Письма в ЖЭТФ, том 104, вып. 2, с. 122 – 127 © 2016 г. 25 июля

# Динамика трехмерных вихрей в неоднородной модели сердца

*П. В. Коновалов*[*1)], *С. Ф. Правдин*[+×], *О. Э. Соловьева*[+*×], *А. В. Панфилов*[°]

[+]*Уральский федеральный университет им. Ельцина, 620002 Екатеринбург, Россия*

[*]*Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, 620219 Екатеринбург, Россия*

[×]*Институт математики и механики им. Красовского УрО РАН, 620990 Екатеринбург, Россия*

[°]*Гентский университет, 9000 Гент, Бельгия*

Поступила в редакцию 14 июня 2016

Трехмерные вихри встречаются в физических, химических и биологических системах и лежат в основе многих важных процессов, в том числе опасных для жизни нарушений сердечного ритма. Теория трехмерных вихрей предсказывает, что на их динамику влияет как неоднородность сердечной ткани, так и другие факторы, такие как форма и анизотропия. В исследовании, описанном в данной статье, мы при помощи разработанной нами аналитической модели левого желудочка сердца человека изучили влияние формы, анизотропии и региональной неоднородности миокарда на динамику трехмерных вихрей. Мы показали, что апикобазальная неоднородность, в основном, увеличивает скорость дрейфа вихря и сдвигает его в области с наибольшей длительностью потенциала действия. Трансмуральная неоднородность не оказывает существенного влияния на динамику вихря и только при экстремальных значениях изменяет положение аттрактора.

DOI: 10.7868/S0370274X16140113

**1. Введение.** Данная работа посвящена исследованию трехмерных вихрей, образующихся при распространении нелинейных волн в возбудимой среде. Такие вихри возникают во многих физических, химических и биологических системах [1]. Одним из важных примеров вихрей такого типа являются волны электрического возбуждения в сердце, поскольку они могут вызывать аритмии сердца [2]. Поскольку внезапная смерть от аритмий является одной из основных причин смерти в промышленно развитых странах, то понимание механизмов и динамики аритмий является одной из центральных проблем электрофизиологии сердца. Известно, что динамика вихрей может определять тип аритмии. Например, в работе [3] показано, что дрейф вихря может вызвать полиморфную желудочковую тахикардию, а его стационарное вращение может привести к мономорфной тахикардии. Таким образом, понимание факторов, влияющих на дрейф вихрей в сердце, представляет большой интерес.

Основные факторы, определяющие характеристики дрейфа вихря, хорошо известны. Дрейф может быть вызван двумерными факторами: неоднородностью [4] и анизотропией [5] миокарда. Также на дрейф вихря влияют его трехмерные характеристики, самой важной из которых является натяжение филамента (кривая в пространстве, вокруг которой вращается вихрь) [6]. Однако эти факторы не исследовались с учетом формы и анизотропии реального сердца. Одной из основных проблем таких исследований была невозможность изменять форму и анизотропию сердца непрерывным способом, поскольку большинство реалистичных моделей сердца основывались на прямых измерениях формы и анизотропии конкретного сердца. Недавно мы разработали новое аналитическое описание анизотропии миокарда, основанное на методе спиральных поверхностей [7], и провели исследование влияния анизотропии на дрейф трехмерных вихрей в осесимметричной модели левого желудочка (ЛЖ) сердца человека [8, 9]. В этих работах не учитывался такой важный фактор, как региональная неоднородность ЛЖ, поэтому мы расширили область исследований и включили основные типы неоднородности миокарда: апикобазальную неоднородность, при которой длительность потенциала действия (“*action potential duration*”, APD) меняется от верхушки сердца к основанию [10], и трансмуральную неоднородность, при которой APD на внешней поверхности сердца (на субэпикарде) меньше, чем APD на внутренней поверхности сердца (на субэндокарде) [11]. С помощью численных экспериментов в данной рабо-

[1)]e-mail: konpav@gmail.com

те мы показываем, как три фактора: форма, анизотропия и неоднородность, влияют на дрейф спиральной волны в анатомической модели левого желудочка сердца человека.

**2. Методы.** Численные эксперименты проводились на осесимметричной аналитической модели формы и хода мышечных волокон ЛЖ [7]. Эта модель основана на специальной системе координат $(\gamma, \psi, \phi)$, связанной с цилиндрической системой координат $(\rho, \varphi, z)$ при помощи следующих формул:

$$\rho = (r_b + (1-\gamma)l)\epsilon_c(\psi), \tag{1}$$

$$\varphi = \phi,$$

$$z = (z_b + (1-\gamma)h)(1-\sin\psi) + (\gamma - 1)h, \tag{2}$$

где

$$\epsilon_c(\psi) = \epsilon\cos\psi + (1-\epsilon)(1-\sin\psi),$$

$r_b$ – радиус полости ЛЖ на экваторе, $z_b$ – глубина полости ЛЖ, $l$ – толщина стенки ЛЖ на основании, $h$ – толщина стенки ЛЖ на верхушке, $\epsilon \in [0,1]$ – безразмерный параметр, влияющий на эллиптичность или коничность формы ЛЖ. В такой системе координат $\gamma = \gamma_0$ задает эпикард, а $\gamma = \gamma_1$ – эндокард. Значение $\psi = 0$ описывает верхнюю (на уровне основания) границу ЛЖ.

Следующие параметры задавались как константы: радиус полости ЛЖ в области основания $r_b = 21$ мм, полная высота ЛЖ $z_b + h = 60$ мм, толщина стенки на основании $I = 12$ мм, $\epsilon = 0.85$. В экспериментах менялась толщина стенки ЛЖ на верхушке в диапазоне от 6 до 18 мм с шагом 2 мм. Таким образом, исследования проводились на моделях с толщиной основания большей, чем толщина верхушки, на моделях со стенкой одинаковой толщины и на моделях с толщиной верхушки большей, чем толщина основания.

Для описания поведения модели на клеточном уровне использовалась модель Алиева–Панфилова [12]. Для моделирования процессов на тканевом уровне мы добавили лапласиан $\mathrm{div}(D\,\mathrm{grad}\,u)$ к уравнению для трансмембранного потенциала $u$. Таким образом, окончательное уравнение реакции-диффузии, которое мы решали, выглядит так:

$$\dot{u} = -ku(u-a)(u-1) - uv + \mathrm{div}(D\,\mathrm{grad}\,u), \tag{3}$$

$$\dot{v} = \zeta(u)(ku - v), \tag{4}$$

где матрица диффузии $D$ имеет элементы $D_{ij} = D_a\delta^{ij} + (D_f - D_a)v_i(\mathbf{r})v_j(\mathbf{r})$, $i = 1,2,3$; $\zeta(u) = \eta$ при $u > a$ и $\zeta(u) = 1$ иначе; $k = 8$; $a = 0.03$. Анизотропия ЛЖ моделировалась при помощи изменения коэффициента диффузии поперек волокон $D_a$ при постоянном коэффициенте диффузии вдоль волокон $D_f = 12$. Неоднородность моделировалась при помощи задания линейной зависимости параметра $\eta$ модели Алиева–Панфилова от специальной координаты $\psi$ (аналога широты) в случае апикобазальной неоднородности или от специальной координаты $\gamma$ в случае трансмуральной неоднородности.

Мы использовали стандарные граничные условия отсутствия потока потенциала через границу: $\mathbf{n}D\,\mathrm{grad}\,u = 0$. Начальные условия, использовавшиеся для создания вихря, были следующие: $u = 1$, $v = 0$ при $\psi \leqslant 0.4\pi/2$, $0 \leqslant \phi \leqslant 0.7$ (зона стимуляции); $u = 0$, $v = 1$ при $\psi \leqslant 0.4\pi/2$, $0.7 < \phi \leqslant 1.4$ (блокирование распространения волны около зоны стимуляции); $u = 0$, $v = 0$ в остальной части ЛЖ (состояние покоя).

Система дифференциальных уравнений решалась явным методом Эйлера на равномерной в специальной системе координат сетке. Эта сетка является неравномерной в декартовой системе координат, поэтому проводилась процедура разрежения сетки (подробности см. в [8]). Число узлов в специальной системе координат было следующим: $N_\gamma = 12$, $N_\psi = 93$ и $N_\phi = 255$. Шаг по пространству был равен 1 мм. Шаг по времени $dt = 33$ мкс. Безразмерная единица времени модели Алиева–Панфилова равнялась 10 мс.

Во время моделирования вихря каждые $\Delta t = 20$ мс мы находили его филамент путем поиска пересечения изолиний $u(t) = u^*$ и $u(t - \Delta t) = u^*$ на каждой $\gamma$-поверхности в специальной системе координат. Мы задавали $u^* = 0.5$. Если филамент был найден, вычислялась траектория средней точки филамента.

Также мы вычисляли среднюю широту $\psi^*$ аттрактора и скорость вращения средней точки филамента $V_\phi$ вокруг вертикальной оси ЛЖ.

Вычисления проводились на суперкомпьютере "УРАН" (Институт математики и механики УрО РАН). Использованное программное обеспечение было написано на языке С и скомпилировано при помощи компилятора Intel C Compiler (icc), версии 14.0.0, для Scientific Linux 6.

**3. Результаты.**

*3.1. Апикобазальная неоднородность.* На рис. 1 показаны результаты типичного численного эксперимента. Апикобазальная неоднородность моделировась при помощи изменения параметра $\eta$ функции $\zeta$ модели Алиева–Панфилова (см. уравнения (3), (4)). Филамент возникал в середине (по высоте) стенки ЛЖ. После запуска вихрь обычно смещался по траектории, показанной на рис. 1b, достигал своего динамического аттрактора (на рис. 1b

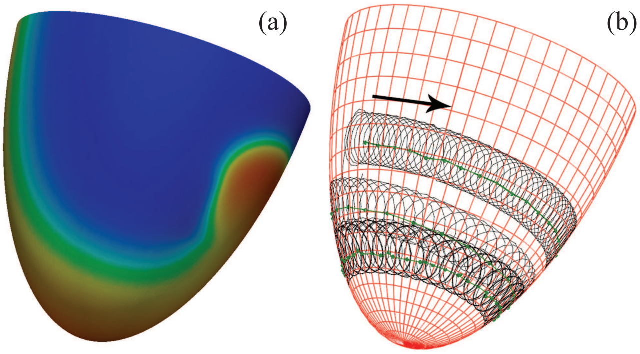


Рис. 1. (Цветной онлайн) Дрейф вихря в модели ЛЖ человека, представленный в виде траектории филамента на среднем слое миокарда. (a) – Вихрь в момент времени $t = 160$ мс. (Разные цвета представляют разные значения трансмембранного потенциала $u$: от синего ($u = 0$) до красного ($u = 1$). (b) – Полная (черная линия) и усредненная (зеленая линия) траектории филамента. Стрелкой показано направление дрейфа. Изотропная модель ($D_a = 12$), толщина стенки ЛЖ на верхушке $h = 12$ мм, большая степень неоднородности ($\eta = 0.04$, $\Delta$APD = 129 мс)

показан случай, в котором аттрактор расположен близко к верхушке ЛЖ) и продолжал вращаться в плоскости, параллельной основанию ЛЖ.

Были проведены две серии экспериментов для изучения влияния двух типов апикобазальной неоднородности на динамику вихря. Для моделирования первого типа неоднородности, в котором APD на верхушке ЛЖ больше, чем APD на основании, мы формировали градиент неоднородности, задавая значение параметра $\eta = 0.1-0.02$ на верхушке ЛЖ при постоянном значении параметра $\eta = 0.1$ на основании. Таким образом, значение APD линейно изменялось от 130 мс на основании до 130–455 мс на верхушке. Для моделирования второго типа неоднородности, где APD на основании ЛЖ больше, чем APD на верхушке, мы изменяли направление градиента и задавали постоянную APD 130 мс на верхушке при APD на основании в диапазоне 130–455 мс.

Сначала рассмотрим результаты экспериментов, полученные на изотропной модели ($D_a = 12$).

На рис. 2a представлены положения аттрактора, полученные в экспериментах на изотропных моделях с наибольшей APD на верхушке. В однородном случае ($\Delta$APD = 0) положение аттрактора в основном определяется толщиной стенки ЛЖ на верхушке: если толщина верхушки ЛЖ меньше, чем толщина основания ($h < 12$ мм), то аттрактор находится в области верхушки, а если толщина основания ЛЖ меньше ($h = 16$, 18 мм), то аттрактор находится ближе к основанию. Таким образом, в однородном случае вихрь смещается в регионы с минимальной толщиной, что является следствием положительного натяжения филамента вихря [6, 9].

Теперь рассмотрим влияние неоднородности на дрейф вихря. Видно, что при всех значениях толщины стенки ЛЖ на верхушке $h$ увеличение неоднородности приводит к сдвигу положения аттрактора в область верхушки, т.е. в регион, где APD больше. Однако необходимая для такого сдвига степень неоднородности больше в случаях с толстой стенкой ЛЖ в области верхушки. Этот сдвиг слабее выражен для значений $h = 6$, 8 мм (верхушка тоньше основания, толщина которого всегда равнялась 12 мм) и более заметен в случаях с толстой стенкой ЛЖ в области верхушки ($h = 16$, 18 мм). На рис. 2b показаны результаты аналогичных экспериментов для случаев с градиентом неоднородности, направленным в обратную сторону (т.е. при большей APD на основании ЛЖ). Мы видим, что неоднородность такого вида приводит к сдвигу аттрактора в область основания, т.е. опять же в регионы с большей APD. Отметим, что в экспериментах с $\Delta$APD $\geqslant$ 129 мс филамент вихря смещался к основанию и вихрь исчезал при любой толщине верхушки ЛЖ.

Результаты аналогичных экспериментов в анизотропной среде ($D_a = 1.33$) представлены на рис. 2c, d. Мы видим, что результаты большинства экспериментов подобны результатам, полученным на изотропных моделях: введение неоднородности с большей APD на верхушке приводит к смещению аттрактора к верхушке, а в случаях с большей APD на основании – к сдвигу аттрактора к основанию. Как и в экспериментах, в условиях однородности ($\Delta$APD = = 0), при некоторых значениях параметров наблюдалось различие результатов, полученных на изотропной и анизотропной моделях. Также в экспериментах на моделях с большой неоднородностью ($\Delta$APD $\geqslant$ $\geqslant$ 129 мс) возникали и исчезали один или несколько дополнительных филаментов. Мы не исследовали их поведение, поскольку основной целью нашего исследования было изучение аттрактора одного филамента. В случаях с большей APD на основании и большой степенью неоднородности ($\Delta$APD > 129 мс) филамент сдвигался в область основания и вихрь исчезал, как и в экспериментах на изотропной модели.

Другой важной характеристикой аттрактора филамента является скорость его вращения. Значения скорости вращения для всех вышеописанных экспериментов представлены на рис. 3. Мы видим, что неоднородность значительно влияет на скорость вращения филамента. В большинстве экспериментов на

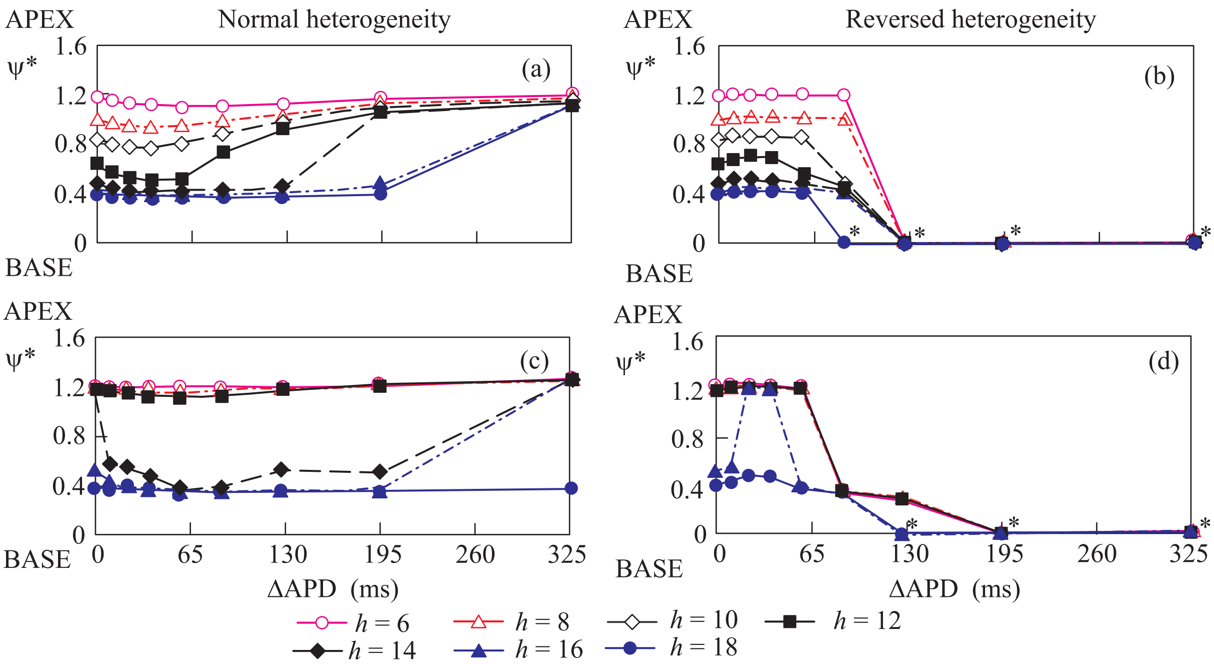


Рис. 2. (Цветной онлайн) (a) – Зависимость положения аттрактора от апикобазальной неоднородности ЛЖ и толщины стенки ЛЖ на верхушке $h$. (a, b) – Изотропная модель ($D_a = 12$). (c, d) – Анизотропная модель ($D_a = 1.33$). Толщина стенки ЛЖ на основании во всех случаях равнялась 12 мм. На графиках (a, c) APD больше на верхушке, на графиках (b, d) – на основании. Δ APD – разность APD на верхушке и на основании. Точки, лежащие на оси абсцисс (отмеченные звездочками), соответствуют экспериментам, в которых филамент ушел на основание и вихрь исчез

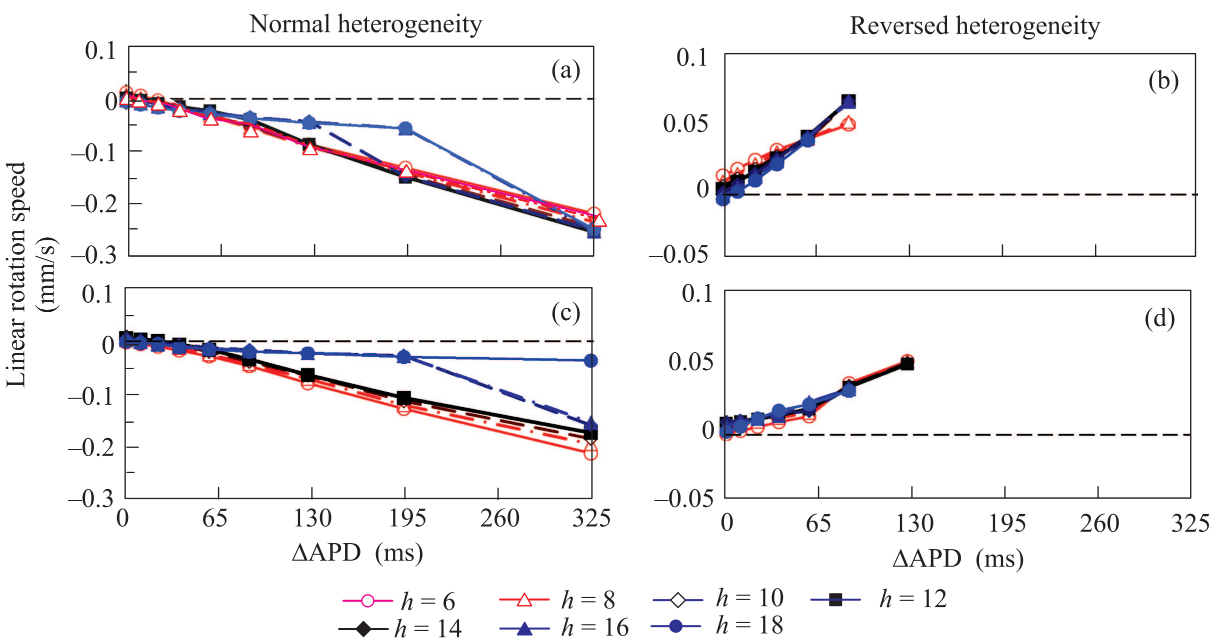


Рис. 3. (Цветной онлайн) Влияние неоднородности в изотропной ($D_a = 12$) (a, b) и анизотропной ($D_a = 1.33$) (c, d) моделях на скорость вращения филамента вокруг оси ЛЖ. Как на рис. 2, независимыми переменными были апикобазальная неоднородность (отложена по оси абсцисс) и толщина стенки ЛЖ на верхушке $h$

модели с большей APD на верхушке мы наблюдали практически линейную зависимость скорости вращения филамента от степени неоднородности, и в большинстве экспериментов эти скорости были в 5–12

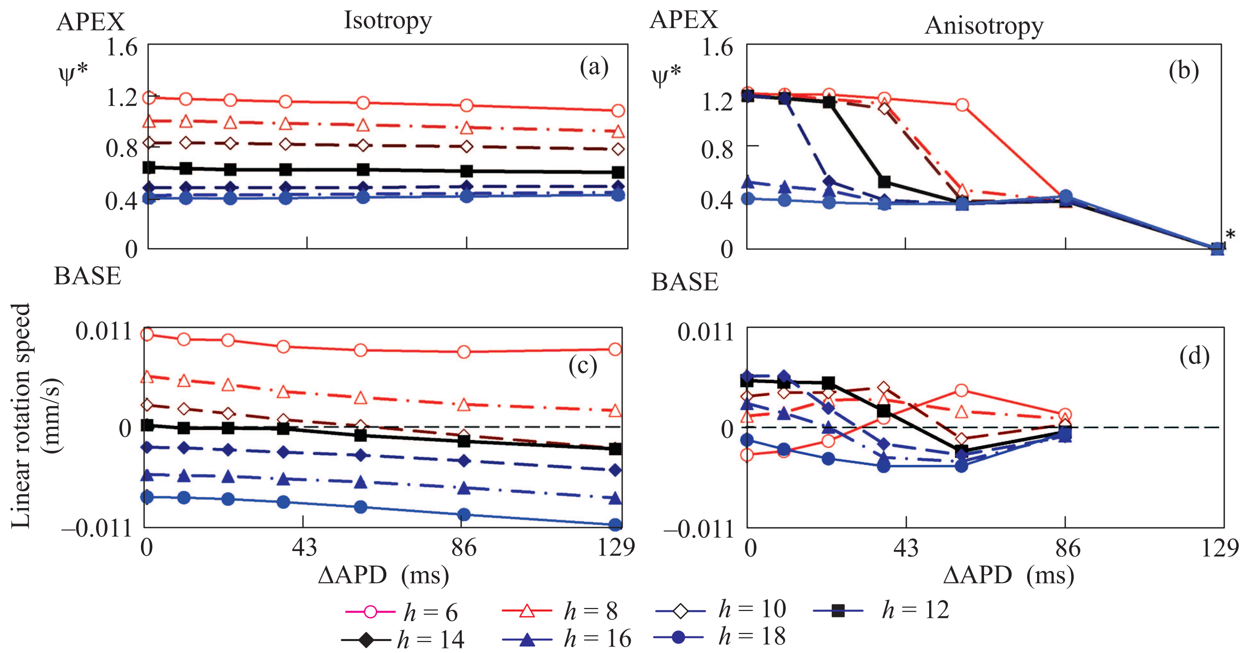


Рис. 4. (Цветной онлайн) Влияние трансмуральной неоднородности на положение аттрактора (a, b) и скорость вращения филамента (c, d). Изотропная модель ($D_a = 12$) (a, c), анизотропная модель ($D_a = 1.33$) (b, d). Обозначения те же, что на рис. 2. Точки, лежащие на оси абсцисс (отмеченные звездочками), соответствуют экспериментам, в которых филамент ушел на основание и вихрь исчез

больше, чем скорость вращения филамента в однородной среде. Для экспериментов на моделях с большей APD на основании скорость вращения филамента обычно была в 3–8 раз больше, чем в экспериментах на однородной модели. Отметим также, что при изменении направления градиента неоднородности филамент начинает вращаться в обратную сторону.

*3.2. Трансмуральная неоднородность.* Другим важным типом неоднородности миокарда является трансмуральная неоднородность, где APD на внутренней поверхности (субэндокарде) больше APD на внешней поверхности (субэпикарде) [11]. Для изучения влияния такой неоднородности на динамику филамента трехмерного вихря мы провели серию экспериментов, в которых при постоянном значении $\eta = 0.1$ на эпикарде задавали $\eta = 0.1{-}0.04$ на эндокарде. Были проведены две серии экспериментов на изотропных ($D_a = 12$) и физиологически анизотропных ($D_a = 1.33$) моделях.

На рис. 4a, c представлены результаты экспериментов на изотропных моделях. Видно, что трансмуральная неоднородность практически не оказывает влияния ни на положение аттрактора филамента (графики рис. 4a), ни на скорость вращения филамента (графики рис. 4c).

В анизотропных моделях (рис. 4b, d) влияние трансмуральной неоднородности выражено сильнее. При увеличении степени неоднородности аттрактор сдвигается к основанию. В экспериментах на моделях с тонкой стенкой на верхушке ($h = 6$, 8 мм) для такого сдвига требуется бóльшая степень неоднородности, чем в экспериментах на моделях с толстой верхушкой ($h = 16$, 18 мм). Влияние же трансмуральной неоднородности на скорость вращения в анизотропной модели минимально. В случаях большой неоднородности ($\eta = 0.04$, $\Delta\mathrm{APD} = 129$ мс) при всех значениях толщины $h$ филамент дрейфовал к основанию и вихрь пропадал.

**Обсуждение.** В данной работе мы исследовали неоднородность миокарда в качестве дополнительного фактора, влияющего на дрейф филамента вихря в ЛЖ. Предыдущие исследования дрейфа спиральных волн и трехмерных вихрей показывают, что они всегда дрейфуют в регионы с более длительным периодом [13]. Такое влияние было явно заметно в случае апикобазальной неоднородности: во всех случаях, кроме одного, мы наблюдали сдвиг филамента в области с большей APD. Поскольку бóльшая APD приводит к большим периодам потенциала действия и вращения волны, полученные результаты согласуются с теоретическими предсказаниями. Впрочем, такие результаты были получены при значениях неоднородности $\Delta\mathrm{APD} \geqslant 100$ мс, что примерно в 2–3 раза больше, чем неоднородность в физиологических условиях. Поэтому мы полагаем, что неоднородность имеет вторичное влияние на положение аттрактора по сравнению с толщиной стенки желудочка. Однако мы показали, что неоднородность существенно увеличивает скорость вращения вихря вокруг оси ЛЖ после выхода на аттрактор. Это, в свою очередь, может оказывать существенное влияние на динамику аритмий. Мы также показали, что в некоторых экспериментах по исследованию трансмуральной неоднородности в анизотропных моделях, вихрь смещался к основанию и исчезал. Такие результаты задают направление для дальнейших исследований.

Исследование поддержано грантом РНФ # 14-35-00005.

---

1. A. T. Winfree and S. H. Strogatz, Nature **311**, 611, (1984).
2. I. R. Efimov, V. Sidorov, Y. Cheng, B. Wollenzier, and J. Cardiovasc, Electrophys. **10**, 1452, (1999).
3. R. A. Gray, J. Jalife, A. V. Panfilov, W. T. Baxter, C. Cabo, J. M. Davidenko, and A. M. Pertsov, Circulation **91**, 2454 (1995).
4. J. P. Keener and A. V. Panfilov, *Spatio-Temporal Organization in Nonequilibrium Systems*, Project Verlag, Dortmund (1992), ch. *Scroll waves in myocardium*, p. 119.
5. H. Dierckx, E. Brisard, H. Verschelde, and A. V. Panfilov, Phys. Rev. E **88**, 012908/1 (2013).
6. A. V. Panfilov and A. N. Rudenko, Physica D: Nonlinear Phenomena **28**, 215 (1987).
7. S. F. Pravdin, V. I. Berdyshev, A. V. Panfilov, L. B. Katsnelson, O. Solovyova, and V. S. Markhasin, Biomedical Engin. Online **54**, 12 (2013).
8. S. F. Pravdin, H. Dierckx, L. B. Katsnelson, O. Solovyova, V. S. Markhasin, and A. V. Panfilov, PLOS One **9**, 5 (2014).
9. S. F. Pravdin, H. Dierckx, V. S. Markhasin, and A. V. Panfilov, Biomed Research Int. **2015** (2015).
10. F. L. Burton and S. M. Cobbe, Cardiovascular Research **50**, 10 (2001).
11. A. V. Glukhov, V. V. Fedorov, Q. Lou, V. K. Ravikumar, P. W. Kalish, R. B. Schuessler, N. Moazami, and I. R. Efimov, Circ. Res. **106**, 981 (2010).
12. R. R. Aliev and A. V. Panfilov, Chaos, Solitons and Fractals **7**, 293 (1996).
13. K. H. W. J. ten Tusscher and A. V. Panfilov, Am. J. Physiol. **284**, H542 (2003).