOI](#)
6. Syomin F.A., Tsaturyan A.K. A simple kinetic model of contraction of striated muscle: Full activation at full filament overlap in sarcomeres. *Biophysics*, 2012, vol. 57, pp. 651-657. [DOI](#)
7. Negroni J.A., Lascano E.C. A cardiac muscle model relating sarcomere dynamics to calcium kinetics. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1996, vol. 28, pp. 915-929. [DOI](#)
8. Niederer S.A., Smith N.P. A mathematical model of the slow force response to stretch in rat ventricular myocytes. *Biophys. J.*, 2007, vol. 92, pp. 4030-4044. [DOI](#)
9. Sachse F.B. *Computational cardiology. Modelling of anatomy, electrophysiology and mechanics*. Springer, 2004. 333 p.
10. Hand P.E., Griffith B.E., Peskin C.S. Deriving macroscopic myocardial conductivities by homogenization of microscopic models. *Bull. Math. Biol.*, 2009, vol. 71, pp. 1707-1726. [DOI](#)
11. Richardson G., Chapman S.J. Derivation of the bidomain equations for a beating heart with a general microstructure. *SIAM J. Appl. Math.*, 2011, vol. 71, pp. 657-675. [DOI](#)
12. Vasserman I.N., Matveenko V.P., Shardakov I.N., Shestakov A.P. Derivation of the macroscopic intracellular conductivity of deformed myocardium on the basis of microstructure analysis. *Biophysics*, 2018, vol. 63, pp. 455-462. [DOI](#)
13. Vasserman I.N., Shardakov I.N., Shestakov A.P. Influence of the deformation on the propagation of waves of excitation in the heart tissue. *Russian Journal of Biomechanics*, 2018, vol. 22, no. 3, pp. 333-343. URL: http://vestnik.pstu.ru/biomech/archives/?id=&folder_id=7897 (accessed 18 May 2019).
14. Kohl P., Bollensdorff C., Garny A. Effects of mechanosensitive ion channels on ventricular electrophysiology: experimental and theoretical models. *Exp. Physiol.*, 2006, vol. 91, pp. 307-321. [DOI](#)
15. Timmermann V., Dejagaard L.A., Haugaa K.H., Edwards A.G., Sundnes J., McCulloch A.D., Wall S.T. An integrative appraisal of mechano-electric feedback mechanisms in the heart. *Progr. Biophys. Mol. Biol.*, 2017, vol. 130, part B, pp. 404-417. [DOI](#)
16. Kohl P., Sachs F. Mechanoelectric feedback in cardiac cells. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. A*, 2001, vol. 359, pp. 1173-1185. [DOI](#)
17. Sackin H. Stretch-activated ion channels. *Kidney Int.*, 1995, vol. 48, pp. 1134-1147. [DOI](#)
18. Guharay B.F., Sachs F. Stretch-activated single ion channel currents in tissue-cultured embryonic chick skeletal muscle. *J. Physiol.*, 1984, vol. 352, pp. 685-701.
19. 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 Trans. Biomed. Eng.*, 2006, vol. 53, pp. 2425-2435. [DOI](#)
20. Roth B.J. *Proc. of the 2006 Int. Conf. of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. New York, USA, August 30-September 3, 2006*. Pp. 580-583. [DOI](#)
21. Roth B.J. Mechanism for polarisation of cardiac tissue at a sealed boundary. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 1999, vol. 37, pp. 523-525. [DOI](#)
22. Wiksw 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, pp. 2195-2210. [DOI](#)
23. Sambelashvili A., Efimov I.R. Dynamics of virtual electrode-induced scroll-wave reentry in a 3D bidomain model. *Am. J. Physiol. Heart. C.*, 2004, vol. 287, pp. H1570-H1581. [DOI](#)
24. Trayanova N., Skouibine K., Moore P. Virtual electrode effects in defibrillation. *Progr. Biophys. Mol. Biol.*, 1998, vol. 69, pp. 387-403. [DOI](#)
25. Boukens B.J., Gutbrod S.R., Efimov I.R. Imaging of ventricular fibrillation and defibrillation: The virtual electrode hypothesis. *Membrane potential imaging in the nervous system and heart*, ed. M. Canepari, D. Zecevic, O. Bernus. Springer, 2015. P. 343-365. [DOI](#)
26. <http://fenicsproject.org/> (accessed 18 May 2019).
27. Roth B.J. A mathematical model of make and break electrical stimulation of cardiac tissue by unipolar anode or cathode. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 1995, vol. 42, pp. 1174-1184. [DOI](#)
28. Goel V., Roth B.J. *Proc. of the 13th Southern Biomedical Engineering Conf.*, Washington, USA, April 16-17, 1994, 5 p.
29. Sepulveda N.G., Roth B.J., Wiksw J.P. Current injection into a two-dimensional anisotropic bidomain. *Biophys. J.*, 1989, vol. 55, pp. 987-999. [DOI](#)

Поступила в редакцию 01.04.2019; после доработки 08.05.2019; принята к опубликованию 08.05.2019