

УДК 577.3

МЕТОДЫ ПОДОБИЯ И ТРЕХМЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СИНОАТРИАЛЬНОГО УЗЛА СЕРДЦА КРОЛИКА И СОПРЯЖЕННОГО С НИМ МИОКАРДА ПРЕДСЕРДИЯ

© 2020 г. В.В. Галанин

Медицинский университет «Ревиз», 443001, Самара, ул. Чапаевская, 227

E-mail: galanin_v@hotmail.com

Поступила в редакцию 09.04.2020 г.

После доработки 10.07.2020 г.

Принята к публикации 14.07.2020 г.

Показана возможность применения методов теории подобия для трехмерного моделирования электрической активности синоатриального узла сердца кролика и сопряженного с ним сократительного миокарда предсердия. Предлагаемая математическая модель представляет собой модель иерархического типа, в которой на верхнем уровне воспроизводится процесс взаимодействия синоатриального узла и сопряженного с ним сократительного миокарда предсердия; на нижнем уровне модели отражена динамика ионных процессов на мембранах кардиомиоцитов. Приведены примеры использования данной трехмерной модели для описания: а) генерации ритма в синоатриальном узле сердца; б) явления удвоения периода следования потенциалов действия на участке сократительного миокарда предсердия с пониженной электропроводимостью межклеточных контактов; в) модулирующего влияния электрического взаимодействия фибробластов и кардиомиоцитов на электрическую активность синоатриального узла.

Ключевые слова: синоатриальный узел, кардиомиоцит, фибробласт, математическое моделирование, теория подобия, сложные системы.

DOI: 10.31857/S000630292006018X

Импульс электрического возбуждения сердца формируется в ткани синоатриального узла (САУ) в результате синхронизации спонтанной электрической активности огромного числа пейсмекерных клеток. В основе внутрисердечной синхронизации лежит электротоническое взаимодействие самовозбудимых клеток посредством щелевых контактов. Такой механизм обеспечивает как синхронный переход возбуждения с САУ на окружающий сократительный миокард предсердия, так и слаженность работы последнего.

Вышеописанный процесс моделируется с помощью системы, которая может включать более тысячи взаимосвязанных дифференциальных уравнений (отметим здесь модели неоднородного САУ сердца кролика [1–4] на основе детального описания ионных процессов на мембране кардиомиоцитов). При этом связь между уравнениями системы достаточно глубокая, так как изменение параметров в уравнении для одной клетки обязательно влечет изменения в решении для остальных клеток. Как следствие, решение такой

сложной системы уравнений нельзя свести к простой сумме решений образующих ее частей.

Вместе с тем, как было показано в предыдущей нашей работе [5], применение методов теории подобия для моделирования САУ позволяет существенно уменьшить число рассматриваемых клеток, не теряя важную информацию о системе в целом. При этом новая редуцированная система уравнений на практике оказывается более удобной, поскольку теория подобия позволяет не только уменьшить число используемых дифференциальных уравнений, но и находить параметры системы как единого целого.

Более того, настоящий подход позволяет лучше понять принцип организации данной сложной биологической системы: в результате взаимодействия компоненты системы оказываются определенным образом подобными всей системе в целом. Здесь по-прежнему под подобием мы понимаем пропорциональность сходных величин и параметров сопоставляемых объектов.

Целью работы является применение методов теории подобия для трехмерного моделирования электрической активности САУ сердца кролика и

Сокращение: САУ – синоатриальный узел.

сопряженного с ним сократительного миокарда предсердия.

ТРЕХМЕРНАЯ МОДЕЛЬ СИНОАТРИАЛЬНОГО УЗЛА И СОПРЯЖЕННОГО С НИМ СОКРАТИТЕЛЬНОГО МИОКАРДА ПРЕДСЕРДИЯ

У кролика САУ располагается в межвенной области правого предсердия вдоль пограничного гребешка (*crista terminalis*) между эндокардом и эпикардом, занимая практически всю толщину стенки [6, 7]. Расстояние от центра узла (области первичного водителя ритма, *leading pacemaker site*) до его периферии в направлении пограничного гребешка составляет 2.0–2.5 мм, толщина стенки около 0.25–0.75 мм, длина пейсмекерных клеток САУ > 25 мкм [8]. Тогда можно принять, что расстояние от центра узла до гребешка превышает длину клетки приблизительно в 80 раз, а толщина стенки узла — в 30 раз. С учетом этих данных представим САУ и окружающий его сократительный миокард предсердия в виде трехмерной прямоугольной клеточной сети (рис. 1) размером $M_x \times M_y \times M_z = 160 \times 170 \times 30$. Всю цен-

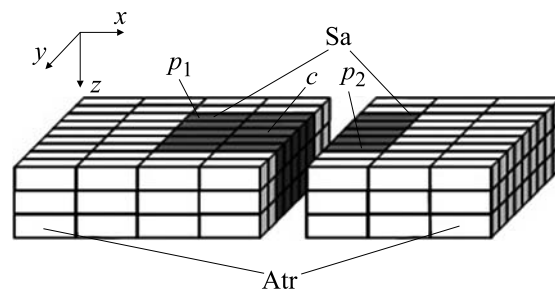


Рис. 1. Схема трехмерной клеточной сети САУ (Sa) и окружающего его сократительного миокарда предсердия (Atr); *c* — клетки центра узла, *p* — клетки его периферии.

тральную часть схемы заполняют пейсмекерные клетки узла (затемненная область на схеме), вокруг которого расположены сократительные клетки предсердия (светлая область на схеме). Каждая клетка контактирует с соседними клетками посредством щелевых контактов.

Колебания мембранного потенциала клеток САУ и сократительного миокарда предсердия описываются следующей системой дифференциальных уравнений:

$$C_{ijk} \frac{dV_{ijk}}{dt} = -I_{ijk}^{\text{ion}} + g_{i-1,jk}^x (V_{i-1,jk} - V_{ijk}) + g_{i+1,jk}^x (V_{i+1,jk} - V_{ijk}) + \\ + g_{ij-1,k}^y (V_{ij-1,k} - V_{ijk}) + g_{ij+1,k}^y (V_{ij+1,k} - V_{ijk}) + \\ + g_{ijk-1}^z (V_{ijk-1} - V_{ijk}) + g_{ijk+1}^z (V_{ijk+1} - V_{ijk}), \quad (1)$$

где индексы $i = 1, \dots, M_x, j = 1, \dots, M_y, k = 1, \dots, M_z$ задают положение клетки; C_{ijk} — емкость мембраны клетки с номером i, j, k ; V_{ijk} — ее мембранный потенциал; I_{ijk}^{ion} — сила тока через ионные каналы мембраны клетки (соответствующие формулы для токов приведены в работе [5]); $g_{ijk}^{x,y,z}$ — электропроводности щелевых контактов, соединяющих данную клетку с соседними

клетками по направлению осей x, y и z соответственно.

Будем считать, что ткань узла по своим биоэлектрическим свойствам неоднородна только в радиальном направлении [1, 2, 8, 9]. Поэтому воспользуемся следующими формулами для емкостей клеток и электропроводностей межклеточных контактов, которые выражают изменение этих величин при переходе от центра узла к его периферии [1, 2, 10]:

$$C_{ijk} = C_c + \frac{C_c - C_p}{1 + \exp \left[-a \left(\sqrt{(i - M_{cx})^2 + (j - M_{cy})^2} - r \right) \right]}, \quad (2)$$

$$g_{ijk}^{x,y,z} = g_c^{x,y,z} + \frac{g_c^{x,y,z} - g_p^{x,y,z}}{1 + \exp \left[-a \left(\sqrt{(i - M_{cx})^2 + (j - M_{cy})^2} - r \right) \right]}, \quad (3)$$

$$i = M_{p1x}, \dots, M_{p2x}, j = M_{p1y}, \dots, M_{p2y}, k = 1, \dots, M_z,$$

где C_c и $g_c^{x,y,z}$ — электроемкость мембраны и электропроводимость межклеточных контактов в центре узла (M_{cx}, M_{cy}, k), $k = 1, \dots, M_z$; C_p и $g_p^{x,y,z}$ — электроемкость мембраны и электропроводи-

мость межклеточных контактов на периферии узла; a и r — параметры модели [2, 10]. Кроме того, допустим, что максимальная электропроводимость ионных каналов пейсмекерных клеток линейно зависит от электроемкости:

$$g_{ijk}^{\text{ion}} = g_c^{\text{ion}} + \frac{g_c^{\text{ion}} - g_p^{\text{ion}}}{C_c - C_p} (C_{ijk} - C_c). \quad (4)$$

Электроемкость всех сократительных клеток предсердия и электропроводимость их межклеточных контактов примем одинаковыми для всех таких клеток.

Исходная трехмерная модель САУ содержит сотни тысяч клеток и, соответственно, на порядок большее количество дифференциальных уравнений. С другой стороны, число элементов системы можно существенно сократить, если использовать подход, предлагаемый теорией подобия. Для этого по аналогии с предыдущей нашей работой [5] оставим в клеточной сети, например, только каждый десятый слой, отстоящий от центра узла на одинаковом расстоянии. При этом в дифференциальных уравнениях для мембранного

потенциала оставшихся клеток подберем масштабные коэффициенты $K_{g_{ijk}^{x,y,z}}$ электропроводимостей клеточных контактов так, чтобы компенсировать увеличение падения потенциала вдоль ткани узла, возникшее вследствие изъятия части слоев из трехмерной клеточной системы. При этом для масштабных коэффициентов контактных электропроводимостей $K_{g_{ijk}^{x,y,z}}$ и масштабных коэффициентов для величины падения потенциала между соседними элементами $K_{(V_{i-1,jk}-V_{ijk})}$, $K_{(V_{i+1,jk}-V_{ijk})}$, $K_{(V_{ij-1,k}-V_{ijk})}$, $K_{(V_{ij+1,k}-V_{ijk})}$, входящих в систему уравнений (1) и определяющих связь между соседними клетками, должны выполняться условия:

$$\begin{aligned} K_{g_{i-1,jk}^x} \cdot K_{(V_{i-1,jk}-V_{ijk})} &= 1, K_{g_{ijk}^x} \cdot K_{(V_{i+1,jk}-V_{ijk})} = 1, \\ K_{g_{ij-1,k}^y} \cdot K_{(V_{ij-1,k}-V_{ijk})} &= 1, K_{g_{ijk}^y} \cdot K_{(V_{ij+1,k}-V_{ijk})} = 1. \end{aligned} \quad (5)$$

Использование методов подобия для моделирования сложных систем позволяет представить отдельные ее подсистемы, не раскрывая полностью их внутреннего строения, т.е. данный подход отражает иерархический тип организации сложных биологических систем. При этом одним из важных моментов, обеспечивающим адекватное отражение какой-либо части подсистемы по

отношению к остальной части сложной системы, является правильное воспроизведение связей между величинами на границах [11]. Применительно к нашему случаю под связями на границах мы подразумеваем соотношение мембранных потенциалов взаимодействующих клеток.

На рис. 2 представлены графики решений редуцированной системы дифференциальных уравнений (1) при следующих значениях параметров модели: размер сети $M_x \times M_y \times M_z = 16 \times 17 \times 3$ (243 пейсмекерные клетки и 573 сократительные клетки); координаты центральных клеток (M_{cx}, M_{cy}, k) = (8, 9, k); крайних периферических — (M_{p1x}, M_{p1y}, k) = (4, 5, k) и (M_{p2x}, M_{p2y}, k) = (12, 13, k), $k = 1, \dots, 3$ (рис. 1); $K_{g_{ijk}^{x,y,z}}^{-1} = 35$; $a = 2$; $r = 1.9$.

Выбор масштабных коэффициентов в трехмерной модели определялся также следующими требованиями: а) в окружающем узел сократительном миокарде возбуждались потенциалы действия; б) расчетный период следования потенциалов действия $T = 320$ мс соответствовал экспериментально наблюдаемому значению интактного САУ 348 ± 50 мс [12]; в) наблюдалось постепенное изменение формы потенциала действия при переходе от центра узла к периферии,

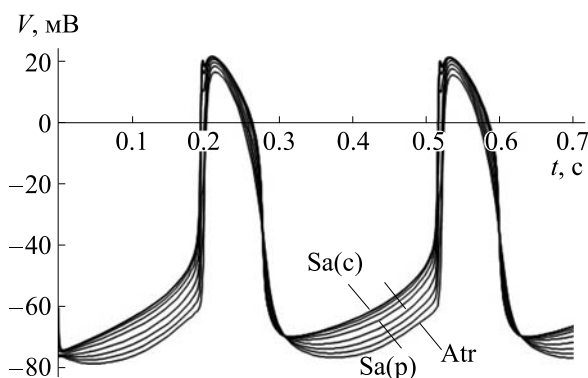


Рис. 2. Колебания мембранного потенциала пейсмекерных клеток САУ и сократительного миокарда предсердия, расположенных вдоль медианной оси клеточной сети.

характерное для интактного САУ [8, 9] (максимальный диастолический потенциал становился более негативным, скорость нарастания потенциала действия увеличивалась). В нашей трехмерной модели максимальный диастолический потенциал уменьшается от -70 мВ до -77 мВ; величина скорости нарастания переднего фронта потенциала действия увеличивается от 19 В/с в центральной части до 31 В/с на периферии. В одномерных моделях данное изменение формы потенциала действия более выражено. В модели [2], содержащей цепочку из 50 пейсмекерных клеток и 150 сократительных клеток предсердия, скорость нарастания переднего фронта увеличивалась от 7 В/с в центре до ≈ 60 В/с на периферии. В одномерной неоднородной модели (non-uniform model) [1] из 15 пейсмекерных клеток центрального типа и 15 клеток периферического типа для данной величины были получены следующие значения: 8.4 В/с (центр) и 60.7 В/с (периферия). Можно предположить, что различие в степени трансформации формы потенциалов действия клеток при переходе от центра САУ к периферии в настоящей трехмерной модели менее выражено по сравнению с одномерными цепочками вследствие более значительного взаимного электротонического влияния, которое возникает между клетками в трехмерных сетях. Как представляется, по этой же причине овершут потенциала действия типичных клеток предсердия в нашей мо-

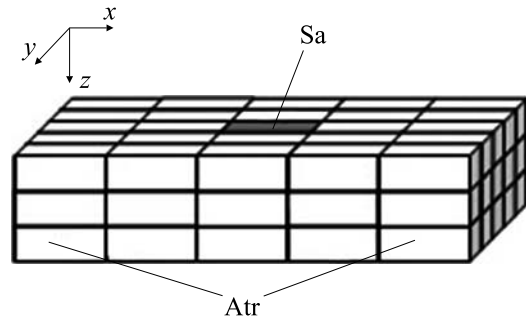


Рис. 3. Схема трехмерной клеточной сети редуцированного пейсмекера (Sa) и сопряженного с ним сократительного миокарда предсердия (Atr).

дели оказался в два раза меньше, чем в модели изолированной клетки предсердия [13].

Для характеристики эффективности передачи генерируемого в САУ потенциала действия на сопряженный с ним сократительный миокард предсердия был проведен расчет так называемого фактора надежности SF (safety factor). Фактор надежности определяется как отношение суммы зарядов Q_c , произведенного данной клеткой в фазу деполяризации, и Q_{out} , отданного следующей клетке посредством щелевых контактов, к заряду Q_{in} , полученному ею от предыдущей деполяризованной клетки:

$$SF = (Q_c + Q_{out})/Q_{in} = \left(\int_A I_c dt + \int_A I_{out} dt \right) / \int_A I_{out} dt, \quad (6)$$

где $I_c = CdV/dt$ — емкостный ток, обусловленный изменением плотности ионов на поверхности мембраны клетки, I_{in} и I_{out} — входящий и выходящий через щелевые контакты ионные токи, A — интервал времени от момента, когда скорость возрастания потенциала действия достигает 1% от максимального значения, до момента, когда мембранный потенциал достигает максимума [14, 15]. Проще говоря, фактор надежности показывает, во сколько раз пороговый уровень, необходимый для деполяризации данной клетки, превышает порог деполяризации соседней с ней клетки, которая ее активизировала. Эффективная передача потенциала действия с клетки на клетку означает, что $SF > 1$. В нашей модели вычисления, выполненные для пейсмекерных клеток, расположенных на границе с сократительными клетками, дают величину фактора надежности $SF = 1.91$.

Далее, развивая наш подход, с помощью подбора масштабных множителей для мембранного

потенциала $K_{V_{ijk}}$, контактной электропроводимости $K_{g_{ijk}^{xyz}}$, максимальной электропроводимости соответствующих ионных каналов $K_{g_{ijk}^{ion}}$ и постоянных времени кинетических переменных $K_{\tau_{ijk}^{ion}}$ удалось заменить весь узел небольшим пейсмекером, состоящим из трех клеток периферического типа (рис. 3). Этот редуцированный пейсмекер будет генерировать потенциалы действия (рис. 4а) в окружающем сократительном миокарде аналогично тому, как это происходит в случае узла, размер которого составлял $9 \times 9 \times 3$ (рис. 4б). Общее число и порядок расположения сократительных клеток остался прежним.

Процедура подбора масштабных множителей состояла в следующем. Непосредственная замена пейсмекера тремя клетками периферического типа приводит к значительному изменению всего паттерна электрической активности как в клетках самого узла, так и в клетках сократительного мио-

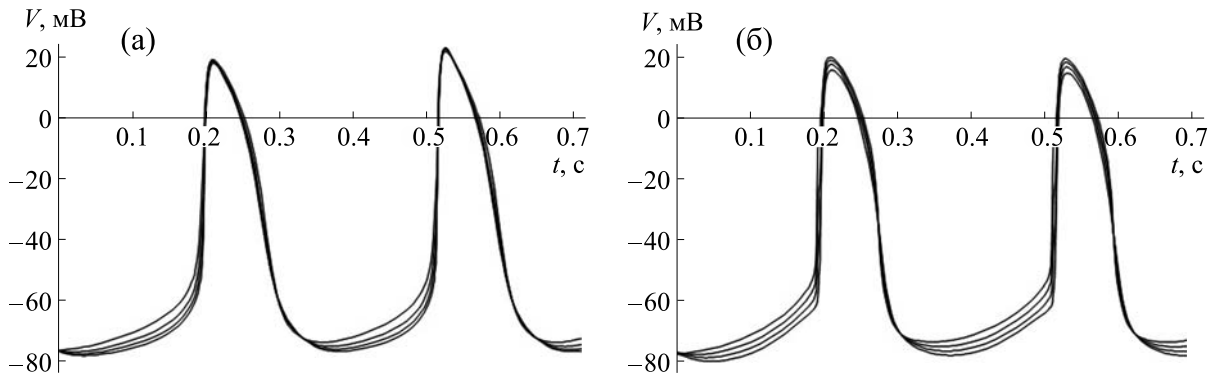


Рис. 4. Сравнение потенциалов действия, возбуждаемых редуцированным (а) и многоэлементным (б) пейсмейкером в сократительных клетках, расположенных вдоль медианной оси клеточной сети. Потенциалы действия редуцированной модели (а) рассчитаны при следующих значениях масштабных коэффициентов: $K_V = 1.07$; $K_{gNa} = 0.6$; $K_{gCa} = 0.4$; $K_{gK} = 0.6$; $K_{gNa} = 0.1$; $K_{Ca} = 0.2$; $K_{TK} = 2.8$; $K_{Tf} = 4.0$; $K_{g_{x,y,z}} = 10^{-4}$.

карда: за счет гиперполяризующего влияния большого числа сократительных клеток (в нашей модели их число равно 573) на оставшиеся три пейсмейкерные клетки в новой редуцированной клеточной системе потенциалы действия не возбуждаются. Поэтому, чтобы существенно уменьшить данное влияние и создать условия для генерации потенциала действия, в уравнениях для мембранного потенциала оставшихся пейсмейкерных клеток был введен масштабный множитель контактной электропроводимости $K_{g_{x,y,z}} \ll 1$. Затем с помощью выбора масштабных множителей, соответствующих мембранному потенциалу и максимальной проводимости ионных каналов, достигается равенство амплитуды потенциала действия редуцированной и многоэлементной моделей. Наконец, для совпадения периодов возбуждаемых потенциалов действия в уравнениях для кинетических переменных ионных каналов были подобраны соответствующие значения масштабных множителей постоянных времени.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СОКРАТИТЕЛЬНОГО МИОКАРДА ПРЕДСЕРДИЯ ПРИ НАЛИЧИИ В НЕМ НЕОДНОРОДНОСТИ ПО КОНТАКТНОЙ ЭЛЕКТРОПРОВОДИМОСТИ

Смоделируем участок, обладающий пониженной электропроводимостью межклеточных контактов в области сократительного миокарда предсердия (наиболее темный участок на рис. 5, обозначенный «block»). В расчетах использовалась описанная выше модель размером $16 \times 17 \times 3$. При снижении контактной электропроводимости на данном участке до 5.05% от проводимости между остальными сократительными клетками в нем возникают потенциалы действия с удвоенным периодом (рис. 6). Данный феномен можно объяснить тем, что при увеличении межклеточной проводимости происходит фазовый сдвиг мембранного потенциала. В результате импульс одной из клеток попадает в рефрактерный период соседней с ней и потенциал действия для нее не возникает. Эффекты, подобные тем, что описаны выше, отмечались и в работе [16].

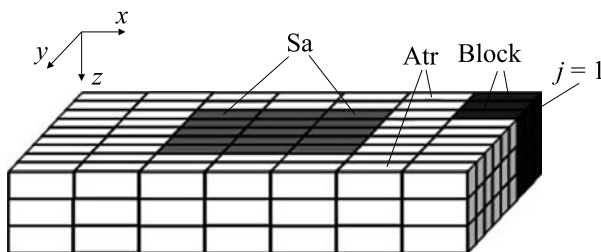


Рис. 5. Схема трехмерной клеточной сети САУ (SA) и окружающего его сократительного миокарда предсердия (Atr) с участком (Block), обладающим пониженной электропроводимостью межклеточных контактов. Участок block электрически изолирован от клеток предсердия, расположенных слева от него.

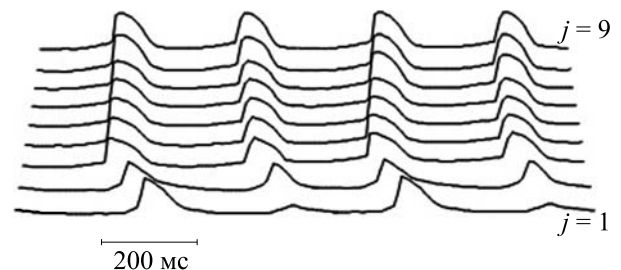


Рис. 6. Изменение формы потенциала действия сократительных клеток предсердия, расположенных вдоль правой границы клеточной сети ($i=16, j=1...9, k=2$). Участку block соответствуют клетки с номерами $i=16, j=1...3, k=2$,

УЧЕТ НАЛИЧИЯ СЕРДЕЧНЫХ
ФИБРОБЛАСТОВ В ТКАНИ
СИНОАТРИАЛЬНОГО УЗЛА.
МОДУЛИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ
ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
ФИБРОБЛАСТОВ И КАРДИОМИОЦИТОВ
НА ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ
СИНОАТРИАЛЬНОГО УЗЛА

Ткань САУ пронизана сетью сердечных фибробластов (их доля составляет более 50% от общего количества клеток узла), являющихся электро-невозбудимыми клетками и взаимодействующими друг с другом через щелевые контакты [17, 18]. Кроме того, между фибробластами и кардиомиоцитами также имеются щелевые контакты, и ионные токи через мембраны фибробластов напрямую влияют на электрическую активность близлежащих кардиомиоцитов [18, 19].

Воспользуемся нашей трехмерной прямоугольной клеточной схемой САУ и сократительного миокарда, включив в нее сеть фибробластов в виде многоуровневой решетки (рис. 7).

Дифференциальные уравнения для мембранного потенциала фибробластов имеют вид, аналогичный уравнениям (1). Электроемкость мембраны фибробласта 6.3 пФ, электропроводимость щелевых контактов, соединяющих фибробласты с соседними кардиомиоцитами, прием равной 2.5 нСм [20, 21]. Выражения для силы тока I_{ijk}^{ion} через ионные каналы мембраны фибробластов, а также величины остальных параметров ионных каналов соответствуют модели, предложенной в работе [20].

Фибробласты отвечают на механическое воздействие генерацией механоиндуцированного потенциала [22]. Его появление обусловлено наличием в мембране фибробластов механочувствительных ионных каналов (stretch-activated channel). Поэтому дополним используемую электрофизиологическую модель мембраны фибробластов слагаемым, описывающим ионный ток через механочувствительные ионные каналы: $I_{\text{sac}} = g_{\text{sac}} (V - E_{\text{rev}})$, где g_{sac} — электропроводимость механочувствительных каналов, E_{rev} — потенциал реверсии.

Рис. 8 иллюстрирует решение системы дифференциальных уравнений для мембранного потенциала, соответствующего узловым и сократительным клеткам трехмерной модели с номерами $i = 1, \dots, 9, j = 9, k = 2$, в отсутствие деформации мембраны фибробластов ($g_{\text{sac}} = 0$). Результатом взаимодействия фибробластов и кардиомиоцитов является замедление ритма электрической активности САУ. Период колебаний мембранного потенциала клеток увеличился с 320 мс в отсутствие фибробластов до 340 мс при их наличии.

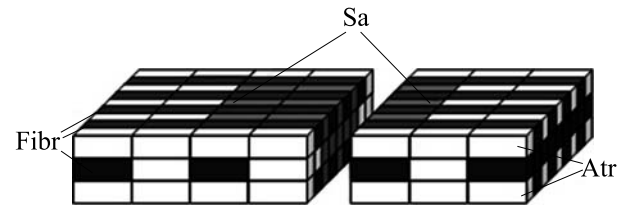


Рис. 7. Схема трехмерной сети клеточных элементов САУ (Sa) и окружающего его сократительного миокарда предсердия (Atr) с включением сети сердечных фибробластов (Fibr).

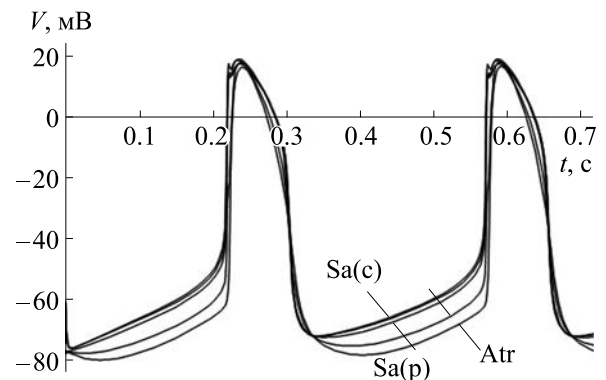


Рис. 8. Колебания мембранного потенциала клеток САУ и окружающего его сократительного миокарда предсердия, взаимодействующих с сетью сердечных фибробластов.

Далее рассмотрим влияние, оказываемое сжатыми фибробластами, на электрическую активность кардиомиоцитов САУ и окружающего сократительного миокарда с помощью следующего численного эксперимента. Уменьшим электропроводимость контактов между кардиомиоцитами настолько, чтобы в ткани САУ не могли возникнуть повторные потенциалы действия (рис. 9а). Этого можно достигнуть, если уменьшить контактную электропроводимость в нашей модели в 1.23 раза.

Затем создадим условие, соответствующее сжатию фибробластов ткани синусного узла. Вследствие активации механочувствительных ионных каналов на мембране фибробластов появляется деполяризующий механоиндуцированный потенциал. Например, сжатие фибробласта на величину 4 мкм приводит к возникновению электропроводимости механочувствительных каналов и потенциала реверсии, равных $g_{\text{sac}} = 5.6$ нСм и $E_{\text{rev}} = 16.0$ мВ [22]. При этом, как показали результаты проведенных расчетов, смещение мембранного потенциала фибробластов в сторону деполяризации создало условие для возникновения повторных потенциалов действия в ткани САУ и сопряженного с ним сократительного миокарда (рис. 9б). Таким образом, сеть фиб-

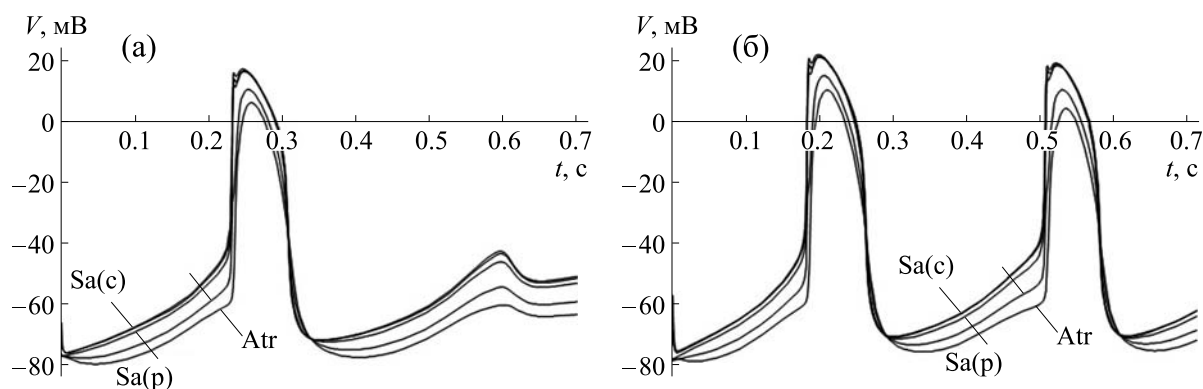


Рис. 9. Мембранные потенциалы клеток САУ и окружающего миокарда предсердия в сети с фибробластами при низкой контактной электропроводимости в отсутствие (а) и при наличии (б) механического сжатия фибробластов.

робластов оказывает модулирующее действие на электрическую активность кардиомиоцитов ткани САУ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленная в настоящей работе математическая модель ткани САУ сердца кролика показала, что использование подхода теории подобия — это действенный метод для моделирования данной сложной биологической системы, позволяющий значительно уменьшить объем вычислений при сохранении наиболее существенных свойств и параметров модели. При таком подходе появляется больше возможностей для предсказания новых свойств моделируемой системы, что способствует лучшему пониманию механизмов, лежащих в основе изучаемых процессов.

Результаты, приведенные в работе, показывают, что данная модель воспроизводит наблюдаемые процессы генерации ритма в САУ сердца, явление удвоения периода следования потенциалов действия на участке сократительного миокарда предсердия с пониженной электропроводимостью межклеточных контактов, модулирующее влияние электрического взаимодействия фибробластов и кардиомиоцитов на электрическую активность САУ. Кроме того, используемый в работе подход можно будет применить к моделям, предназначенным для изучения разнообразных эффектов электромеханического сопряжения в миокарде, а также для исследования возможных нарушений сердечного ритма.

Несмотря на то что в настоящей трехмерной модели использовались данные для сердца кролика, наш метод можно обобщить для моделирования процессов электрической активности в предсердиях и других видов теплокровных животных.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор сердечно благодарит к.б.н. А.И. Сироту за неустанное внимание, поддержку и полезные обсуждения ряда вопросов, затрагиваемых в статье.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. V. Oren and C. E. Clancy, *PLoS Comput. Biol.* **6** (12), e1001041 (2010). DOI: 10.1371/journal.pcbi.1001041
2. S. Inada, H. Zhang, J. O. Tellez, et al., *PLoS One* **9** (4), e94565 (2014). DOI: 10.1371/journal.pone.0094565
3. C. Ly and S. H. Weinberg, *J. Theor. Biol.* **439**, 35 (2018).
4. Р. А. Сюняев и Р. Р. Алиев, *Биофизика* **54** (1), 77 (2009).
5. В. В. Галанин, *Биофизика* **64** (3), 578 (2019).
6. T. Opthof, *Cardiovasc. Drug. Ther.* **1**, 573 (1988).
7. Д. В. Абрамочкин, Г. С. Сухова и Л. В. Розенштраух, *Успехи физиол. наук* **40** (4), 21 (2009).
8. W. K. Bleeker, A. J. C. Mackaay, M. Masson-Pevet, et al., *Circ. Res.* **46**, 11 (1980).
9. M. R. Boyett, H. Honjo, M. Yamamoto, et al., *Am. J. Physiol.* **276**, H686 (1999).
10. H. G. Zhang, A. V. Holden, I. Kodama, et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **279**, 397 (2000).
11. В. А. Веников и Г. В. Веников, *Теория подобия и моделирования (применительно к задачам электроэнергетики)* (УРСС, М., 2014).

12. C. J. H. J. Kirchhof, F. I. M. Bonke, M. A. Allesie, and W. J. E. P. Lammers, *Pflugers Arch.* **410**, 198 (1987).
13. B. Wohlfart and G. Ohlen, *Clin. Physiol.* **19**, 11 (1999).
14. R. M. Shaw and Y. Rudy, *Circ. Res.* **81** (5), 727 (1997).
15. Y. Wang and Y. Rudy, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **278**, H1019 (2000).
16. P. Ostborn, B. Wohlfart, and G. Ohlen, *J. Theor. Biol.*, **211**, 201 (2001).
17. P. Camelliti, G. R. Green, I. Le Grice, and P. Kohl, *Circ. Res.* **98** (6), 828 (2004).
18. P. Kohl, P. Camelliti, F. L. Burton, and G. L. Smith, *J. Electrocardiol.* **38**, 45 (2005).
19. А. С. Толстокоров, Р. А. Сюняев и Р. Р. Алиев, *Биофизика* **60** (2), 322 (2015).
20. K. A. Mac Cannell, H. Bazzazi, L. Chilton, et al., *Biophys. J.* **92**, 4121 (2007).
21. P. Kohl, A. G. Kamkin, I. S. Kiseleva, and D. Noble, *Exp. Physiol.* **79**, 943 (1994).
22. A. G. Kamkin, I. S. Kiseleva, and G. Isenberg, *Cardiovasc. Res.* **57**, 793 (2003).

Similitude Methods and Three-Dimensional Simulation of the Electrical Activity of the Rabbit Sinoatrial Node and Adjacent Atrial Myocardium

V.V. Galanin

Medical University «Reaviz», Chapayevskaya ul. 227, Samara, 443001 Russia

This study focuses on possible applications of similitude design methods for three-dimensional simulation of the electrical activity of the sinoatrial node of the rabbit heart and adjacent atrial myocardium. The proposed mathematical model is hierarchy-shaped where the relationship between the sinoatrial node and adjacent atrial myocardium is at the top and the dynamics of ion processes on the cardiomyocytes membranes is at the lower level of the model. Examples of using this three-dimensional model are given for the description of: a) rhythm generation in the sinoatrial node of the heart; b) the effect of doubling the action potential duration in the site of the atrial myocardium with reduced electrical intercellular conductivity; c) the modulating effect of the electrical fibroblast-cardiomyocyte relationship on the pacemaker activity.

Keywords: sinoatrial node, cardiomyocyte, fibroblast, mathematical simulation, similitude design method, complex systems