

## ФОРМИРОВАНИЕ ЕДИНОГО РИТМА СИНОАТРИАЛЬНОГО УЗЛА СЕРДЦА

Мазуров М. Е.

(Россия, Москва)

*Приведены наиболее значимые данные о формировании единого ритма синоатриального узла САУ сердца. Описаны основные математические модели для изучения процессов синхронизации в САУ, в том числе: уравнение Нобла, Бонхоффера, Ван-дер-Поля. Приведено исследование ритмогенеза на базе модифицированной аксиоматической модели. Показано, что в общем случае единый ритм САУ формируется на промежуточном уровне, основными факторами, влияющими на ритмогенез, являются форма потенциала, скважность, сила связи между пейсмекерами, их электрическая мощность.*

Сейчас известно, что единый ритм в синоатриальном узле сердца САУ формируется в результате взаимной синхронизации огромного количества (десятков тысяч) автоколебательных пейсмекеров. Существование пейсмекерных клеток было доказано с помощью микроэлектродных исследований. Первый большой шаг в понимании, как происходит синхронизация большого числа пейсмекеров, сделали математики в 50-х годах XX века. Винер и Розенблут сформулировали аксиоматическую теорию возбудимых тканей, и из неё следовало – единый ритм навязывается всем клеткам пейсмекера одной самой быстрой [1,2]. Этот результат был абсолютно точным в рамках модели и произвёл на современников большое впечатление. С ним были категорически не согласны физиологи, которые с помощью тонких экспериментальных исследований при использовании микроэлектродной техники показали, что единый ритм может устанавливаться выше наи-

высшего, ниже наинизшего и в большинстве случаев на промежуточном уровне [3–5]. То же самое обнаружено в культурах одиночных клеток – кардиомиоцитах [6].

В работах [3,4] описано взаимодействие отдельных фрагментов пейсмейкерной ткани сердца лягушки. Типичный наиболее часто достигаемый результат взаимодействия: установление единого ритма происходит на промежуточном уровне. На рис. 1а показаны результаты одного из опытов этой серии. Исходные ритмы препаратов САУ – 46 уд/мин и 26 уд/мин. При наложении препаратов друг на друга устанавливался общий синхронный ритм на промежуточном уровне 35 уд/мин. После разобщения препаратов их ритмы восстанавливались практически полностью.

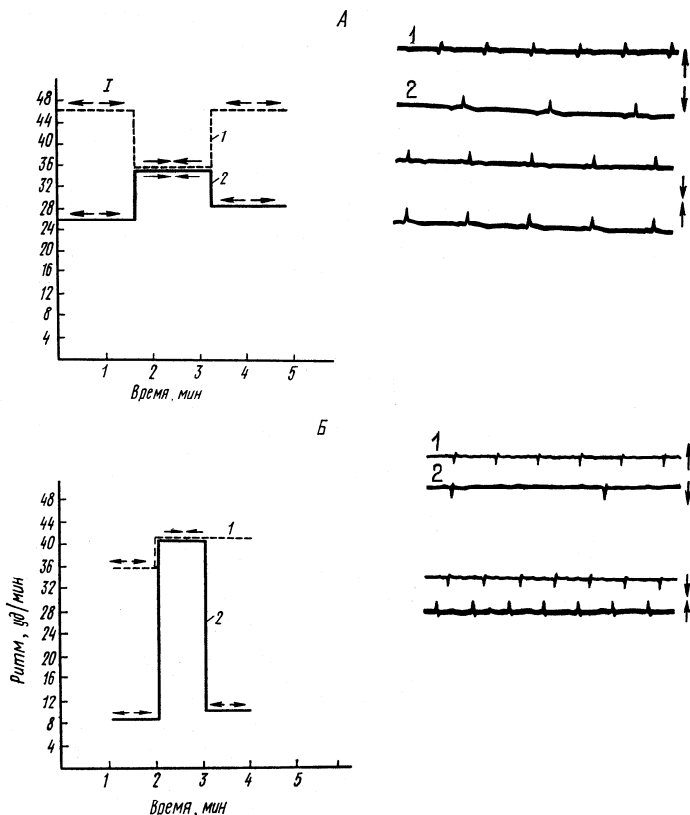
В более редких случаях единый ритм устанавливался на уровне выше ритма высокочастотного препарата. Как видно из рис. 1б, на котором представлены результаты опытов этой серии, исходный ритм первого препарата был равен 36 уд/мин, второго – 9 уд/мин. Во время наложения препаратов синхронизация достигалась в течение 2 циклов и составляла 42 уд/мин. После разобщения ритмы препаратов восстанавливались.

Из экспериментальных исследований можно сделать следующие выводы: а) общий ритм САУ в большинстве случаев формируется на промежуточном уровне между наивысшим и наинизшим; б) в некоторых случаях общий ритм выше, чем ритм отдельных его частей; в) отдельные части САУ могут иметь нерегулярный ритм более низкий, чем общий ритм; г) аналогичные явления имеют место при установлении единого ритма одиночных клеток – кардиомиоцитов при образовании связей между ними. Для исследования процесса формирования ритма в САУ представляется целесообразным использование общей математической модели возбудимой ткани без учета диффузии.

Для всей совокупности пейсмейкеров используем уравнения

$$\begin{cases} du/dt = f_i(u, v) + R(u, v) \\ dv/dt = \Phi(u, v), \end{cases} \quad (1)$$

где  $\mathbf{u} = (u_1, \dots, u_n)$ ;  $\mathbf{v} = (v_1, \dots, v_n)$  – переменные активации и инактивации возбудимой ткани;  $\mathbf{f} = (f_1, \dots, f_n)$ ;  $\Phi = (g_1, \dots, g_n)$ ;  $\mathbf{R} = (R_1, \dots, R_n)$ ;  $\mathbf{R}$  – функция, характеризующая связь между клетками.



**Рис. 1.** Изменение ритма двух препаратов венозного синуса сердца лягушки при их контакте и разобщении. Цифрами 1, 2 на рисунке обозначены исходные ритмы препаратов. А) установление единого ритма на промежуточном уровне; Б) единый ритм выше уровня наиболее высокочастотного препарата

Обоснование возможности применения (1) приведено в работе [7]. В этой работе приведены оценки морфологических и электрических параметров синусного узла и доказана целесообразность использования уравнения (1).

В общем виде операторное уравнение электрических процессов в САУ можно представить в виде

$$\mathbf{u} = \mathbf{L}\mathbf{u} + \mathbf{R}(\mathbf{u}). \quad (2)$$

Связь  $i$ -го пейсмекера с остальными в первом приближении можно считать счетно-аддитивной, тогда

$$\mathbf{R}(\mathbf{u}) = \mathbf{A}\mathbf{u} \text{ или } R_i(u_1, \dots, u_n) = \sum_{j=1}^n a_{ij}u_j \quad (i = 1, \dots, n),$$

где  $\mathbf{A}$  – матричный оператор, элементы  $a_{ij}$  которого характеризуют связь  $i$ -го элемента с  $j$ -ым. В ряде практически важных случаев счетно-аддитивная связь позволяет дать удовлетворительное описание взаимной синхронизации, особенно для случаев слабой связи. В работе Торре [7] для исследования синхронизации пейсмекерных клеток использована система уравнений Бонхоффера–Ван-дер-Поля, Фитцхьюга. Для двух одинаковых пейсмекеров, связанных омической связью через сопротивление внешней среды, получены уравнения типа (1)

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{du_1}{dt} = -\frac{1}{c}F(u_1) + \frac{1}{c}v_1 - a_{11}u_1 + a_{12}u_2 \\ \frac{du_2}{dt} = -\frac{1}{c}F(u_2) + \frac{1}{c}v_2 + a_{12}u_1 - a_{22}u_2 \\ dv_1/dt = -(u_1 - a + bv_1)/d; \quad dv_2/dt = -(u_2 - a + bv_2)/d \end{array} \right\},$$

где  $u_1, u_2$  — потенциалы пейсмекеров;  $v_1, v_2$  — вспомогательные переменные;  $a, b, c, d$  — положительные константы;  $F(u)$  — функция, характеризующая наличие падающего участка вольт-

амперной характеристики;  $\lim_{u \rightarrow \infty} F(u) = \pm\infty$ ;  $A = \begin{pmatrix} -a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & -a_{22} \end{pmatrix}$ ,

$a_{11} = a_{12} = a_{21} = a_{22} = 1/R$ ;  $R$  — сопротивление связи между пейсмейкерами.

Торре в своей работе [7] с помощью теории Флоке для линейных дифференциальных уравнений с переменными коэффициентами доказал в виде теоремы возможность синхронизации двух одинаковых пейсмейкеров, имеющих одинаковые частоты колебаний. Пейсмейкеры синхронизируются по фазе, частоты колебаний сохраняются. Это объясняется тем, что если уравнение имеет устойчивое периодическое решение, то это решение амплитудно устойчиво, поскольку для изменений амплитуды ляпуновские показатели отрицательные, а для изменений фазы ляпуновские показатели нулевые. Поэтому фаза периодических движений свободна и допускает синхронизацию при слабых внешних воздействиях.

В случае когда частоты пейсмейкеров немного различаются, в работе Торре показано, что синхронизация возможна на промежуточной частоте.

Природа электрической связи между пейсмейкерами в САУ в настоящее время до конца неизвестна. Известны три механизма связи: электротоническая, электрические контакты, нексусы [8]. Ультраструктурные исследования показывают очень малое количество нексусов или же их полное отсутствие для ткани САУ. В работе [8] предполагается, что эффективная электрическая связь обусловлена за счет клеточных контактов. Из данных работы [8] следует, что наиболее существенна связь с ближайшим окружением пейсмейкерной клетки, остальные клетки оказывают меньшее влияние.

Наиболее известными математическими моделями типа (1), (2) для клеток сердца являются уравнения Нобла [9], Бонхоффера–Ван-дер-Поля [10], модифицированные аксиоматические модели, более полно учитывающие свойства конкретных возбудимых тканей [11–13].

В работе [14] обнаружено, что частота синхронных сокращений может быть на 10–55% выше, чем частота более быстрой клетки. В данном случае при сопротивлении связи частота синхронной работы на 12% выше, чем частота первой более быстрой клетки. Таким образом, уравнения Нобла позволяют получить повышение частоты при синхронизации двух клеток, если эти клетки отличаются по своим параметрам.

Взаимная синхронизация двух электрически связанных клеток изучалась на уравнениях Нобла также в работе [15]. Однако в этой работе было установлено, что при взаимной синхронизации двух пейсмекерных миокардиальных волокон частота устанавливается на промежуточном уровне. Хотя результаты, полученные в работах [14–15], различные, следует отметить, что они возможны при синхронизации релаксационных систем. Дело в том, что на установление общего ритма может влиять форма колебаний релаксационного осциллятора как в фазу медленной диастолической деполяризации, так и в фазу плато. Эти вопросы могут послужить предметом отдельного исследования.

Для получения количественных результатов ритмогенеза рассмотрим модифицированную математическую модель аксиома-матического типа. Представим САУ как совокупность связанных релаксационных автоколебательных систем отдельных клеток — пейсмекеров или групп клеток.

Модель системы: 1) взаимодействующие пейсмекерные образования являются релаксационными автоколебательными системами, каждая из которых генерирует потенциал действия ПД  $U_i(t)$  заданной формы с определенным периодом  $T_i$ ; 2) возбуждение ПД происходит мгновенно, если раздражение превышает некоторый динамический пороговый уровень  $U_g(t)$ ; форма очередного ПД не зависит от того, в какой момент времени после начала предыдущего ПД был превышен пороговый уровень, и от величины превышения порогового уровня; 3) биоэлектрическая связь между пейсмекерными элементами с номером  $i$  и остальными элементами будем характеризовать потенциа-

лом  $R_i(U_1, \dots, U_n)$ , наведенным в  $i$ -м пейсмере от всех остальных; 4) потенциал в фазу медленной диастолической деполяризации МДД и внешний потенциал суммируются и вместе участвуют в достижении порогового уровня и возникновении быстрой деполяризации.

Аналитическое изучение системы из  $n$  взаимодействующих пейсмерков в общем случае чрезвычайно сложно, поэтому ограничимся изучением работ в реальных физиологических условиях. Полагаем, что 1) система находится в стационарном режиме, 2) задан номер ведущего элемента САУ, 3) известен порядок взаимодействия элементов, 4) связь элементов счетно-аддитивная. Под счетно-аддитивной связью понимается, что влияние окружающих элементов равно сумме влияний каждого элемента с соответствующим коэффициентом пропорциональности.

Для аналитического описания взаимодействия пейсмерковых образований, согласно (2), использованы соотношения [11,12]

$$U_i(t) = L_i(U_i(t)) + R_i(U_1(t), \dots, U_n(t)); \quad (i = 1, \dots, n). \quad (3)$$

В предположении аддитивности электрической связи уравнение (3) можно записать в виде

$$U_i(t) = L(U_i(t)) + \sum_{j=1, j \neq i}^n \alpha_{ij} U_j(t),$$

где  $\alpha_{ij}$  - коэффициент связи  $i$ -го пейсмерка с  $j$ -м.

Для изучения околороговых изменений потенциала

$$\|\Delta U_i\| \ll \|U_i\|$$

можно использовать уравнения в вариациях

$$\Delta U = B(U)\Delta U + \sum_{j=1, j \neq i}^n \alpha_{ij} U_j, \quad (4)$$

где  $B$  – производная Фреше оператора  $L$ .

Для величины общего периода  $T_0$  по методике, описанной в работах [11–12], из уравнения (4) можно получить соотношение

$$T_0 = T_1 + \alpha_{12} K_2 (T_2 - T_1) / (K_1 + \alpha_{12} K_2). \quad (5)$$

Из (5) видим, что единый ритм устанавливается на промежуточном уровне между самым низким и самым высоким, ближе к высокому. Увеличение периода высокочастотного пейсмекера равно

$$\Delta T = T_0 - T_1 = \alpha_{12} K_2 (T_2 - T_1) / (K_1 + \alpha_{12} K_2).$$

Если  $K_1 \approx K_2$ ,  $\alpha_{12} \ll 1$ , то  $\Delta T \approx \alpha_{12} (T_2 - T_1)$ . Таким образом, более высокий ритм остается доминирующим.

Рассмотрим ритмогенез в САУ, состоящем из  $n$  пейсмекерных клеток. Используем математическую модель (4).

Из условия достижения порогового уровня получаем уравнение для определения общего ритма  $T_0$ :

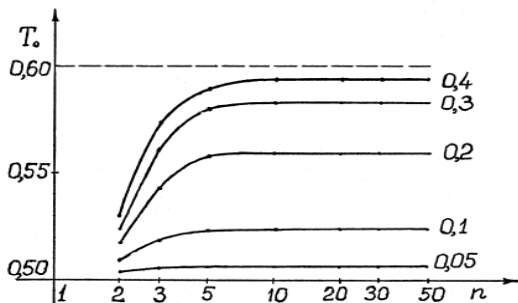
$$T_0 = (K_1 T_1 + \sum_{j=i+1}^n \alpha_{1j} K_j (T_j + t_j)) / k_1. \quad (6)$$

Из (6) можно получить, полагая  $t_j \ll T_j$ , приближенное выражение для  $T_0$  в виде

$$T_0 \approx (1/k_1) (K_1 T_1 + \sum_{j=2}^n \alpha_{ij} K_j T_j). \quad (7)$$

Для двух пейсмекеров при  $i=2$  из (7) получаем формулу (5).





**Рис. 2.** Зависимость единого ритма системы взаимодействующих пейсмейкеров от общего числа пейсмейкеров (массы САУ) при различных значениях коэффициента связи: 0.05; 0.1; 0.2; 0.3; 0.4

Рассмотрим случай, имеющий важное теоретическое значение. Пусть имеется одна клетка «ведущий центр», имеющая более высокую частоту  $f_1 = 1/T_1$  и навязывающая свой ритм остальным клеткам САУ, имеющим один и тот же ритм, период которого  $T=0.6$  сек ( $i = 2, \dots, n$ ). На рис. 2 показана зависимость единого ритма  $T_0 = T(n)$ . Из рис. 2 видно, что по мере увеличения числа ведомых пейсмейкеров период ритмоводящего пейсмейкера увеличивается до некоторого промежуточного уровня [13]. Увеличение периода тем больше, чем сильнее связь между пейсмейкерами и чем больше нагрузка на «ведущий центр», т.е. чем больше число ведомых пейсмейкеров или чем больше масса синоатриального узла.

Исследуем зависимость периода единого ритма САУ  $T_0$  от числа  $m$  элементов ведущего центра ВЦ, полагая, что коэффициент электрической связи для них  $\alpha_{ij} = 1$ . Выражение  $T_0$ , согласно (7), имеет вид

$$T_0 = \frac{1}{k} (mK_1T_1 + \sum_{j=2}^n \alpha_{1j}K_jT_j), \quad k = mK_1 + \sum_{j=2}^n \alpha_{ij}K_j.$$

Объединение клеток ведущего центра в пул уменьшает влияние на общий ритм остальной массы клеток САУ, причем уже небольшое число клеток в пуле значительно повышает устойчивость периода ВЦ.

Полученные результаты подтверждают, что одна пейсмерная клетка не может эффективно управлять ритмом всех пейсмереров САУ; эффективная перестройка ритма САУ может быть достигнута лишь группой электрически тесно связанных клеток – пулом пейсмереров. Таким образом, расчеты объясняют экспериментально установленный факт, что в естественных физиологических условиях «ведущий центр» представляет пул тесно связанных пейсмерерных клеток [3,12].

Экспериментальное и теоретическое исследование ритмогенеза в синоатриальном узле сердца позволило в достаточной степени представить механизмы этого явления. Они следующие: 1). Единый ритм САУ формируется в результате синхронизации и взаимного влияния всех пейсмереров САУ. 2). Единый ритм устанавливается в большинстве случаев на промежуточном уровне между высшим и низшим ритмами пейсмереров. При этом единый ритм устанавливается ближе к ритму пейсмерера с наивысшим ритмом. 3). Основные факторы, влияющие на установление единого ритма: форма потенциала действия пейсмерера, особенно в фазу медленной диастолической деполяризации; скважность потенциала действия; сила связи между пейсмерерами и электрическая мощность пейсмерера. Имеются и другие факторы, влияющие на ритмогенез, их роль подлежит дальнейшему изучению.

Интерес к проблеме синхронизации и ритмогенезу в синусном узле значительно вырос. Разработаны новые математические модели электрических процессов в самом синусном узле, отметим фундаментальные работы Жанга и др. [15–16]. По общим вопросам синхронизации можно отметить монографию Пиковского и др. [17]. В отечественной литературе также опубликованы работы, посвященные изучению процессов в синусном узле, отметим работу Алиева [18]. По математическому исследованию син-

хронизации и ритмогенеза в синусном узле после работ [7,11–13] новых содержательных работ не появилось. По экспериментальному исследованию ритмогенеза в синусном узле после серии фундаментальных работ, проведенных в МГУ, Удельновым, Суховой и их учеников [2–5], новые работы не появились. Однако в последнее время интерес к этой теме значительно вырос, по изучению отдельных вопросов достигнут значительный прогресс, что можно подтвердить, например, работами [15–16], и следует ожидать серию интересных работ в этой области.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wiener N., Rosenblueth A. The mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network of connected excitable elements, specifically in cardiac muscle // Arch. Inst. Cardiologia de Mexico, 1946. — V. 16. — № 3–4. — P. 205–265.
2. Гельфанд М.Б., Ковалев С.А., Чайлахян Л.М. Внутриклеточное раздражение различных отделов сердца лягушки // Доклады АН СССР, 1963. — Т. 148. — № 4.
3. Удельнов М.Г., Сухова Г.С. Внутривейсмекерное взаимодействие и его роль в генерации автоматического ритма сердца // Успехи физиологических наук, 1986. — Т. 17. — № 1. — С. 23–25.
4. Каусер Сайд Абу Эль Эла, Удельнов М.Г., Сухова Г.С. Часть II. Синхронизирующее взаимодействие и механизм формирования общего ритма пейсмекера сердца // Биологические науки, 1979. — № 6. — С. 46–49.
5. Каусер Сайд Абу Эль Эла, Удельнов М.Г. Часть III. Синхронизирующее взаимодействие и механизм формирования общего ритма пейсмекера сердца // Биол. науки, 1979. — № 8. — С. 70–73.
6. De Naan R.L., Hirakov R. Synchronization of pulsation rates in isolated cardiac myocytes // Experim. cell Res, 1972. — V. 70. — № 214.
7. Torre V.A. Theory of synchronisation of heart pacemaker cell // J. Theor. Biol, 1976. — V. 66. — P. 55–71
8. Букаускас Ф.Ф., Ветейкис Р.П., Гутман А.М., Муцкус К.С. Межклеточная связь в синусном узле кролика // Биофизика, 1973. — Т. 22. — № 1. — С. 108–112.

9. Noble D. A modification of the Hodgkin-Huxley equation applicable to Purkinje fiber action and pace-maker potentials // *J. Physiol*, 1962. — 160. — P. 317–352.
10. Fitz Hugh R. // *Biophysical. J.*, 1962. — 2. — 11.
11. Мазуров М.Е. Е Механизм установления единого ритма пары пейс мекеров синоатриального узла // *Биофизика*, 1990. — Т.3. — №.6. — С. 494–499.
12. Мазуров М.Е. Механизм установления единого ритма многопейсмерного синоатриального узла // *Биофизика*, 1990. — Т.35. — № 6. — С. 1001–1006.
13. Мазуров М.Е. Решение диофантовых неравенств в задачах о синхронизации релаксационных колебаний //1991. — *ЖВМ и МФ АН СССР*. — Т.31. — № 11. — С. 1619–1636.
14. Беркинблит М.Б., Калинин Д.И., Ковалев С.А., Чайлахян Л.М. Изучение на модели Нобла синхронизации спонтанно активных миокардиальных клеток, связанных высоко проницаемым контактом // *Биофизика*, 1975. — Т. 20. — №.1. — С.121–125.
15. Zhang H., Holden A.V., Kodama I., Honjo H., Lei M/, Varghese T., Boyett M.R. // *Mathematical models of action potentials in the periphery and center of the rabbit sinoatrial node.* // *Am. J. Heart Circl Physiol.* 2000. — V. 279. — P. 397–421.
16. Zhang H., Holden A.V., Boyett M.R. The pacemaking system of the heart: from coupled oscillanjr to nonlinear waves. // *Nonlinear Anal Theory Methods Appl.*, 1997. — V. 30. — P. 1019–1027.
17. Пиковский А., Розенблум М., Куртс Ю. Синхронизация. Фундаментальное нелинейное явление: М.: «Техносфера», 2003. — С. 493.
18. Алиев Р.Р., Федоров В.В., Розенштраух Л.В. Исследование влияния ацетилхолина на ионные токи в одиночных клетках истинных и латентных водителей ритма синусного узла кролика методом компьютерного моделирования // *ДАН*, 2004. — Т.397. — №5. — С.697–700.

## GENERATION OF COMMON RHYTHM OF SINORIATRIAL NODE

**Mazurov M. E.**

*Here is given the most important information about generation of common rhythm of sinoatrial node (SA node). The main mathematical models for study synchronisation processes in SA node, including Noble and Bonhoffer – Van der Poll equation, are described. Research of rhythmogenesis on the basis of modified axiomatic model is given. Here is shown that generally the common rhythm of SA node is formed on intermediate level; the form of potential, relative pulse duration, the strength of relations between pacemakers, their electrical capacity are the main factors which influence on rhythmogenesis.*