

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ

Авдеев С.А., Богатов Н.М.

ФГБОУ ВПО «Кубанский государственный университет», г. Краснодар

bogatov@phys.kubsu.ru

Представлен новый класс неоднородных клеточных автоматов, использующих специальные аккумулятивные функции для распределения неоднородности. Этот тип автомата позволяет моделировать электрохимические процессы в сердечной мышечной ткани человека, оценить риски жизнеугрожающей аритмии в зависимости от размеров поврежденной области сердечной мышечной ткани, например в результате инфаркта миокарда.

Введение

Основным методом диагностики и анализа нарушений сердечного ритма в настоящее время является электрокардиография. Анализ данных электрокардиографии в значительной степени носит эмпирический характер. Полное понимание взаимосвязи между графическими зависимостями, полученными на выходе электрокардиографа, и реальными процессами, протекающими на клеточном уровне при жизнеугрожающих аритмиях, отсутствует.

Одним из распространенных видов заболеваний сердечнососудистой системы являются нарушения ритма и фибрилляции желудочков, природа которых в настоящее время изучена не полностью.

Электрохимические процессы, происходящие при аритмиях, имеют нестационарный и нелинейный характер, самоподдерживающиеся автономные волны, лежащие в основе этих явлений, называют автоволнами. Для моделирования автоволн используются методы теории клеточных автоматов [1 – 4]. Преимуществами таких моделей перед классическими моделями на основе дифференциальных уравнений [5 – 8] являются более простая адаптация к задаче и меньшая вычислительная сложность, позволяющая производить моделирование в реальном времени. Адаптивные неоднородные автоматы используются для анализа и моделирования различных процессов: в биологии, транспорте, энергетике, распознавании образов и изображениях, криптографии.

Существующие методы клеточных автоматов имеют свои недостатки, не позволяющие применить их к задаче распространения потенциала действия в активной возбудимой среде, или накладывающие при этом определенные ограничения на моделирование. Например, отсутствие изотропности [1], невозможность моделирования специфичных конфигураций неоднородности среды, невозможность моделирования «неконсервативных» сил, затухающих или усиливающихся по мере удаления от источника в зависимости от пройденной траектории [1 – 4].

Моделирование автоволновых электрохимических процессов в сердце человека с дополнительной возможностью получения результатов в виде электрокардиограмм позволит сделать более информативной диагностику заболеваний сердца по электрокардиограммам и предложить методы предотвращения жизнеугрожающих аритмий.

Цель работы – построение математической модели и исследование свойств электрохимических процессов в сердце человека, приводящих к жизнеугрожающим автоволновым аритмиям: желудочковой экстрасистолии различной степени, устойчивой и неустойчивой желудочковой тахикардии.

Модель сердца на основе неоднородного клеточного автомата с аккумулятивным распределением

Построена модель, позволяющая учитывать различную длительность потенциала действия в разных клетках модели. Одним из наиболее известных следствий различий в

длительности потенциала действия в разных областях сердечной мышечной ткани является направление распространения реполяризации в частично обратном направлении по отношению к направлению распространения активации. Решение этой задачи предполагает использование различных функций перехода δ в различных клетках автомата.

Физической основой модели являются два типа электрохимических процессов взаимодействия клеток в сердечной мышечной ткани.

1. Усиление ионных токов K^+ в результате выброса дополнительных ионов Ca^{2+} из депо клеток.

Первым фактором способным сократить длительность фазы реполяризации является активный мембранный транспорт, связанный преобразованием внутренней энергии клеток, в виде аденозинтрифосфата (АТФ), в электродвижущую силу ионных токов. Рост концентрации ионов Ca^{2+} на ранней стадии реполяризации приводит к высвобождению дополнительных ионов Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулула, так называемому кальций-индуцированному выбросу кальция (CICR) [9]. Возрастание концентрации ионов Ca^{2+} внутри мембраны вследствие этого процесса приводит к ослаблению ионных токов Ca^{2+} внутрь клетки и усилению ионных токов K^+ , в результате открытия большего числа каналов K^+ ионами Ca^{2+} . В совокупности это приводит к более быстрой реполяризации мембраны. Так как часть высвобожденных ионов Ca^{2+} передается также в соседние клетки, что вызывает в них еще большую интенсивность его высвобождения, имеет место усиление данного явления по мере удаления от источника деполяризации.

2. Влияние потенциала соседних клеточных мембран на длительность активности каналов Ca^{2+} при реполяризации.

2.1. Вторым фактором, способным сократить длительность фазы реполяризации, является наличие вблизи мембраны других мембран в более поздней фазе реполяризации. Так как заряд на внешней поверхности таких мембран ниже, между мембранами через щелевые контакты возникает ток утечки, стремящийся уравнивать разность потенциалов между ними, в результате чего потенциал мембраны в более ранней фазе реполяризации уменьшается быстрее [10]. Это в свою очередь приводит к более быстрому закрытию потенциалуправляемых ионных каналов Ca^{2+} в мембране, и как следствие, переходом к фазе быстрой реполяризации током K^+ , что в целом приводит к сокращению длительности реполяризации в таких клетках.

2.2. Другим вариантом этого процесса является реполяризация вблизи деполяризующейся области. При автоволновом процессе, например, желудочковой тахикардии, две смежные области могут оказаться в состоянии деполяризации и реполяризации соответственно в один момент времени. При этом высокий потенциал деполяризованных клеток относительно реполяризующихся вызовет ток через межклеточное соединение, который некоторое время будет поддерживать высокий потенциал мембраны реполяризующейся клетки, что продлит срок действия ионных каналов Ca^{2+} и увеличит, таким образом, длительность фазы реполяризации вблизи деполяризующихся мембран.

Модели с неоднородной длительностью потенциала действия разрабатывались авторами [11 – 14]. Различная длительность потенциала действия в разных клетках в этой модели достигается добавлением в клеточный автомат элемента T , представляющего собой функцию длительности потенциала действия, от которого будет зависеть функция перехода. Неоднородный клеточный автомат – это конечное множество M элементов (клеток) m_{ij} , таких что

$$M \equiv (B, \Omega, Q, q, q_0, \omega, \delta, T), \quad (1)$$

$$\Omega \subset N, \quad Q \subset N^2, \quad q, q_0 \in Q,$$

$$\omega(q) : Q^{Bl} \rightarrow \Omega,$$

$$\delta(\omega, q, T) : \Omega \times Q \rightarrow Q,$$

N – множество натуральных чисел;

B – множество соседей, метод допускает использование любой необходимой топологии, в том числе наиболее распространенной прямоугольной;

Ω – область значений функции входной переменной ω ;

q – состояние клетки;

q_0 – начальное состояние клетки;

Q – множество возможных состояний клетки, а также область значения функции перехода δ ;

$\omega(q)$ – функция входной переменной, отображающая состояния q_j клеток-соседей, членов множества B , в множество возможных значений входной переменной Ω ;

$\delta(\omega, q, T)$ – функция перехода конечного автомата, определяющая новое состояние клетки, в зависимости от текущего состояния и значения функции входной переменной, правило зависит также от параметра T , заданного отдельно для каждой клетки автомата.

Таким образом, для неоднородного клеточного автомата функция перехода δ , топология B или множество состояний Q , могут отличаться для разных клеток.

Адаптивный неоднородный клеточный автомат – это неоднородный клеточный автомат, распределение неоднородности которого зависит от параметров, изменяющихся в результате его работы.

В моделях процессов, результат действия которых зависит от траектории, используется адаптивный неоднородный клеточный автомат, функция перехода которого зависит от дополнительной переменной «неоднородности», значение которой пересчитывается при каждой итерации с помощью адаптивной функции в зависимости от предыдущих значений этой переменной в окрестности клетки.

Предлагается адаптивная функция специального вида, называемая далее аккумулятивной функцией, являющаяся решением следующего нелинейного интегрального уравнения Вольтера:

$$g(x, y, t) = \int_{t_0}^t u(x, y, t) \eta(g(x, y, s)) (k(x, y, s) s(x, y, s) + \alpha) ds + g_0(x, y), \quad (2)$$

x, y – пространственные координаты, t – координата времени, $t \in [t_0, +\infty)$;

$u(x, y, t)$ – параметрическая функция, вид которой определяется спецификой задачи;

η – инверсированный индикатор равенства нулю,

$$\eta(x) = \begin{cases} 1, & x = 0 \\ 0, & x \neq 0 \end{cases}; \quad (3)$$

$k(x, y, t)$ – нормировочная функция, дающая при умножении на $s(x, y, t)$ среднее по ненулевым значениям,

$$k(x, y, t) = \frac{1}{\int_{y-a}^{y+a} \int_{x-a}^{x+a} \rho(g(p, q, t)) dq dp + \beta}; \quad (4)$$

ρ – индикатор равенства нулю,

$$\rho(x) = \begin{cases} 0, & x = 0 \\ 1, & x \neq 0 \end{cases}; \quad (5)$$

β – малое положительное значение, предотвращающее неопределенность функции $k(x, y, t)$, в случаях когда подынтегральное выражение равно нулю, $0 < \beta \ll 1$;

$s(x, y, t)$ – интегральная сумма значений аккумулятивной функции по окрестности точки (x, y) ,

$$s(x, y, t) = \int_{y-a}^{y+a} \int_{x-a}^{x+a} g(p, q, t) dq dp; \quad (6)$$

$g_0(x, y)$ – функция начальных условий,

$$g_0(x, y) = \begin{cases} g_{\min}, & (x, y) \in X_0 \times Y_0 \\ 0, & (x, y) \notin X_0 \times Y_0 \end{cases}, \quad (7)$$

g_{\min} – положительное число, определяющее минимальное значение аккумулятивной функции ($g_{\min} > 0$), совокупность множеств X_0 и Y_0 представляет собой область инициации;

α – приращение накопления ($\alpha > 0$), параметр определяющий скорость возрастания аккумулятивной функции.

Аккумулятивная функция (2) имеет следующие преимущества по сравнению с функциями памяти клеточных автоматов [15, 16]: 1 – предоставляет возможность адаптивного ограничения верхнего предела интегрирования, в зависимости от неоднородности аккумулятивной функции в точке (x, y) при помощи индикаторной функции η ; 2 – учитывает не только состояние текущей ячейки, но и состояния ячеек относящихся к её окрестности и использует запоминание с приращением. Свойства 1, 2 в совокупности обеспечивают пространственное возрастание функции с градиентом, направленным от источника, заданного функцией $g_0(x, y)$. Другим важным свойством аккумулятивной функции является её ограниченность сверху, что позволяет применять её предельные значения при t стремящемся к бесконечности в клеточных автоматах в качестве смоделированных значений сил, отвечающих за затухание или усиление. Примерами таких сил являются усиление ионных токов K^+ , Ca^{2+} во время массовой реполяризации и активации сердечной мышечной ткани, их влияние на длительность потенциала действия в некоторой клетке автомата может быть определено численно предельными значениями аккумулятивной функции.

Значения аккумулятивной функции определялись посредством численного решения дифференциального уравнения, соответствующего интегральному уравнению (2):

$$\frac{\partial g(x, y, t)}{\partial t} = u(x, y, t)\eta(g(x, y, t))(k(x, y, t)s(x, y, t) + \alpha), \quad (8)$$

с начальным условием

$$g(x, y, t_0) = g_0(x, y). \quad (9)$$

В рамках метода клеточного автомата, не требующего высокой точности численной процедуры, для решения уравнения (8) достаточно использовать метод Эйлера первого порядка. Расчет функций $k(x, y, t)$ и $s(x, y, t)$ при этом может быть произведен численным интегрированием методом прямоугольников:

$$k(x, y, t) = \frac{1}{h^2 \sum_{j=y-a}^{y+a} \sum_{i=x-a}^{x+a} \rho(g(i, j, t)) + \beta}, \quad (10)$$

$$s(x, y, t) = h^2 \sum_{j=y-a}^{y+a} \sum_{i=x-a}^{x+a} g(i, j, t), \quad (11)$$

где h – шаг сетки клеточного автомата.

В результате получим следующий алгоритм вычисления значений аккумулятивной функции:

$$g(x, y, t_0) = g_0(x, y)$$

$$g(x, y, t_{k+1}) = g(x, y, t_k) + u(x, y, t_k)\eta(g(x, y, t_k)) \left(\frac{\sum_{j=y-a}^{y+a} \sum_{i=x-a}^{x+a} g(i, j, t_k)}{\sum_{j=y-a}^{y+a} \sum_{i=x-a}^{x+a} \rho(g(i, j, t_k)) + \beta_1} + \alpha \right). \quad (12)$$

Для моделирования активной возбудимой среды с учетом «неконсервативных» явлений изменения длительности реполяризации, взаимодействия явлений активации и реполяризации и заданной неоднородности, связанной со структурными повреждениями,

предлагается усовершенствованный адаптивный неоднородный клеточный автомат [17] с модифицированными уравнениями адаптации $\gamma(\omega, g, q)$ и перехода состояния $\delta(\omega, q, g, r_g)$:

$$M \equiv (B, \Omega, Q, G, q, q_0, g, g_0, \delta, \gamma, r_g, \varphi), \quad (13)$$

$$\Omega \subset N, \quad Q \subset N^2, \quad q, q_0 \in Q,$$

$$q \equiv (u, v, t, z) \in Q \subset N^4,$$

$$\omega(q): Q^{|B|} \rightarrow \Omega \subset N^2,$$

$$g \equiv (\Delta, a, p, h) \in G \subset Z^4, \quad g_0 \in G,$$

$$\delta(\omega, q, g, r_g): \Omega \times Q \times G \times Z \rightarrow Q,$$

$$\gamma(\omega, g, q): \Omega \times G^{|B|} \rightarrow G,$$

$$r_g(g): G^{|B|} \rightarrow Z,$$

B – множество соседей, используется обычная прямоугольная сетка, и окрестность Мура, то есть 8 ячеек имеющих общую вершину с данной на прямоугольной сетке и 16 ячеек, имеющих общую вершину хотя бы с одной из этих 8 ячеек;

ω – функция входной переменной, возвращает два значения, ω_a – средний уровень возбуждения активации в окрестности клетки и ω_b – средний уровень возбуждения реполяризации в окрестности клетки,

$$\omega(\{q_j\}) = \left(\sum_j u_j \Big|_{z_j=1}, \sum_j u_j \Big|_{z_j=3} \right), \quad (14)$$

функция определена на множестве состояний клеток, входящих в множество соседей B , индекс j в суммировании нумерует клетки этого множества;

q – вектор состояния, заданный четырьмя параметрами u, v, t, z :

u – уровень возбуждения,

v – уровень восстановления, отвечает за длительность фазы восстановления возбудимой среды,

t – таймер задержки реполяризации, определяет увеличение длительности потенциала действия ($t > 0$), учитывает разницу потенциала действия в разных областях модели, в зависимости от параметра неоднородности p ,

z – индикатор состояния, показывает какой из процессов, деполяризации или реполяризации протекает в настоящий момент времени;

φ – дополнительная функция для преобразования состояний q ячеек клеточного автомата в значения потенциала действия, область значений функции φ входит в множество вещественных чисел;

g – вектор неоднородности, состоящий из четырех параметров Δ, a, p, h :

Δ – параметр, обеспечивающий изотропность,

a – уровень структурных нарушений проводимости, выраженный численно, например, время задержки процессов реполяризации в данной клетке модели (нарушения могут быть вызваны различными заболеваниями, например, инфарктом миокарда при ишемической болезни сердца); аналогично параметру Δ данный параметр не адаптируется функцией γ , его значение остается постоянным так как процессы регенерации поврежденных областей не рассматривались в данном исследовании,

p – параметр, моделирующий явления уменьшения длительности реполяризации в зависимости от расстояния, пройденного от источника деполяризации; он отражает электрохимические процессы типа 1, то есть рост концентрации ионов Ca^{2+} внутри клеточной мембраны, за счёт высвобождения из ионных депо клеток; данное явление представляет собой пример «неконсервативного» явления, так как усиление при распространении возбуждения активации происходит по криволинейной траектории через

правый желудочек, огибая межжелудочковую перегородку, в левый желудочек, поэтому необходимо использовать управляемую аккумулятивную функцию адаптации,

h – параметр, моделирующий явления уменьшения длительности реполяризации в зависимости от расстояния, пройденного от источника реполяризации; он отражает электрохимические процессы типа 2.1, то есть влияние потенциала соседних реполяризуемых клеточных мембран на длительность реполяризации; данное явление также представляет собой пример «неконсервативного» явления, так как распространение возбуждения реполяризации в случае аритмий может происходить по криволинейной траектории, в результате наличия препятствий в виде возбужденных ячеек или участков с нарушенной проводимостью, поэтому также требует использования управляемой аккумулятивной функции адаптации;

$\gamma(\omega, \{g_j\}, q)$ – функция адаптации переменной неоднородности, для параметров Δ и a аккумулятивные функции не используются, функция просто передает значение параметров Δ , a на следующую итерацию,

$$\gamma(\omega, \{g_j\}, (u, v, t, z)) = (\gamma_{\Delta}(\{g_j\}), \gamma_a(\{g_j\}), \gamma_p(\omega, \{g_j\}, z), \gamma_h(\omega, \{g_j\}, z)),$$

$$\gamma_{\Delta}(\Delta_j) = \Delta_{x,y}, \gamma_a(a_j) = a_{x,y},$$

параметр p адаптируется на каждой итерации с помощью аккумулятивной функции:

$$\gamma_p(\omega, \{(\Delta, p)_j\}, z) = p_{x,y} + u_p(\omega, \Delta) \eta(p_{x,y}) \left(\frac{\sum_j p_{i,j}(t)}{\sum_j \rho(p_{i,j}(t)) + \beta} + \alpha_p \right), \quad (15)$$

адаптивная функция для переменной h строится аналогично адаптивной функции для переменной p , так как моделируемые ими явления, усиление ионных токов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , схожи при деполяризации и при реполяризации:

$$\gamma_h(\omega, \{(\Delta, a, p, h)_j\}, z) = h_{x,y} + u_h(\omega, \Delta) \eta(h_{x,y}) \left(\frac{\sum_j h_{i,j}(t)}{\sum_j \rho(h_{i,j}(t)) + \beta} + \alpha_h \right), \quad (16)$$

клетки, в которых начинается реполяризация, определяются адаптивно с помощью управляющего члена u_h :

$$u_{p,h}(\omega(t), \Delta) = \begin{cases} 1, & \omega_b(t) > \Delta \\ 0, & \omega_b(t) < \Delta \end{cases} \quad (17)$$

это условие аналогично условию передачи возбуждения реполяризации между клетками модели, управляющий член такого типа позволяет построить аккумулятивную функцию для адаптации значений переменной неоднородности h с учетом пройденного расстояния от источника реполяризации,

h_{min} – положительный параметр, гарантирующий, что в момент активации клетки ($u_h(\omega(t)) = 1$), даже если среднее значение h среди множества клеток соседей равно 0, то есть если клетка активируется первой в автомате, параметру неоднородности h все равно будет присвоено данное минимальное значение $h_{min} > 0$, ускорение роста функции, вызванное добавлением в уравнение члена h_{min} , при этом может быть скомпенсировано уменьшением значения α таким образом, что свойства аккумулятивной функции не изменятся, кроме того, коэффициент h_{min} достаточно мал, так что основной вклад вносит первый член выражения в скобках (16):

$$\frac{\alpha_h \sum_j h_{i,j}(t)}{\sum_j \rho(h_{i,j}(t)) + \beta} > h_{\min}, \quad \forall t: \sum_j h_{i,j}(t) \neq 0.$$

Остальные параметры в уравнениях (15), (16) имеют следующий смысл:

$\Delta_{x,y}$, $a_{x,y}$, $p_{x,y}$ – значения параметров неоднородности Δ , a , и p в текущей клетке, перед адаптацией, данные значения содержатся в аргументе функции, множестве $\{g_j\}$, содержащем также значения переменных неоднородности для всех клеток-соседей из множества B ;

$\alpha_p > 0$, $\alpha_h > 0$ – коэффициенты накопления, определяют, соответственно, рост значений p и h , по мере удаления от источника активации или реполяризации, различные значения этих параметров могут быть использованы для калибровки параметров модели.

В адаптивной функции $\gamma(\omega, \{g_j\}, z)$ необходимо определить условия сброса значений адапционной функции для перехода на следующую итерацию. Итерация представляет собой следующий цикл активации и реполяризации от некоторого источника, соответственно при этом переопределяется также значение g_0 для отражения новой позиции источника. Сброс происходит отдельно для каждой клетки при достижении переменной состояния z конечного значения. С учетом сброса состояний и уравнений (14, 15) получаем уравнения для адаптивной функции $\gamma_p(\omega, \{g_j\}, z)$:

$$\gamma_p(\omega, \{(\Delta, p)_j\}, z) = \begin{cases} p_0, & z = 0 \\ p_{x,y} + u_p(\omega, \Delta) \eta(p_{x,y}) \left(\frac{\sum_j p_{i,j}(t)}{\sum_j \rho(p_{i,j}(t)) + \beta} + \alpha_p \right), & 0 < z \leq 2, \\ 0, & z > 2 \end{cases} \quad (18)$$

для $\gamma_h(\omega, \{g_j\}, z)$:

$$\gamma_h(\omega, \{(\Delta, h)_j\}, z) = \begin{cases} 0, & z < 3 \\ u_h(\omega, \Delta) \eta(h_{x,y}) \left(\frac{\sum_j h_{i,j}(t)}{\sum_j \rho(h_{i,j}(t)) + \beta} + \alpha_h \right), & z = 3, \\ 0, & z = 4 \end{cases} \quad (19)$$

где p_0 – компонент вектора g_0 описывающего начальное состояние переменной неоднородности;

g_0 – начальное состояние вектора неоднородности,

параметр Δ задается случайным образом;

параметр p задается в начале каждого цикла активации, при этом ненулевые значения выставляются для клеток, в которых была инициирована активация, в данной модели нормального сердцебиения к ним относятся клетки, моделирующие атриовентрикулярный узел;

z – компонент состояния q данной клетки, отображающий текущий протекающий процесс, изменение z производится в функции перехода состояний δ .

Значения $0 < z \leq 2$ означает фазы деполяризации, после их завершения параметр p больше не используется и может быть обнулен. Аналогично значение $z = 3$ означает реполяризацию, во время которой адаптируется значение h , а $z = 4$ означает сброс состояния, при котором происходит сброс h и переход к следующей итерации деполяризации-реполяризации.

Еще одним новым компонентом модели нарушений сердечного ритма является функция $rg(g)$ – функция взаимосвязи, принимающая на вход значение переменной неоднородности g в клетках-соседях и возвращающая значение воздействия деполяризации в окрестности данной клетки на скорость реполяризации, связанную с увеличением длительности действия каналов Ca^{2+} , то есть электрохимическими процессами типа 2.2:

$$r_p(g) = p_r \sum_j \rho(p_{i,j}(t)), \quad (20)$$

где p_r – положительное число, характеризующее степень влияния процессов активации на длительность потенциала реполяризации ($p_r > 0$).

$\delta(\omega, q, g, r_g)$ – функция перехода состояний:

$$\delta((\omega_a, \omega_b), (u, v, t, z), (\Delta, a, p, h), r_g) = \begin{cases} (0,0,0,0), & \omega_a < \Delta, u = 0, v = 0, z = 0 \\ (u_{up}, 0, 0, 1), & \omega_a > \Delta, u = 0, v = 0, z = 0 \\ (u_{up}, 0, 0, 3), & \omega_b > \Delta, u = 0, v < v_{max}, z > 0 \\ (u + u_{up}, 0, 0, z), & 0 < u < u_{max}, v = 0 \\ (u_{max}, v + v_{up}, 0, 1), & u = u_{max}, v < v_{max}, z = 1 \\ (u_{max}, v + v_{up-repo}, 0, 3), & u = u_{max}, v < v_{max}, z = 3 \\ (u - u_{down}, v_{max}, 0, z), & v = v_{max}, u \neq 0 \\ (0, v - v_{down}, 0, 1), & v > 0, u = 0, z = 1 \\ (0, v - v_{down-repo}, 0, 3), & v > 0, u = 0, z = 3 \\ (0, 0, t + t_{up}, 1), & u = 0, v = 0, t < \tau(p), z = 1. \\ (0, 0, t + t_{up}, 1), & u = 0, v = 0, t < \tau_h(p, r_g), z = 3. \\ (0, 0, 0, 2), & u = 0, v = 0, t \geq \tau_p(p), z = 1 \\ (0, 0, 0, 4), & u = 0, v = 0, t \geq \tau_h(p, a, r_g), z = 3 \\ (u_{up}, 0, 0, 3), & u = 0, v = 0, z = 2 \\ (0, 0, 0, 0), & u = 0, v = 0, z = 4 \end{cases}, \quad (21)$$

$t_h(p)$ – функция, связывающая адаптированные значения p аккумулятивной функции с длительностью потенциала действия:

$$\tau_p(p) = \max(p_{max} - p, p_{min}), \quad (22)$$

p_{max} – максимальное значение длительности потенциала действия, характерное для клеток вблизи источника активации;

p_{min} – минимальное значение длительности потенциала действия, характерное для клеток сильно удаленных от источника активации.

$t_h(h, r_g)$ – функция, связывающая адаптированные значения h аккумулятивной функции с длительностью потенциала действия, учитывающая при этом также значение r_g :

$$\tau_h(p, a, r_g) = \max(h_{max} - h + a + r_g, h_{min}), \quad (23)$$

h_{max} – максимальное значение длительности потенциала действия, характерное для клеток вблизи очага самопроизвольной реполяризации;

h_{min} – минимальное значение длительности потенциала действия, характерное для клеток сильно удаленных от очага самопроизвольной реполяризации;

r_g – параметр взаимосвязи, в данном случае моделирующий увеличение длительности реполяризации в зависимости от силы ионных токов деполяризации;

a – уровень влияния структурных повреждений на длительность деполяризации.

Уравнение (23), таким образом, связывает два параметра неоднородности g и h , моделируя их взаимодействие. Следует отметить, что такого типа модель невозможно построить в

рамках математического аппарата клеточных автоматов с памятью [16], так как память в них адаптируется в соответствии с состоянием q ячеек и подразумевает использование только одной переменной неоднородности.

Предельные значения переменной v аналогичны модели нормального сердцебиения:

v_{down} , v_{up} – скорости активации;

$v_{down-repo}$, $v_{up-repo}$ – скорости реполяризации, ($v_{down-repo} > v_{down}$, $v_{up-repo} < v_{up}$);

t_{up} – скорость таймера, отвечающего за удлинение потенциала действия в зависимости от положения относительно источника деполяризации, реполяризации и их взаимодействия.

Функция перехода данного клеточного автомата $\delta(\omega, q, g)$, кроме состояния q и значения функции входных переменных ω , также зависит от параметра неоднородности g и значений функции взаимосвязи $r_g(g)$. В отличие от функции перехода модели нормального сердцебиения данная функция использует ряд дополнительных факторов:

- изотропность распространения возбуждения обеспечивается аналогично модели нормального сердцебиения, с помощью параметра Δ ,
- изменение длительности потенциала действия в результате структурных повреждений области сердечной мышечной ткани моделируется с помощью параметра a ,
- длительность потенциала действия в фазе деполяризации зависит от положения относительно источника активации моделируется с помощью параметра p ,
- длительность потенциала действия в фазе реполяризации в зависимости от положения относительно источника реполяризации моделируется с помощью параметра h ,
- длительность потенциала действия, в зависимости от взаимодействия активации и реполяризации в смежных областях на уровне увеличения длительности действия ионных каналов Ca^{2+} моделируется с помощью функции r_g .

Поведение клеточного автомата и фазы его состояния отличается от модели нормального сердцебиения не только длительностью фазы, предшествующей сбросу состояний и переходу на следующую итерацию деполяризации-реполяризации. Длительность этой фазы вносит вариабельность длительности потенциала действия, связанную с явлениями усиления ионных токов K^+ , Ca^{2+} в результате массовой деполяризации и их ослабления в результате взаимодействия с токами деполяризации, происходящей в смежной области.

Точное моделирование длительности фазы реполяризации очень важно для моделирования аритмий типа реентри, так как сразу за её завершением может произойти повторное вхождение волны в только что реполяризованную область, что является основой формирования аритмий типа реентри: множественной экстрасистолии, устойчивой и неустойчивой желудочковой тахикардии. И наоборот, если задержка реполяризации будет слишком большой или слишком малой, повторное вхождение не произойдет, этот факт лежит в основе затухания аритмий типа реентри.

Для моделирования данных аритмий необходимо также выполнить ряд условий: моделировать спонтанные возбуждения деполяризации в желудочках сердца и блоки односторонней проводимости возбуждения, способные вызвать образование спиральной автоволны.

Важным для исследования процессов развития жизнеугрожающих аритмий является получение результатов в общепринятой форме графиков электрокардиографических отведений. С этой целью в модель добавлена функция $\varphi(n, q)$, область значений которой принадлежит множеству вещественных чисел, и которая моделирует зависимость потенциала действия от времени n , измеряемого в количестве прошедших итераций моделирования, и состояния клетки q при помощи набора дифференциальных уравнений Ψ . То есть функция $\varphi(n, q)$ является решением дифференциального уравнения вида:

$$\frac{\partial \varphi}{\partial n} = \Psi(q, \varphi) = \begin{cases} \Psi_1(\varphi), q \in Q_1 \\ \Psi_2(\varphi), q \in Q_2 \\ \dots \\ \Psi_n(\varphi), q \in Q_n \end{cases}, \quad (24)$$

с дополнительным условием

$$\varphi((u, v, t, 0), n) = 0$$

где

n – текущее время, линейно изменяющаяся вещественная переменная, соответствующая числу прошедших итераций клеточного автомата,

$\Psi_i(q, \varphi)$ – функции зависимости производной функции $\varphi(n, q)$ по времени n , при условии принадлежности состояния клеточного автомата q некоторому множеству состояний Q_i .

Моделирование сердечной аритмии на основе неоднородного клеточного автомата с аккумулятивным распределением

Сердце является органом сложной формы, детальное повторение формы в модели приводит к невозможности вычислений в реальном времени. Для достижения поставленной цели используется упрощенная геометрия желудочков сердца (рис. 1), представляющая собой прямоугольную область размером 100×100 клеток. На рис. 1.2 темные области обозначают электрически нейтральные зоны, не подверженные возбуждению. Светлые области моделируют желудочки сердца с учетом разности размеров левого и правого желудочка и их анатомических соотношений. Правая область сглаживает фазу поздней деполяризации для получения правильной формы ЭКГ. Средняя область соответствует межжелудочковой перегородке. Красным отмечена область, моделирующая атриовентрикулярный узел, инициирующий деполяризацию.

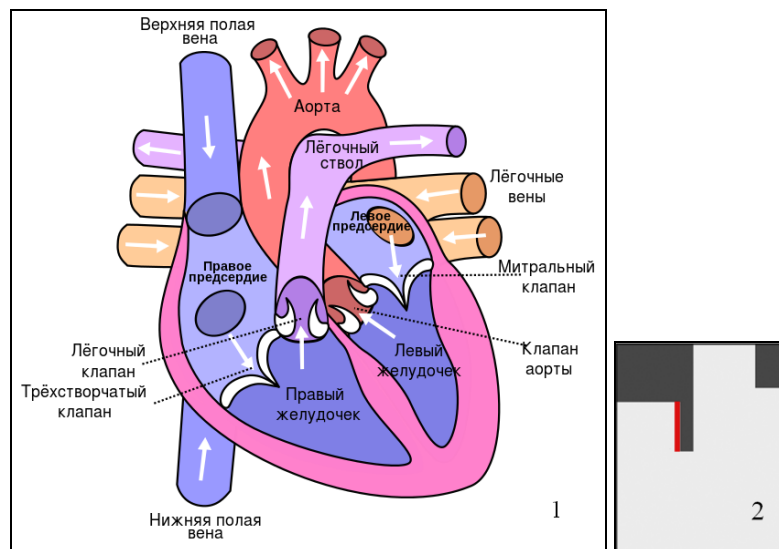


Рис.1. Упрощенная геометрия сердца:

1 – схема сердца; 2 – геометрическая модель желудочков сердца

Потенциал действия описан дифференциальными уравнениями в зависимости от текущего состояния клетки. Фазы моделирования и форма потенциала действия показаны на рис. 2. Моделирование проходит в четыре фазы, одна для активации и три для разных этапов деполяризации.

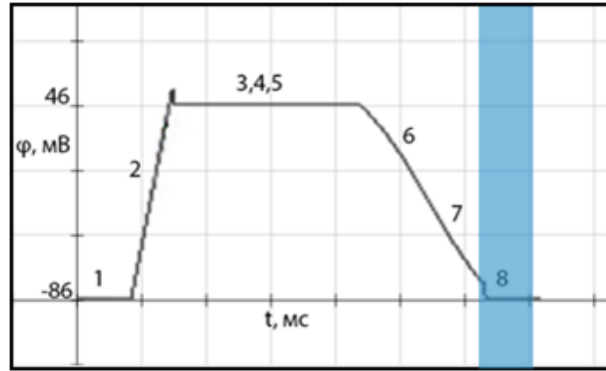


Рис.2. Форма потенциала действия клетки:

- 1 – фаза инициации возбуждения; 2 – фаза возбуждения; 3 – фаза стабилизации;
 4 – нейтральная фаза; 5 – фаза инициации восстановления (реполяризация); 6 – фаза
 восстановления (реполяризация); 7 – фаза стабилизации (реполяризация);
 8 – сброс состояния

Уравнения фаз состояний следуют из общего уравнения функции перехода (21), уравнения потенциала действия для фаз также являются частными случаями уравнения (24):

1. Фаза инициации возбуждения ($q \in Q_1 | 0 < u < u_{max}, v = 0, z = 1$):

$$\delta((\omega_a, \omega_b), (u, v, t, z), (\Delta, a, p, h), r_g) = \begin{cases} (0, 0, 0, 0), & \omega_a < \Delta, u = 0 \\ (u_{up}, 0, 0, 1), & \omega_a > \Delta, u = 0 \\ (u + u_{up}, 0, 0, 1), & u < u_{max} \\ (u_{max}, 1, 0, 1), & u = u_{max} \end{cases},$$

$$\frac{d\varphi}{dt} = \Psi_1(\varphi) = 0,$$

u – уровень возбуждения в клетке,

u_{up} – приращение уровня возбуждения за одну итерацию,

u_{max} – максимальное значение уровня возбуждения,

ω_a – функция входной переменной, равная уровню возбуждения в окрестности клетки (14),

Δ – пороговое значение параметра ω_a , при котором возможна передача возбуждения,

φ – потенциал действия.

В данной фазе происходит инициация возбуждения в клетке, путем увеличения переменной u до достижения значения u_{max} . Фаза необходима для обеспечения изотропности распространения возбуждения.

2. Фаза возбуждения ($q \in Q_2 | u = u_{max}, 0 < v < v_{max}, z = 1$):

$$\delta((\omega_a, \omega_b), (u, v, t, z), (\Delta, a, p, h), r_g) = \begin{cases} (u_{max}, v + v_{up}, 0, 1), & v < v_{max} \\ (u_{max}, v_{max}, 0, 1), & v = v_{max} \end{cases},$$

$$\frac{d\varphi}{dt} = \Psi_2(\varphi) = I_{Na},$$

$$I_{Na} = \frac{v_{up}}{v_{max}} (\varphi_{act} - \varphi_{idle}),$$

u – уровень возбуждения в клетке,

u_{max} – максимальное значение уровня возбуждения,

v – уровень восстановления в клетке,

v_{up} – приращение уровня восстановления за одну итерацию,

v_{max} – максимальное значение уровня восстановления,

φ – потенциал действия,

I_{Na} – ионный ток Na^+ внутрь клетки,
 φ_{act} – значение потенциала действия,
 φ_{idle} – значение потенциала покоя.

Последовательно увеличивается значение переменной v , до достижения v_{max} . Данная фаза связана с изменением потенциала возбуждения ячейки, вызванного током ионов Na^+ .

3. Фаза стабилизации ($q \in Q_3 | 0 < u < u_{max}, 0 < v < v_{max}, z = 1$):

$$\delta((\omega_a, \omega_b), (u, v, t, z), (\Delta, a, p, h), r_g) = \begin{cases} (u - u_{down}, v_{max}, 0, 1), & v = v_{max}, u > 0 \\ (0, v - v_{down}, 0, 1), & v > 0, u = 0 \\ (0, 0, 0, 1), & v = 0, u = 0 \\ (u_{up}, 0, \tau_p(p), 3), & \omega_b > \Delta, 0 < v < \sigma v_{max}, u = 0 \end{cases},$$

$$\frac{d\varphi}{dt} = \Psi_3(\varphi) = 0,$$

u – уровень возбуждения в клетке,

u_{down} – спад уровня возбуждения за одну итерацию клеточного автомата,

v – уровень восстановления в клетке,

v_{down} – спад уровня восстановления за одну итерацию,

v_{max} – максимальное значение уровня восстановления,

σ – коэффициент быстрого возбуждения ($0 < \sigma < 1$), определяет степень влияния электрохимических процессов типа 2.1.

φ – потенциал действия,

Происходит уменьшение значений переменных u и v до 0, первой уменьшается до 0 переменная u . Таким образом, в этой фазе клетки перестают участвовать в возбуждении соседних ячеек.

4. Нейтральная фаза ($q \in Q_4 | u = 0, v = 0, t < \tau_p(p), z = 1$):

$$\delta((\omega_a, \omega_b), (u, v, t, z), (\Delta, a, p, h), r_g) = \begin{cases} (0, 0, t + t_{up}, 1), & t < \tau_p(p) \\ (u_{up}, 0, \tau_p(p), 3), & \omega_b > \Delta, \sigma \tau_p(p) < t < \tau_p(p), \\ (u_{up}, 0, \tau_p(p), 3), & t = \tau_p(p) \end{cases}$$

$$\frac{d\varphi}{dt} = \Psi_4(\varphi) = 0,$$

t – таймер задержки реполяризации,

t_{up} – приращение таймера за одну итерацию клеточного автомата,

$\tau_p(p)$ – функция зависимости увеличения времени реполяризации от параметра неоднородности p (22),

ω_b – функция входной переменной, равная уровню реполяризации в окрестности клетки (14),

Δ – пороговое значение параметра ω_b , при котором возможна передача возбуждения,

φ – потенциал действия.

В этой фазе изменение клетки останавливается на время, связанное с полученным значением переменной неоднородности p , в соответствии с уравнением (22). Таким образом, моделируется изменение длительности потенциала действия по мере удаления от источника активации, связанное с насыщением клеток ионами Ca^{2+} , высвобожденными из АТФ.

5. Фаза инициации восстановления (реполяризация) ($q \in Q_5 | 0 < u < u_{max}, v = 0, z = 3$):

$$\delta((\omega_a, \omega_b), (u, v, t, z), (\Delta, a, p, h), r_g) = \begin{cases} (u + u_{up}, 0, 0, 3), & u < u_{max} \\ (u_{max}, 1, 0, 3), & u = u_{max} \end{cases},$$

$$\frac{d\varphi}{dt} = \Psi_5(\varphi) = 0,$$

u – уровень возбуждения в клетке,

u_{up} – приращение уровня возбуждения за одну итерацию,
 u_{max} – максимальное значение уровня возбуждения,
 φ – потенциал действия.

Происходит увеличение переменной u до достижения значения u_{max} . Фаза аналогична фазе инициации возбуждения деполяризации.

6. Фаза восстановления (реполяризация) ($q \in Q_6 | u = u_{max}, 0 < v < v_{max}, z = 3$):

$$\delta((\omega_a, \omega_b), (u, v, t, z), (\Delta, a, p, h), r_g) = \begin{cases} (u_{max}, v + v_{up-repo}, 0, 3), & v < v_{max} \\ (u_{max}, v_{max}, 0, 3), & v = v_{max} \end{cases},$$

$$\frac{d\varphi}{dt} = \Psi_6(\varphi) = I_{K-Na} - \alpha I_{Ca},$$

$$I_{K-Na} = \frac{\varphi^2 - (\varphi_{act} - \varphi_{idle})^2}{\left(\varphi_{act} - \varphi_{idle}\right)^2},$$

$$I_{Ca} = \frac{\varphi}{\varphi_{act} - \varphi_{idle}},$$

u – уровень возбуждения в клетке,

u_{max} – максимальное значение уровня возбуждения,

v – уровень восстановления в клетке,

$v_{up-repo}$ – приращение уровня восстановления за одну итерацию при реполяризации, так как реполяризация протекает медленнее деполяризации $v_{up-repo} < v_{up}$,

v_{max} – максимальное значение уровня восстановления,

φ – потенциал действия,

I_{K-Na} – совокупный ионный ток Na^+ и K^+ из клетки,

I_{Ca} – ионный ток Ca^{2+} внутрь клетки,

φ_{act} – значение потенциала действия,

φ_{idle} – значение потенциала покоя.

В этой фазе последовательно увеличивается значение переменной v , до достижения v_{max} . Данная фаза связана также с уменьшением потенциала возбуждения ячейки, в отличие от фазы 2, переменная v изменяется с меньшим приращением, таким образом, моделируется большая длительность реполяризации по сравнению с деполяризацией.

7. Фаза стабилизации (реполяризация) ($q \in Q_7 | 0 < u < u_{max}, 0 < v < v_{max}, z = 3$):

$$\delta((\omega_a, \omega_b), (u, v, t, z), (\Delta, a, p, h), r_g) = \begin{cases} (u - u_{down}, v_{max}, 0, 3), & v = v_{max}, u > 0 \\ (0, v - v_{down-repo}, 0, 3), & v > 0, u = 0 \\ (0, 0, 0, 3), & v = 0, u = 0 \end{cases},$$

$$\frac{d\varphi}{dt} = \Psi_7(\varphi) = I_{K-Na} - \alpha I_{Ca},$$

u – уровень возбуждения в клетке,

u_{down} – спад уровня возбуждения за одну итерацию клеточного автомата,

v – уровень восстановления в клетке,

$v_{down-repo}$ – спад уровня восстановления за одну итерацию при реполяризации, так как реполяризация протекает медленнее деполяризации $v_{down-repo} < v_{down}$,

v_{max} – максимальное значение уровня восстановления,

φ – потенциал действия,

I_{K-Na} – совокупный ионный ток Na^+ и K^+ из клетки,

I_{Ca} – ионный ток Ca^{2+} внутрь клетки.

Происходит уменьшение значений переменных u и v до 0, первой уменьшается до 0 переменная u . Таким образом, в этой фазе клетки перестают участвовать во влиянии на соседние ячейки, связанном с электрохимическими процессами типа 2.1.

8. Сброс состояния ($q \in Q_8 | u = 0, v = 0, t < \tau_h(h, r_g), z = 3$):

$$\delta((\omega_a, \omega_b), (u, v, t, z), (\Delta, a, p, h), r_g) = \begin{cases} (0, 0, t + t_{up}, 1), & t < \tau_h(h, r_g) \\ (0, 0, \tau_h(h, r_g), 3), & t = \tau_h(h, r_g) \end{cases},$$

$$\frac{d\varphi}{dt} = \begin{cases} \Psi_8(\varphi) = I_{K-Na} - \alpha I_{Ca}, & t < \tau_h(h, r_g) \\ \Psi_9(\varphi) = -I_K, I_K > I_{Na} & t = \tau_h(h, r_g) \end{cases},$$

t – таймер задержки реполяризации,

t_{up} – приращение таймера за одну итерацию клеточного автомата,

$\tau_p(p)$ – функция зависимости увеличения времени реполяризации от параметра неоднородности h и влияния переменной p, r_g (23),

φ – потенциал действия,

I_K – неуравновешенный ионный ток K^+ из клетки, характерный для фазы поздней реполяризации,

I_{Na} – ионный ток Na^+ внутрь клетки.

Финальная фаза реполяризации связана с быстрым уменьшением потенциала действия до 0, с точки зрения электрохимических процессов данное явление объясняется прекращением ионных токов Ca^{2+} , и, как следствие, резкое возрастание суммарного тока из клетки при завершении реполяризации. Перед сбросом выполняется задержка, в течение которой потенциал изменяется медленно, её длительность определяется уравнением (23), далее происходит резкое уменьшение потенциала по линейной зависимости, соответствующее финальному усилению токов K^+ .

Потенциалы действия всех клеток суммируются, для упрощения вычислений не учитываются взаимодействия клеток лежащих на расстоянии более K друг от друга.

$$\vec{U}_m = m \sum_{\substack{i=0..M \\ j=0..M \\ \varphi_{i,j} \neq \varphi_{idle}}} \sum_{\substack{a=-K/2..K/2 \\ b=-K/2..K/2 \\ \varphi_{i+a,j+b} \neq \varphi_{idle}}} \frac{\varphi_{i,j} - \varphi_{i+a,j+b}}{\sqrt{a^2 + b^2}} \vec{(a,b)}, \quad (25)$$

U_m – суммарный градиент разности потенциалов,

m – коэффициент пропорциональности ($m > 1$),

M – размер клеточного автомата по горизонтали,

N – размер клеточного автомата по вертикали,

K – максимальное расстояние действия значимых электрических полей, полями между зарядами на расстоянии больше K пренебрегаем,

$\varphi_{i,j}$ – потенциал действия клетки с индексами i, j ,

$\vec{(a,b)}$ – вектор смещения одной клетки участвующей в расчете относительно другой.

В результате получаем диаграмму электрической оси сердца (рис. 3).

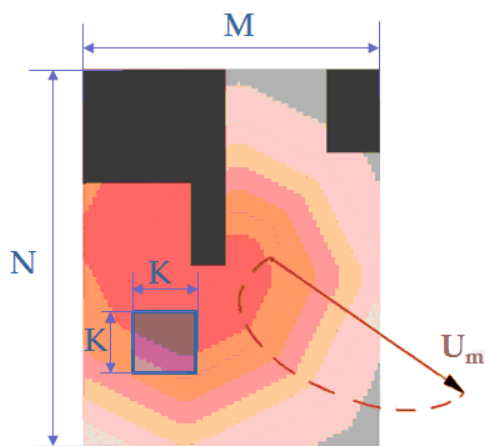


Рис.3. Диаграмма электрической оси сердца

Полученная электрическая ось сердца проецируется на оси трех стандартных отведений от конечностей (рис. 4). В результате получаем электрокардиограммы по трем стандартным отведениям.

На рис. 5 показаны фазы деполяризации (область выделена синим цветом) и соответствующие им зубцы ЭКГ на трех отведениях. Отчетливо видны зубцы Q, R, S. Волна Р пропущена, так как она связана с деполяризацией предсердий, моделирование которых не производилось. Показаны также фазы реполяризации и образование волны Т на электрокардиограмме. Рассчитанные параметры ЭКГ трех отведений соответствуют параметрам реальных клинических ЭКГ (табл. 1).

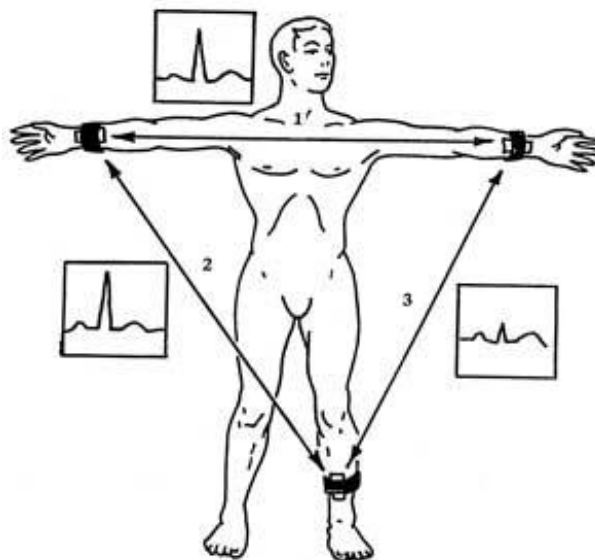


Рис.4. Схема трех стандартных отведений от конечностей:

1 – I отведение, левая рука (+) и правая рука (-); 2 – II отведение, левая нога (+) и правая рука (-); 3 – III отведение, левая нога (+) и левая рука (-)

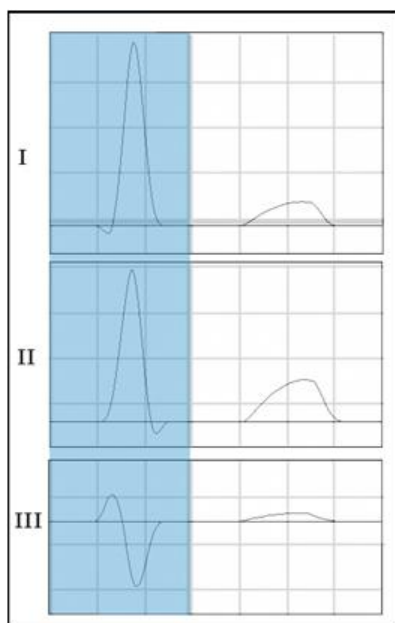


Рис.5. Рассчитанные значения ЭКГ трех стандартных отведений

В Таблице 1 приведены параметры электрокардиограммы, по которым производилась проверка адекватности моделирования. В качестве эталона для сравнения использовались свободно распространяемые клинически аннотированные записи ЭКГ PhysioNet для здоровых пациентов в спокойном состоянии с нормальным синусовым ритмом. Представленные в Таблице 1 значения, являются средними для 1000 комплексов QRST трех различных пациентов.

Отклонение различных интервалов модельных ЭКГ от соответствующих средних значений составляют не более 2%. Корреляция интервалов деполяризации и интервалов реполяризации также в пределах измеряемых значений.

Для моделирования тахикардии был произведен учет явлений усиления ионных токов K_s при массовой деполяризации и реполяризации при помощи двух переменных неоднородности p , путем учета времени задержки τ_p (22) и h , путем учета времени задержки τ_h (23). Учитывалось также взаимодействие этих двух переменных на уровне заполнения ионных каналов K_s , при помощи компонента взаимодействия r_p (20), также учитываемого во времени задержки τ_h (23).

Таблица 1. Параметры моделируемой и реальной ЭКГ

Параметр ЭКГ	Среднее значение	Результат моделирования
Амплитуда R, отношение I и II отведений	0,85	0,85
Амплитуда R, отношение I и III отведений	0,7	0,6
Амплитуда Q, отношение I и II отведений	0,2	0,2
Амплитуда Q, отношение I и III отведений	5	4,5
Амплитуда S, отношение I и II отведений	4	4,2
Амплитуда S, отношение I и III отведений	1	1
Амплитуда T, отношение I и II отведений	1,6	1,5
Амплитуда T, отношение I и III отведений	0,2	0,2
Отношение амплитуды ST к амплитуде QR (среднее по стандартным отведениям)	3	3
Длительность интервала QT к длительности интервала RR (при нормальной ЧСС)	0,4	0,4
Длительность интервала QT к длительности комплекса QRS	5	5,1

Перечисленные явления влияют на изменение длительности реполяризации путем учета компонентов τ_p и τ_h в функции перехода (21).

В результате при различных комбинациях этих параметров были получены различные виды аритмий (куплет, триплет экстрасистолии), залп 5 и более экстрасистол, показанные на кардиограммах рис. 6.

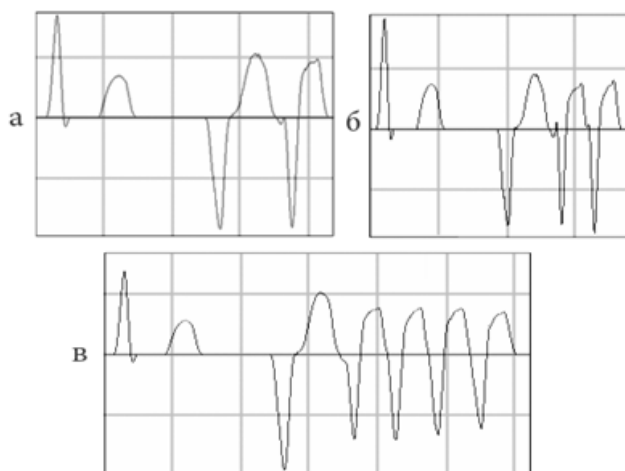


Рис.6. Моделирование ЭКГ, содержащих аритмии:

а – куплет; б – триплет; в – залп

При увеличении влияния взаимодействия деполяризации и реполяризации на уровне заполнения ионных каналов К, получение более тяжелой формы аритмий требует все большей интенсивности усиления ионных токов при массовой реполяризации.

Обобщение данных результатов привело к выявлению параметра коэффициента автоматизма среды, определяющего соотношение интенсивности данных явлений:

$$A = -\frac{\alpha_h - c}{p_r}, \quad (26)$$

где

α_h – приращение переменной h в аккумулятивной функции адаптации (16),

p_r – коэффициент пропорциональности, характеризующий степень влияния процессов активации на длительность потенциала реполяризации (20),

c – нормирующая константа.

Степень тяжести аритмии возрастает с увеличением параметра A . При значении $A > 1.1$ была получена устойчивая тахикардия, ЭКГ которой представлено на рис. 7.

Снижение данного коэффициента любым возможным способом приводит к образованию неопасной для жизни одиночной экстрасистолы при тех же условиях.

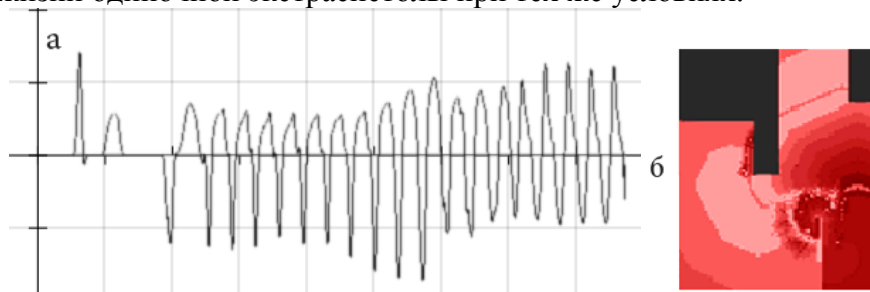


Рис.7. Спиральная волна, образовавшая устойчивую мономорфную желудочковую тахикардию ($\alpha_h = 13$, $p_r = -5$, $A = 1,26$):

а – рассчитанная электрограмма; б – волна, образовавшаяся из очага спонтанного возбуждения

Результаты моделирования процесса идиопатической тахикардии, возникающей в отсутствие структурных повреждений, показаны на рис. 8, рис. 9.

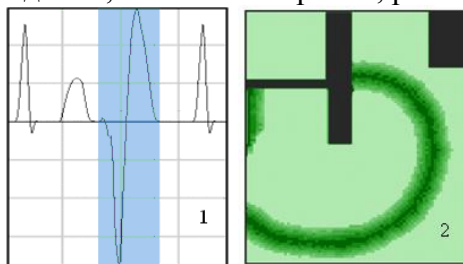


Рис.8. Экстрасистолия в момент сразу после реполяризации при отсутствии разрыва градиента:

1 – искусственная электрокардиограмма (II стандартное отведение), экстрасистола выделена синим; 2 – состояние клеточного автомата после реполяризации; более темные зеленые области реполяризуются последними

Естественный градиент длительностей реполяризации, отмеченный зеленым цветом, образующийся в результате деполяризации с усилением ионных токов по мере возрастания её массовости также может стать блоком односторонней проводимости, если произойдет его разрыв. Такая область отмечена красным на рис. 9.2. Разрыв может возникнуть в результате отклонений длительности реполяризации в небольшой области вблизи пояса градиента, эта область отмечена синим на рис. 9.2.

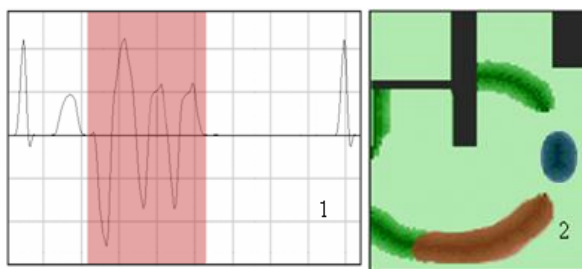


Рис.9. Результат экстрасистолии сразу после реполяризации при наличии разрыва градиента с образованием блока односторонней проводимости:

1 – искусственная электрокардиограмма (II стандартное отведение), комплекс реентри отмечен красным; 2 – состояние клеточного автомата после реполяризации, более темные зеленые и красные области реполяризуются последними

Отклонение Т-волн, широко используемое для прогнозирования идиопатических аритмий, связано, таким образом, с реальными электрохимическими процессами вызывающими аритмию, самопроизвольным формированием блока односторонней проводимости.

Следовательно, идиопатическая аритмия может быть предотвращена снижением коэффициента автоматизма среды, предотвращением экстрасистолии или не допущением разрыва пояса задержки реполяризации, достаточного для формирования блока односторонней проводимости.

Таким образом, благодаря примененному математическому методу, клеточному автомату, комбинирующему две аккумулятивные функции для адаптивного определения неоднородности, моделирующей явления усиления ионных токов возбуждения по мере удаления от источника с учетом пройденной траектории, и взаимодействие смежных областей активации и реполяризации, связанное с заполнением ионных каналов K^+ , в условиях аритмии типа реентри, удалось получить искусственные ЭКГ аналогичные реальным записям ЭКГ, получаемым при данных заболеваниях.

Заключение

Представлен новый класс неоднородных клеточных автоматов, использующих специальные аккумулятивные функции для распределения неоднородности. Этот тип автомата использован для моделирования активной возбудимой среды в приложении к электрохимическим процессам в сердечной мышечной ткани человека.

Модель позволяет оценить риски жизнеугрожающей аритмии в зависимости от размеров поврежденной области сердечной мышечной ткани, например в результате инфаркта миокарда.

Полученные результаты позволяют повысить информативность диагностики идиопатических аритмий по отклонениям Т-волн благодаря электрохимической интерпретации процессов, лежащих в основе этого явления.

Проведенное исследование позволяет, сделать вывод о единой природе происхождения желудочковой экстрасистолии, особенно групповой, и желудочковой тахикардии. В результате возникновения спонтанного импульса после завершения нормальной реполяризации та или иная аритмия развивается в зависимости от текущих параметров взаимодействия процессов активации и реполяризации. При этом ключевым фактором является длительность активности ионных каналов Ca^{2+} . Естественное затухание аритмий после нескольких итераций повторного вхождения является следствием большой длительности действия ионных каналов, вызванной взаимодействием с электрохимическими процессами деполяризации в смежных областях. И наоборот малая длительность действия ионных каналов Ca^{2+} , вызванная взаимодействием с другими клетками при массовой реполяризации, приводит к ускорению реполяризации в клетке и является причиной развития более тяжелой формы аритмии.

Вероятность развития аритмии с повторным вхождением при структурных повреждениях сердечной мышечной ткани прямо пропорциональна размерам поврежденной области и обратно пропорциональна средней длительности потенциала действия.

Разработанный математический метод может быть использован для моделирования большого многообразия активных возбудимых сред в реальном времени, например аритмии предсердий, при построении соответствующей модели.

Литература

1. *Moe G. K.* A computer model of atrial fibrillation / *G. K. Moe, W. C. Rheinboldt, J. A. Abildskov* // *American Heart Journal*. 1964. V.67. N.2, P.200-220.
2. *Pourhasanzade F.* A new cellular automata model of cardiac action potential propagation based on summation of excited neighbors / *F. Pourhasanzade, S. H. Sabzpoushan* // *World Academy of Science, Engineering and Technology*. 2010. N.44. P.917-921.
3. *Gerhardt, M.* A cellular automaton model of excitable media including curvature and dispersion / *M. Gerhardt, H. Schuster, J. J. Tyson* // *Science*. 1990. N.247. P.1563-1566.
4. *Markus M.* Isotropic cellular automaton for modeling excitable media / *M. Markus, B. Hess* // *Nature*. 1990. V.347. P. 56-58.
5. *Weimar J.R.* Diffusion and wave propagation in cellular automaton models of excitable media / *J.R Weimar, J.J Tyson, L.T Watson* // *Physica D*. 1991. V. 55. P.309-327.
6. *FitzHugh R.* Mathematical models of threshold phenomena in the nerve membrane / *R. FitzHugh* // *Bull. Math. Biophysics*. 1955. V.17. N.17. P. 257-278.
7. *Nagumo J.* An active pulse transmission line simulating nerve axon / *J. Nagumo, S. Arimoto, S. Yoshizawa* // *Proc. IRE*. 1962. V.50. N.10. P.2061-2070.
8. *Aliev R.R.* A simple two-variable model of cardiac excitation. / *R.R. Aliev, A.V. Panfilov* // *Chaos, Solitons and Fractals*. 1996. 7(3), P.293-301.
9. *Venetucci L.A.* The sarcoplasmic reticulum and arrhythmogenic calcium release / *L.A. Venetucci, A.W. Trafford, S.C. O'Neill, D.A. Eisner* // *Cardiovascular Research*. 2008. №77. P.285-292.

10. *Stephan R.* Role of gap junctions in the propagation of the cardiac action potential / *R. Stephan* // *Cardiovasc Res.* 2004. №62. P.309-322.
11. *Tysler M.* Modelling of heart repolarization using realistic action potential / *M. Tysler, M. Turzova, J. Svehlikova* // *Measurement science review.* 2003. V.3. N.2. P.37-40.
12. *Farina D.* Model-based approach to the localization of infarction / *D. Farina, O. Dossel* // *Computers in cardiology.* 2007. V.34. P.173-176.
13. *Jiang, Z.* Modelling cardiac pacemaker malfunctions with the Virtual Heart Model / *Z. Jiang, R. Mangharam* // *Conf Proc IEEE Med. Biol. Soc.* 2011. P.263-266.
14. *Андреев С.Ю.* Интраоперационное моделирование возбуждения миокарда предсердий / *С.Ю. Андреев, Р.Е. Баталов, С.В. Попов, В.А. Кочегуров, Ф.А. Вадутова* // *Известия Томского политехнического университета.* 2010. Т.317. N.5. Управление, вычислительная техника и информатика. С.189-194.
15. *Alonso-Sanz R.* Elementary cellular automata with memory / *R. Alonso-Sanz, M. Martin* // *Complex Systems.* 2003. N.14. P. 99-126.
16. *Seck-Tuoh-Mora J.C.* Invertible behaviour in elementary cellular automata with memory / *J.C. Seck-Tuoh-Mora, G.J. Martinez, R. Alonso-Sanz, N. Hernandez-Romero* // *Information Sciences.* 2012. V.119. N.4. P. 125-132.
17. *Авдеев С.А.* Анализ электрохимических сигналов в тканях сердца на основе клеточного автомата / *С.А. Авдеев, Н.М. Богатов* // *Биотехносфера.* 2014. Т.33. №3. С. 61-63.