

УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. А.М. ГОРЬКОГО

На правах рукописи

Гурьев Вячеслав Юрьевич

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ
БИОМЕХАНИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В НЕОДНОРОДНОМ
МИОКАРДЕ**

05.13.18 - Математическое моделирование, численные методы и
комплексы программ

диссертация на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

научный руководитель: к.ф.-м.н. О.Э. Соловьева

Екатеринбург -2004

Оглавление

Введение	4
1. Механическая неоднородность миокарда	8
2. Обзор моделей мышечного сокращения.....	12
2.1. Теория скользящих нитей.....	15
2.2. Кинетика Ca^{2+} и TnC	23
3. Модель мышечного сокращения, используемая для виртуального и гибридного дуплета	30
3.1. Постулаты, лежащие в основе модели мышечного сокращения	31
3.2. Механический блок модели	35
3.3. Описание активации.....	42
3.4. Полная система уравнений модели	47
3.5. Численная реализация модели	49
4. Виртуальный дуплет – математическая модель мышечного дуплета	52
5. Гибридный дуплет	57
5.1. Описание микромеханографической установки	58
5.2. Блок сопряжения с компьютером	62
6. Алгоритмы и программа организации взаимодействия элементов гибридного дуплета в физиологическом эксперименте	64
6.1. Алгоритмы организации взаимодействия элементов гибридного дуплета	64
6.1.1. Организация взаимодействия между элементами в первой упрощенной модели гибридного дуплета.....	68
6.1.2. Регуляризация задачи.....	73
6.1.3. Вторая упрощенная модель гибридного дуплета.....	77

6.2. Пакет программ управления экспериментальной установкой для гибридного дуплета	84
6.2.1. Реальное время.....	85
6.2.2. Операционные системы реального времени.....	86
6.2.3. Расширения реального времени для Windows NT	88
6.1.4. Программа управления установкой.....	90
6.1.5. Программа обработки экспериментальных данных	94
7. Результаты численных экспериментов на последовательном виртуальном дуплете	97
7.1. Характеристики сократительной функции сердечной мышцы	97
7.2. Сравнение сократительной активности мышц в дуплете и изоляции.....	99
7.3. Неоднородный виртуальный дуплет с задержками стимуляции его элементов	102
7.4. Механизмы, лежащие в основе эффектов взаимодействия мышц в дуплете	112
8. Результаты численных экспериментов на параллельном виртуальном дуплете	122
9. Эксперименты на гибридном дуплете	129
10. Расширение метода дуплетов: одномерные модели неоднородной сердечной ткани.....	133
Заключение	139
Библиографический список использованной литературы	144

Введение

В течение последних десятилетий наметился значительный прогресс в математическом описании функций различных органов и в особенности сердечно-сосудистой системы. Это стало возможным благодаря исключительно интенсивной аналитической работе экспериментаторов: морфологов, биохимиков, физиологов и специалистов по молекулярной биологии. В результате этой работы кристаллизованы морфофункциональные схемы различных клеток, в рамках которых упорядоченно в пространстве и времени протекают различные физико-химические и биохимические процессы, образующие весьма сложное переплетение.

Вторым, очень важным обстоятельством, способствующим привлечению математического аппарата в физиологию, является тщательное экспериментальное определение констант скоростей многочисленных внутриклеточных реакций, определяющих функции клеток. Без знания таких констант невозможно формально-математическое описание внутриклеточных процессов.

И, наконец, третьим условием, определившим успех математического моделирования в биологии, явилось развитие мощных вычислительных средств в виде персональных компьютеров и суперкомпьютеров. Это связано с тем, что обычно процессы, контролирующие ту или иную функцию клеток или органов, многочисленны, охвачены петлями прямой и обратной связи и, следовательно, описываются системами нелинейных уравнений. Такие уравнения не решаются аналитически, но могут быть решены численно при помощи компьютера.

Численные эксперименты на моделях, способные воспроизводить широкий класс явлений в клетках, органах и организме, позволяют оценить правильность предположений, сделанных при построении моделей. Заметим, что, хотя в качестве постулатов моделей используются экспериментальные

факты, необходимость некоторых допущений и предположений является важным теоретическим компонентом моделирования. Эти допущения и предположения являются гипотезами, которые могут быть подвергнуты экспериментальной проверке. Таким образом, модели становятся источниками гипотез, и притом, экспериментально верифицируемых. Эксперимент, направленный на проверку данной гипотезы, может опровергнуть или подтвердить ее и тем самым способствовать уточнению модели. Такое взаимодействие моделирования и эксперимента происходит непрерывно, приводя ко все более глубокому и точному пониманию явления: эксперимент уточняет модель, новая модель выдвигает новые гипотезы, эксперимент уточняет новую модель и так далее.

В данной работе были разработаны математические модели для исследования проблемы механической неоднородности сердечной мышцы. В настоящее время мы являемся свидетелями необычайно быстро растущего интереса физиологов к тонкой пространственно-временной организации кардиомиоцитов в стенках камер сердечной мышцы. На смену прежним представлениям об однородности электрических и механических характеристик кардиомиоцитов рабочего миокарда, которые лежали в основе электрофизиологии и биомеханики сердечной мышцы, пришло понимание того, что миокард существенно неоднороден. Такое понимание требует глубокой ревизии как электрофизиологических, так и биомеханических принципов, лежащих в основе функции сердечной мышцы.

Изучение влияния механической неоднородности на целом сердце затруднено ввиду взаимного влияния многих условий сокращения сердечной мышцы. Поэтому для выявления основных закономерностей механического взаимодействия между различными регионами сердца была разработана физиологическая модель механической неоднородности миокарда - мышечный дууплет [1-4]. Дууплет представляет собой пару мышц с различными механическими свойствами, соединенных параллельно или последовательно. В рамках

представленной работы разработана математическая модель мышечного дуплета – виртуальный дуплет, элементами которого являются виртуальные мышцы – математические модели мышечного сокращения. Виртуальный дуплет опирается на адекватные модели мышечного сокращения, описывающие каждый из ее элементов. В настоящей работе была использована математическая модель сокращения изолированной мышцы миокарда, разработанная ранее сотрудниками Института иммунологии и физиологии [2].

Наряду с виртуальным дуплетом в рамках работы был разработан и внедрен новый экспериментально-теоретический метод для изучения механической неоднородности миокарда – метод гибридного дуплета. В гибридном дуплете в реальном времени взаимодействуют препарат миокарда и виртуальная мышца. Метод гибридного дуплета сочетает преимущества математического моделирования с экспериментальной достоверностью физиологических экспериментов. Требование реального времени взаимодействия элементов гибридного дуплета означает обеспечение динамического изменения условий сокращения обоих элементов дуплета в зависимости от текущего состояния партнера. Для реализации метода гибридного дуплета была необходима программная среда с жестко установленным дискретом времени для расчета математической модели и организации взаимодействия между элементами дуплета. В связи с этим возникали дополнительные сложности в разработке программного обеспечения для экспериментальной установки, которые были успешно преодолены.

В первой главе диссертационной представлены физиологические аспекты проблемы механической неоднородности миокарда. Во второй главе дан краткий обзор существующих математических моделей мышечного сокращения. Базовая математическая модель мышечного сокращения, использованная при разработке виртуального и гибридного дуплетов, описана в главе 3 работы. В главе 4 приводится построение математических моделей мышечных дуплетов - последовательного и параллельного виртуальных ду-

плетов. Глава 5 посвящена методу гибридного дуплета. В первой части главы 5 кратко описана аппаратная часть экспериментальной установки для проведения экспериментов на гибридном дуплете. Разработанные алгоритмы для организации динамического взаимодействия элементов гибридного дуплета представлены во второй части главы. Здесь же приводится описание разработанного пакета программ для управления экспериментальной установкой, в котором были применены эти алгоритмы. В главах 7, 8 и 9 представлены результаты численных и физиологических экспериментов на последовательном и параллельном виртуальных дуплетах и гибридном дуплете. В последней главе описана одномерная математическая модель неоднородной ткани в виде цепочки последовательно соединенных виртуальных мышц. В этой же главе сравниваются результаты экспериментов на последовательных дуплетах и одномерных моделях механической неоднородности. В заключении содержатся основные выводы, сделанные в работе.

1. Механическая неоднородность миокарда

Неоднородность миокарда стала предметом повышенного внимания на протяжении последнего десятилетия, хотя первые исследования в этой области начались более чем 70 лет назад.

В 1927 году Карл Виггерс впервые сделал предположение, что хронологическая неоднородность активации желудочка обеспечивает суммацию сокращений отдельных его частей, улучшая его механическую функцию. Он также предположил, что в течение изоволюмической фазы (при постоянном объеме) сокращения желудочка, приблизительно за 20 мс до начала выброса крови, сегменты миокарда, вступающие в сокращение первыми, растягивают сегменты, которые активируются позднее. Он предположил, что эта «предварительная фаза» увеличивает эффективность сокращения желудочка в целом [5].

В 1987 году Д. Брусаерт сделал предположение, что пространственно-временная неоднородность свойств кардиомиоцитов является третьим ключевым фактором, определяющим механическую функцию миокарда и эффективность его сокращения и расслабления, наряду с условиями нагружения и временным ходом активации/инактивации [6].

Обобщение имеющихся экспериментальных данных о неоднородности миокарда привело к формулированию новой парадигмы механической функции миокарда, которая была предложена А. М. Катцем и П. Б. Катцем, утверждающей, что однородность миокардиальной ткани возникает благодаря неоднородности кардиомиоцитов [7]. Авторы предположили, что неоднородность кардиомиоцитов возникает в результате адаптации к локальным механическим условиям, обеспечивая однородность на глобальном уровне и оптимизируя механическую работу.

Впервые идея исследования неоднородности миокарда в рамках модели, представляющей собой тандем из двух последовательно соединенных мышц, была реализована в 1969 году группой Тайберга [8]. В их работе, в частности, было исследовано влияние асинхронной активации мышц на развиваемую тандемом силу. Тайберг не рассматривал неоднородность как норму. В его экспериментах моделировалась патологическая неоднородность миокарда, возникающая при ишемии, – одна из мышц сокращалась в условиях дефицита кислорода.

Известно, что и в нормальном сердце существуют различия между механическими свойствами отдельных кардиомиоцитов. Было показано, что зависимость активная сила – длина саркомера более крутая в клетках субэндокарда, чем в клетках субэпикарда в желудочке сердца крысы и хорька [9]. Это трансмуральное различие свойств миоцитов может быть обусловлено разницей в сродстве TnC к цитозольному кальцию [10] и изменением сродства TnC с кальцием в процессе активации сократительных белков. Данные показывают, что сродство TnC к кальцию может зависеть от изоформ миозина [11]. В экспериментах на грызунах были обнаружены три изоформы миозина быстрая v_1 , неактивная v_2 , медленная v_3 , различным образом распределенные между миоцитами эпикарда и эндокарда.

Трансмуральные различия активных механических свойств найдены среди изолированных кардиомиоцитов морской свинки [12, 13] и собаки [14]. В клетках субэндокарда сердца собаки замечено:

- I. наибольшее укорочение ненагруженной клетки (по сравнению с субэпикардом);
- II. наименьшая скорость укорочения (в процентах от общей длины клетки);
- III. наибольшее время достижения максимума силы;
- IV. наименьшая скорость укорочения [15, 16].

Методом ядерно-магнитного резонанса было показано, что напряжение является наибольшим в субэндокардиальных слоях, и увеличивается от верхушки к основанию желудочка в изоволюмической фазе сокращения [17].

В работе [9] было отмечено, что зависимость длина саркомера - пассивное напряжение в желудочке хорька значительно более крутая в клетках субэндокарда по сравнению с клетками субэпикарда. Например, при длине саркомера 2 мкм пассивное напряжение в субэндокарде более чем в три раза больше, чем в субэпикарде. Эти трансмуральные различия жесткости могут быть объяснены различиями изоформ титина [18].

Вышеперечисленные данные хорошо согласуются с результатами экспериментов на изолированных кардиомиоцитах человека. Клетки субэндокарда жестче, чем клетки субэпикарда, что может обуславливаться необходимостью защиты их от чрезмерного растяжения в связи с большим конечно диастолическим напряжением в этом слое. Зависимость длина – активное напряжение круче в субэндокардиальных клетках, и они развивают большее напряжение, чем субэпикардиальные клетки при соответствующих длинах. Это свойство помогает уменьшить относительную нагрузку на поперечные мостики перед фазой выброса, и создает возможность большего укорочения субэндокардиальных клеток. И, наконец, большая способность изолированных клеток верхушки желудочка к укорочению под приложенной нагрузкой хорошо соответствует большому укорочению сегмента верхушки левого желудочка [17].

Физиологические эксперименты позволяют получать важные результаты в исследовании поведения неоднородных миокардиальных систем, но они имеют ряд естественных ограничений. Фактически невозможно однозначно идентифицировать комплекс причин, которые обуславливают неоднородность в миокарде. Можно пытаться анализировать проявления неоднородности в эффектах, вызванных целенаправленным воздействием на какую-либо структурную единицу миокардиальной системы. Однако в результате

любого воздействия, как правило, меняются некоторые характеристики, определяющие особенности цикла. Вследствие этого, затруднительно выяснить, какая именно из изменившихся характеристик наиболее сильно влияет на поведение неоднородной миокардиальной системы.

При математическом моделировании неоднородного миокарда имеется возможность изолированно менять в системе некоторый параметр и оценивать вклад неоднородности в совокупность проявлений, связанных с изменением именно этого параметра. Особенно важно то, что в отличие от натуральных экспериментов результаты численного моделирования позволяют выявить молекулярные механизмы, способные вносить вклад в поведение механических систем.

С последним обстоятельством связана еще одна проблема – сравнение физиологических и численных экспериментов. Ведь если в модели точно известно, по каким параметрам неоднородны мышцы, то в реальном дуплете это, как правило, невозможно установить. Поэтому важно выделить функциональный уровень описания неоднородности, проявляющийся в наблюдаемых макроскопических характеристиках мышц (например, асинхронизм, различие амплитуд развиваемого напряжения или укорочения). Именно по типу функциональной неоднородности следует сравнивать результаты моделирования и реальных экспериментов.

Наконец, математическое моделирование позволяет сформулировать некоторые новые экспериментальные программы, направленные на дальнейшее выяснение механизмов влияния механической неоднородности миокарда на его сократительную функцию.

2. Обзор моделей мышечного сокращения

В настоящей работе в качестве сократительной единицы в математических моделях неоднородного миокарда выбрана модель изолированной мышцы. Поэтому для анализа результатов численных и натурных экспериментов важно четко представлять способы описания отдельных механизмов, лежащих в основе сокращения изолированного препарата миокарда.

В частности, чтобы не выйти за рамки области применения модели, при анализе экспериментальных данных нужно учитывать ее ограничения и недостатки. Кроме того, важной частью анализа является формализация полученных эффектов, другими словами, где это возможно, необходимо рассматривать результаты экспериментов в математическом контексте.

В этой главе на примере существующих моделей сокращения сердечной мышцы описаны основные внутриклеточные механизмы, обеспечивающие мышечное сокращение, и различные способы их математического описания.

Рассмотрим некоторые известные модели мышечного сокращения (таблица 2-1). Обратим внимание, что часть представленных моделей [1, 2, 19] была разработана моими коллегами Изаковым В.Д., Мархасиным В.С., Кацнельсоном Л.Б. и Соловьевой О.Э.

Таблица 2-1

Тип мышцы	Вид	Автор	Год
скелетная	лягушка	Hill [20]	1938
скелетная		Huxley [21]	1957
папиллярная	млекопитающие	Panerai [22]	1980
папиллярная	кролик	Peterson et al. [23]	1991
сердечная		Izakov [19]	1991
сердечная		Landesberg et al. [24]	1994

сердечная	млекопитающие	Hunter et al. [25]	1997
сердечная	кролик	Katsnelson et al. [26]	1996
желудочка	морская свинка	Noble et al. [27]	1998
сердечная		Guccione et al. [28]	1998
сердечная		Hunter et al. [29]	1998
желудочка	морская свинка	Winslow et al. [30]	1998
папиллярная	Кролик	Rice et al. [31]	1999
Сердечная	Хорек	Rice et al. [32]	2000
Сердечная		Nickerson et al. [33]	2001

Модель Хилла. Одна из наиболее ранних феноменологических моделей мышечного сокращения принадлежит Хиллу [20]. Эта модель была разработана еще до того, как стали известны детали анатомии мышечного сокращения. Хилл заметил, что когда скелетная мышца сокращается под постоянной нагрузкой (изотонический режим сокращения), связь между постоянной скоростью укорочения v и нагрузкой p хорошо описывается уравнением:

$$(p + a)v = b(p_0 - p), \quad (2-1)$$

где a и b константы, которые можно найти на основании экспериментальных данных.

Чтобы имитировать переходный процесс изменения силы мышцы, возникающий при изменении ее длины, Хилл построил модель мышечного волокна, состоящую из контрактильного элемента, соединенного с последовательным упругим элементом. Хилл сделал наиболее простое предположение, что упругий элемент линеен. Если силу $p = P(x)$ упругого элемента

представить в виде $P = \alpha(x - x_0)$, где x_0 – заданная длина покоя, x – длина упругого элемента, то уравнение относительно p будет иметь вид

$$\frac{dp}{dt} = \alpha \left[\frac{dL}{dt} + \frac{b(p_0 - p)}{p + a} \right],$$

где за $L = l + x$ обозначена длина мышечного волокна, l – длина контрактного элемента.

Параметры модели можно найти, например, следующим образом. В состоянии тетануса (состояние максимального напряжения мышцы при частоте стимуляции, настолько высокой, что расслабления мышцы между сокращениями не происходит) к мышце прикладывают постоянную нагрузку до тех пор, пока длина мышцы не перестанет изменяться. Затем резко уменьшают нагрузку на мышцу. После переходного процесса мышца начинает укорачиваться с постоянной скоростью [34]. Повторяя эксперимент с различными амплитудами изменения силы, можно получить серию точек кривой сила-скорость, по которым можно экстраполировать параметры в уравнении Хилла.

2.1. Теория скользящих нитей

В настоящее время твердо установлено, что укорочение мышцы происходит за счет движения относительно друг друга толстых и тонких нитей миофибрилл. Силогенерирующей единицей мышцы является так называемый поперечный мостик. Он представляет собой глобулярную головку белка миозина на толстой нити и способен присоединяться к активным центрам на тонкой нити и, совершая конформацию, генерировать усилие. В результате циклирования мостиков нити могут двигаться друг относительно друга. Присоединению мостиков к активным центрам препятствует белок тропомиозин, который переходит в открытое состояние (т.е. состояние, когда он не закрывает активные центры на тонкой нити, делая возможным присоединение поперечных мостиков) при присоединении свободного кальция к регуляторному белку тропонину С (ТnC).

Математическое описание мышечного сокращения можно разделить на две части: собственно механическую часть – описание циклирования поперечных мостиков и химическую часть – описание кинетики внутриклеточного кальция.

Модель Хаксли. В 1958 году Хаксли предложил модель циклирования поперечных мостиков [21]. В этой модели предполагается, что поперечный мостик может находиться в силогенерирующем состоянии (связанном) или в несвязанном состоянии с вероятностью, зависящей от пространственного положения мостика относительно положения покоя. В модели описывается функция $n(x, t)$ - доля присоединенных мостиков, генерирующих силу, в момент времени t со смещением x относительно положения покоя (в положении покоя мостик не производит усилия). С учетом движения нитей относи-

тельно друг друга со скоростью $v(t)$ для n записывается следующее уравнение в частных производных:

$$\frac{\partial n}{\partial t} - v(t) \frac{\partial n}{\partial x} = (1 - n)f(x) - ng(x) \quad (2-2)$$

Функции f и g в модели были выбраны следующим образом:

$$f(x) = \begin{cases} 0, & x < 0, \\ f_1 x / h, & 0 < x < h, \\ 0, & x > h \end{cases} \quad (2-3)$$

$$g(x) = \begin{cases} g_2, & x < 0, \\ g_1 x / h, & x > 0. \end{cases}$$

В принципе возможен другой выбор функций f и g такой, что они будут зависеть от, например, $[\text{Ca-TnC}]$.

Предполагая, что мостик со смещением x генерирует силу $r(x)$ получается сила, генерируемая мостиками

$$p = \rho \int_{-\infty}^{+\infty} r(x)n(x,t)dx \quad (2-4)$$

Можно показать, что в модели Хаксли средняя сила мостиков является функцией от скорости укорочения (удлинения) саркомеров. В дальнейшем мы увидим, что аналогичная гипотеза лежит в основе модели мышечного сокращения, использованной нами при разработке виртуального дуплета.

Нужно отметить, что последние экспериментальные данные показывают, что мостик имеет три возможных состояния: сильно связанное, слабо связанное и несвязанное. Мостик генерирует усилие только в сильно связан-

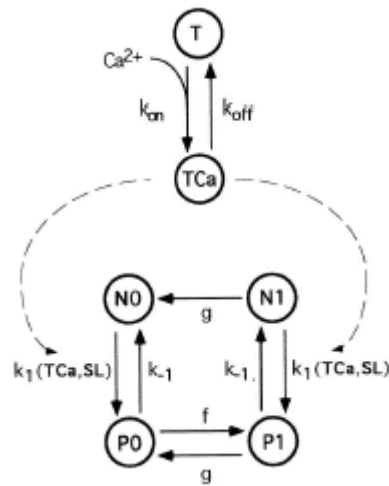
ном состоянии, после присоединения к активному центру и перехода из слабо связанного состояния. С учетом этого в настоящее время модель Хаксли претерпела различные модификации.

Связь кинетики мостиков с состоянием регуляторных белков. В моделях мышечного сокращения состояние мостиков (слабо связанное, сильно связанное, несвязанное) часто ассоциируется с состоянием TnC (связан с Ca^{2+} или не связан с Ca^{2+}) [24, 32, 33, 35], и с тем, находится ли мостик в зоне перекрытия тонкой и толстой нитей [24]. Например, в модели Райса [31] учитываются 4 возможных состояния функциональной единицы, включающей мостик, тропомиозин, TnC, - N0, N1, P0, и P1. Здесь N означает, что мостик присоединен к мономеру актина с несвязанным TnC, а P, соответственно, к мономеру актина с Ca-TnC комплексом. 0 и 1 обозначает количество сильно связанных поперечных мостиков. Используя такой подход, можно описать кинетику поперечных мостиков при помощи дифференциального уравнения

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} N0 \\ P0 \\ P1 \\ N1 \end{pmatrix} = M \begin{pmatrix} N0 \\ P0 \\ P1 \\ N1 \end{pmatrix}. \quad (2-5)$$

Матрица M в уравнении (2-5) состоит из коэффициентов скорости перехода функциональной единицы в то или иное состояние. Скорости перехода зависят от [Ca-TnC] и зоны перекрытия толстых и тонких нитей. На следующей иллюстрации показана схема, взятая из третьей модели Райса [31]:

$$M = \begin{pmatrix} -k_1 & k_{-1} & 0 & g \\ k_1 & -k_{-1} - f & g & 0 \\ 0 & f & -g - k_{-1} & k_1 \\ 0 & 0 & k_{-1} & -g - k_1 \end{pmatrix}$$



Возможны и другие схемы, которые позволяют, в частности, воспроизводить кооперативность первого и второго типа (об этом будет рассказано далее). В этих схемах добавлены дополнительные состояния поперечных мостиков, например, функциональная единица может иметь до трех поперечных мостиков, находящихся в сильно связанном состоянии при условии открытого состояния тропомиозина. Переход в состояние $P2$ возможен из $P1$, а в $P3$ из $P2$. Вообще говоря, различные состояния функциональных единиц варьируются от модели к модели. Так, например, модель [35] основана на 10 состояниях функциональных единиц, которые различаются по количеству присоединенных мостиков, зоне перекрытия толстой и тонкой нити, находятся ли мостики в сильно связанном состоянии или слабо связанном. Вместо констант скорости перехода между различными состояниями могут использоваться функции, которые зависят от $[Ca-TnC]$, скорости укорочения мышцы или ее длины.

В большинстве моделей не требуется подробного описания динамики мостиков, такого как в модели Хаксли. Вместо этого рассматривается кинетика усредненного мостика [19, 22, 29, 33, 35, 36]. В этом случае существует несколько способов описания кинетики мостиков. Использовать тот или иной вариант описания во многом зависит от выбора экспериментальных данных, которые должна предсказывать модель. При построении модели

требуется учитывать возможность идентифицировать параметры построенных моделей по этим экспериментальным данным.

Рассмотрим некоторые примеры такого способа описания.

1. Например, в модели [31] рассматриваются только изометрические сокращения мышцы. Тогда средняя сила мостиков постоянна, и сила, развиваемая мышцей, пропорциональна количеству прикрепленных мостиков, находящихся в силогенерирующем состоянии.

В этом случае сила F , развиваемая мышцей, выражается через количество силогенерирующих мостиков $PI+NI$ и максимальную силу сокращения F_{max} :

$$F = \frac{\alpha(NI + PI)}{F_{max}}.$$

2. Другой вариант описания кинетики мостиков выбран в модели, используемой нами при разработке виртуального дуплета, с которой можно ознакомиться в третьей главе [26] работы. На основе экспериментальных данных (полученных на скелетных мышцах) были найдены выражения для силы мышцы в зависимости от постоянной скорости укорочения в условиях полной активации (т.е. в условиях, когда количество открытых активных центров на тонкой нити максимально). При тех же условиях была определена зависимость для доли присоединенных мостиков от скорости укорочения. Среднюю силу мостиков в зависимости скорости укорочения можно выразить через отношение силы мышцы и доли присоединенных мостиков. Полученная зависимость средней силы мостика от скорости движения нитей являлась важной функцией модели. Считая, что средняя сила мостиков зависит только от скорости укорочения мышцы, можно использовать полученную зависимость для условий отличных от состояния полной активации.
3. Сила, развиваемая мышцей в изометрическом сокращении, выражается через длину мышцы. Затем зависимость силы мышцы от ее скорости

укорочения выражается через силу изометрических сокращений и скорость сокращения.

Этот вариант реализован в модели [29]. Экспериментально показано, что изометрическая сила мышцы в состоянии полной активации линейно зависит от длины мышцы. На основании этого можно записать

$$T_0 = T_{ref}(1 + \beta_0(\lambda - 1)), \quad (2-6)$$

где T_0 – напряжение на мышцу, T_{ref} – максимальное изометрическое напряжение, λ – отношение длины мышцы к длине, при которой достигается максимальное изометрическое напряжение. В отсутствии полной активации в это уравнение добавляется множитель z – доля открытых активных центров на тонкой нити:

$$T_0 = T_{ref}(1 + \beta_0(\lambda - 1))z. \quad (2-7)$$

Соотношения (2-6), (2-7) справедливы только для изометрических условий сокращения. Чтобы получить зависимость силы мышцы T от динамически изменяющейся длины, авторы работы воспользовались следующими экспериментальными наблюдениями. Небольшое по величине изме-

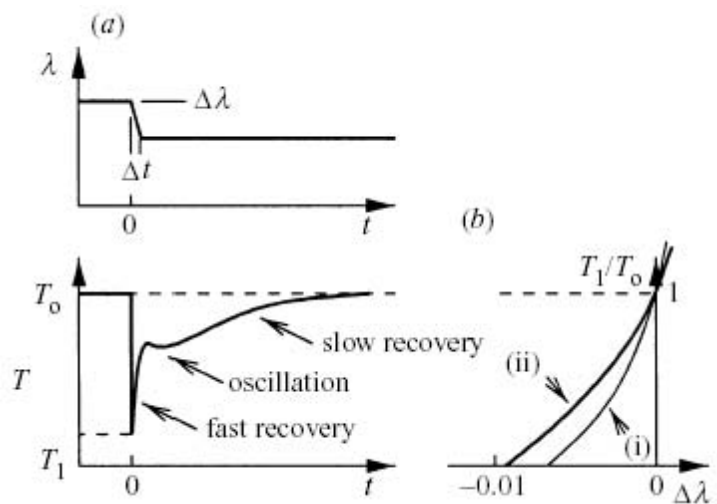


Рис. 1. Ступенчатое изменение длины препарата (Hunter et all 1998).

нение длины (менее чем на %1 от длины препарата) за короткий промежуток времени приводит к резкому падению силы. После падения следует фаза быстрого восстановления силы к первоначальному уровню с осцилляциями в конце, завершающимися фазой медленного восстановления (Рис. 1). Для описания этих наблюдений была использована модель с «затухающей памятью» (fading memory model), основанная на каскадной модели. В ней неизвестная функция напряжений $Q(T, T_0)$ записывается как линейная суперпозиция динамических изменений длины:

$$Q(T, T_0) = \int_{-\infty}^t \phi(t - \tau) \lambda(\tau) d\tau, \quad (2-8)$$

где ϕ неизвестная весовая функция.

Далее предполагая, что более поздние изменения длины в большей степени влияют на текущее напряжение, чем более ранние, был выбран следующий вид функция ϕ :

$$\phi(t) = \sum_{i=1}^N A_i e^{-\alpha_i t}, \quad (2-9)$$

где A_i , α_i параметры модели.

Экспериментальные наблюдения позволяют предположить, что существует три различных физических процесса: начальное быстрое восстановление с небольшими осцилляциями – процесс второго порядка, фаза медленного восстановления – процесс первого порядка. Поэтому N можно ограничить до трех. Для получения функции Q , было использовано уравнение Хилла. Игнорируя два последних члена суммы, отвечающих за начальный переходный процесс, и считая, что укорочение идет с постоянной скоростью V , из (2-8), (2-9):

$$Q(T, T_0) = \frac{-A_I V}{\alpha_I}. \quad (2-10)$$

Чтобы получить уравнение Хилла необходимо принять

$$Q(T, T_0) = \frac{T / T_0 - l}{T / T_0 + a}, \quad (2-11)$$

где a – параметр из уравнения Хилла.

Подставив (2-9) и (2-11) в (2-8), можно найти напряжение мышцы T в момент времени t . Здесь мы не станем останавливаться на том, как находятся коэффициенты данной модели.

2.2. Кинетика Ca^{2+} и TnC

Как уже упоминалось ранее, присоединение мостиков к тонкой нити происходит благодаря соединению Ca с TnC и конформации молекулы тропомиозина. Практически во всех моделях образование Ca-TnC комплексов описывается при помощи стандартных уравнений химической кинетики:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} T \\ TCa \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -k_{on} [Ca^{2+}]_i & k_{off} \\ k_{on} [Ca^{2+}]_i & -k_{off} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} T \\ TCa \end{pmatrix}, \quad (2-12)$$

где T – концентрация тропонина не связанного с кальцием, TCa – концентрация Ca-TnC комплексов. Коэффициенты в уравнениях (2-15) могут быть константами. Однако, если в модели учитываются кооперативные эффекты образования Ca-TnC комплексов, то коэффициенты могут быть и функциями, зависящими, например, от количества поперечных мостиков, находящихся в сильно связанном состоянии. Об этом подробно будет рассказано далее.

Кинетика Ca в сердечной клетке. Едва ли не главной переменной в регуляции мышечного сокращения является $[\text{Ca}^{2+}]$. Поэтому описанию кинетики кальция уделяется специальное внимание. Некоторые модели [19] задают $[\text{Ca}^{2+}]$ как функцию, аппроксимирующей прямые регистрации, полученные в эксперименте.

В других моделях более подробно описывают кинетику кальция в клетке. Кинетику кальция в клетке схематично можно описать следующим образом. Деполяризация мембраны клетки приводит к току в клетку ионов Ca^{2+} через ее мембрану. Ca^{2+} в клетке вызывает высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума (CP). В результате повышения концентрации кальция в цитоплазме происходит сокращение мышцы. В клетке Ca^{2+}

связывается с TnC , поглощается насосом Ca^{2+} -АТФазы в СР, присоединяется к буферным лигандам. Постепенно в процессе сокращения кальций почти полностью поглощается насосом Ca^{2+} -АТФазы, в результате происходит расслабление мышцы. Кальций также участвует в ряде других химических реакций, о которых в данной работе не упоминается.

Описание большинства вышеперечисленных процессов основывается на стандартных уравнениях, полученных с использованием закона действия масс и ферментативной кинетики. К примеру, для описания потока кальция через мембрану СР при помощи насоса Ca^{2+} -АТФазы используются уравнения ферментативной кинетики. При построении этих уравнений предполагается, что фермент (Ca^{2+} -АТФаза) может присоединять n молекул субстрата, и предполагается, что присоединение молекулы к ферменту существенно ускоряется, если к нему уже присоединены молекулы субстрата. В результате присоединения субстрата (Ca^{2+}) происходит конформация комплекса, обеспечивающая продвижение кальция с внешней стороны мембраны на внутреннюю. Проведя анализ системы, можно показать, что скорость изменения концентрации субстрат-ферментного комплекса намного выше скорости изменения концентрации субстрата, т.е. кинетика фермент-субстратной системы описывается системой с сингулярным разложением [37]. Поэтому можно считать, что при относительно медленном изменении концентрации субстрата, концентрация субстрат-ферментного комплекса практически мгновенно принимает стационарные значения, соответствующие текущему значению концентрации субстрата. Поэтому решение полной системы стандартно заменяется квазистационарным решением, благодаря которому скорость процесса зависит только от концентрации субстрата. С учетом асимптотических рассуждений о том, что каждая присоединенная молекула субстрата бесконечно увеличивает скорость присоединения последующих молекул, в предельном случае получается классическое для ферментативной кинетики

уравнение Хилла [38]: $V = \frac{V_{max}s^n}{K^n + s^n}$, где V - скорость реакции, s - концентрация субстрата, V_{max} - максимальная скорость реакции, K - некоторый параметр, определяющийся на основании экспериментальных данных. Обычной практикой является использование уравнения Хилла для описания процесса, в котором детально не известны его промежуточные стадии, однако предполагается, что эти стадии протекают с высокой степенью кооперативности. Таким образом, можно воспользоваться уравнением Хилла, в котором на основании экспериментальных данных берется $n \approx 2$, как было сделано в работах [39-41]:

$$J_{pump} = \frac{V_{max} [Ca^{2+}]_c^2}{(K_m^2 + [Ca^{2+}]_c^2)}, \quad (2-13)$$

где J_{pump} - скорость работы насоса, K_m - константа диссоциации, $[Ca^{2+}]_c$ - концентрация кальция в цитоплазме, V_{max} - максимальная скорость работы насоса.

Связывание кальция буферными лигандами (в том числе и с кальсеквестрином в СР) описывается стандартными уравнениями на основе закона действия масс. Различные модели, как правило, отличаются лишь количеством учитываемых буферов. Поэтому мы не будем специально уделять этому внимание.

Кальцием вызванное высвобождение кальция из СР. Изменение концентрации цитозольного Ca^{2+} на порядок величин (от 10^{-7} М в диастолу до 10^{-6} М в систолу), необходимое для обеспечения сократительной активности клетки в течение сердечного цикла, происходит в результате сложного процесса, называемого кальцием вызванное высвобождение кальция (КВВК) [42]. Особенность этого явления заключается в триггерном характере высвобождения большого количества Ca^{2+} из внутриклеточных накопителей (СР) вследствие малого возмущения системы, вызванного поступлением в клетку

относительно небольшого количества Ca^{2+} из внеклеточной среды в ответ на деполяризацию клеточной мембраны в течение потенциала действия. Цитозольный Ca^{2+} связывается с TnC, что инициирует последовательность актин-миозиновых взаимодействий, приводящих к сокращению. Таким образом, КВБК является одним из важнейших процессов, обеспечивающих сократительную функцию сердечной клетки.

Молекулярные механизмы регуляции КВБК до сих пор не вполне ясны и интенсивно изучаются и экспериментально, и при помощи математического моделирования. Многие исследователи описывают процесс КВБК в рамках так называемой «теории общего пула», т.е. с точки зрения усредненных концентраций Ca^{2+} и в саркоплазме, и в субклеточных подпространствах. Имеется целый ряд математических моделей кальциевой регуляции в сердечных клетках, опирающиеся на представления этой теории (например, [41, 43]). Значимость этих моделей состоит в реализации попытки описать динамику концентрации Ca^{2+} в саркоплазме в течение сократительного цикла, так называемый Ca^{2+} переход, опираясь на кинетические характеристики процессов накопления и высвобождения Ca^{2+} во внутриклеточных компонентах и буферах. Эти модели воспроизводили поведение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в определенных условиях экспериментов.

В нашей работе не требовалось тонкого описания высвобождения Ca^{2+} , поэтому мы использовали модель, где поток кальция из СР J_{release} был представлен в виде

$$J_{\text{release}} = J_{\text{max}} N(Ca_{\text{SR}} - Ca_{\text{SS}}), \quad (2-14)$$

где J_{max} – максимальный поток, N – доля открытых каналов, Ca_{SR} – концентрация кальция в СР, Ca_{SS} – концентрация кальция в субпространстве. $N=N(t)$ в этой модели задавалась в виде функции, зависящей от t .

Кооперативные эффекты связывания Ca с TnC. Связь между силой F , развиваемой мышцей и концентрацией свободного кальция в стационарном состоянии при постоянной концентрации кальция хорошо описывается уравнением Хилла

$$F = \frac{F_{max}}{1 + (K_m / [Ca^{2+}])^n}, \quad (2-15)$$

где K_m и n параметры зависящие как от внешних условий сокращения (температуры, длины мышцы), так и от самой мышцы (вид животного, тип мышцы). Эту зависимость нельзя объяснить, полагая, что константы скорости образования Ca-TnC комплексов являются постоянными как в системе (2-12) с постоянными коэффициентами. На основании экспериментальных данных было выдвинуто несколько гипотез для объяснения механизмов регуляции образования Ca-TnC комплексов и изменения конфигурации белка тропомиозина.

Одна из гипотез предполагает, что присоединенные поперечные мостики увеличивают степень сродства кальция к TnC. Этот тип кооперативности подтверждается экспериментальными наблюдениями, в которых использование блокатора циклирования поперечных мостиков уменьшало сродство TnC к кальцию [44]. В пользу этой гипотезы также говорит тот факт, что механические условия сокращения, влияющие на циклирование мостиков, изменяют концентрацию свободного кальция, предположительно, изменяя связывание его со специфическим тропонином.

Вторая гипотеза состоит в том, что присоединение поперечного мостика к актиновой нити увеличивает скорость присоединения соседних мостиков. В пользу этой гипотезы говорит тот факт, что поперечные мостики в rigorном состоянии могут активировать тропомиозин в отсутствии Ca^{2+} [45].

Третья гипотеза состоит в том, что, переходя в открытое состояние, тропомиозин влияет на своих соседей, облегчая их переход в открытое состояние. Так как состояние тропомиозина связано с концентрацией Ca-TnC комплексов, то доказательством этой гипотезы может служить факт, что частичное извлечение тропониновых комплексов приводит к уменьшению кооперативности, в результате чего наблюдается менее крутая связь сила- $[Ca^{2+}]$ [46]. Есть и другая трактовка этой гипотезы, когда утверждается, что Ca-TnC комплекс увеличивает степень сродства соседних Ca-TnC комплексов с присоединенным кальцием.

Для проверки этих гипотез различными исследователями были разработаны модели, воспроизводящие связь сила- Ca^{2+} с учетом того или иного типа кооперативности:

Гипотеза	Авторы
Гипотеза 1	Landesberg , Sideman [35]
Гипотеза 2	Zou, Phillips [47]
Гипотеза 3	Izakov et al. [19]

Способы описания кооперативных эффектов в различных моделях настолько разнообразны, что сложно выделить их общие принципы. Наиболее распространенные способы заключаются в том, что скорости распада и образования Ca-TnC комплексов зависят от количества присоединенных мостиков (первая гипотеза), скорость распада Ca-TnC комплексов включает функцию убывающую с увеличением $[Ca-TnC]$ (третья гипотеза). Большое количество способов описания кооперативных эффектов основывается на введении в модели множества состояний функциональных единиц, для которых константа скорости перехода из состояния в состояние увеличивается с увеличением количества присоединенных поперечных мостиков (как для модификации модели Ландсберга с 3-мя возможными присоединенными мос-

тиками из предыдущего пункта) или модели Зоу из вышеприведенной таблицы.

Степень влияния того или иного типа кооперативности во многом зависит от типа мышц, в частности, от типа изоформы миозина. Нужно также отметить, что перечисленные гипотезы не являются достоверно установленными фактами.

3. Модель мышечного сокращения, используемая для виртуального и гибридного дуплета

Ниже мы приводим описание модели сокращения одиночного волокна сердечной мышцы, разрабатываемой сотрудниками ИИФ УрО РАН под руководством член-корреспондента РАН Мархасина В.С. Эта модель опубликована [2, 19, 26] и верифицирована по отношению к многочисленным экспериментальным данным. Поэтому именно она послужила основой разработанного в данной работе виртуального дуплета. Модель основана на стандартной трехкомпонентной модели Хилла [20]. Она состоит из активного контрактного элемента (CE) (саркомера) и двух пассивных нелинейно-упругих элементов (PE и SE) (рис. 2).

Параллельный элемент (PE) определяет упругие свойства невозбужденной сердечной мышцы.

Модель состоит из двух взаимосвязанных блоков: механический блок и блок описания рециркуляции кальция. В дальнейшем мы будем пользоваться следующими обозначениями: L_r - длина покоя контрактного элемента, L_{PE} - длина параллельного элемента, l_1 - отклонение длины контрактного элемента от длины покоя в процессе сокращения, $l_2 = L_{PE} - L_r$. Далее приводится подробное описание уравнений модели. Анализ работы модели приводится в работе [2].

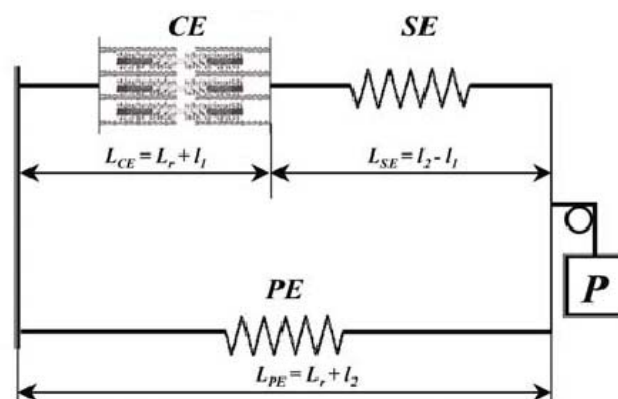


Рис. 2. Реологическая схема модели. На рисунке изображена трехкомпонентная реологическая схема модели. Контрактильный элемент – CE, последовательный нелинейно-упругий элемент - SE, параллельный нелинейно-упругий элемент - PE.

3.1. Постулаты, лежащие в основе модели мышечного сокращения

В основе математической модели мышечного сокращения лежат следующие постулаты:

1. Реологическое поведение мышцы может быть описано трехкомпонентной моделью, включающей пассивные последовательный и параллельный нелинейно-упругие элементы и активный контрактильный элемент. Таким образом, сила, развиваемая мышцей P , в любой момент времени равна сумме сил параллельного P_{PE} и контрактильного P_{CE} элементов: $P = P_{CE} + P_{PE}$ или, учитывая, что $P_{CE} = P_{SE}$, где P_{SE} – сила последовательного элемента, $P = P_{SE} + P_{PE}$. Длина мышцы равна сумме длин контрактильного и последовательного элемента и равна длине параллельного элемента: $L_M = L_{CE} + L_{SE} = L_{PE}$.

Напряжение в параллельном элементе описывается формулой:

$$P_{PE} = \beta_2 (e^{\alpha_2 l_2} - 1); \quad (3-1)$$

а в последовательном элементе:

$$P_{SE} = \beta_1 (e^{\alpha_1 (l_2 - l_1)} - 1); \quad (3-2)$$

Мы рассматривали два режима работы модели: изометрический (постоянная длина мышцы) и изотонический (постоянная нагрузка на мышцу). В первом случае $\frac{dl_2}{dt} = 0$, а во втором уравнение относительно l_2 получается из уравне-

ния $\frac{dP_{PE}}{dt} + \frac{dP_{SE}}{dt} = 0$ при подстановке в это уравнение (3-1) и (3-2), откуда получается уравнение связи между $\frac{dl_2}{dt}$ и $\frac{dl_1}{dt}$.

2. Усилие, развиваемое поперечными мостиками, зависит только от скорости укорочения саркомера.
3. Усилие, развиваемое саркомером, пропорционально произведению количества миозиновых поперечных мостиков, присоединенных к нити актина, на среднюю силу, развиваемую одиночным мостиком:

$$P_{CE} = \lambda \cdot p(v) \cdot N(t). \quad (3-3)$$

Здесь λ – коэффициент пропорциональности, $p(v)$ – средняя сила мостиков, $N(t)$ – доля мостиков, находящихся в сильно связанном состоянии.

4. Число прикрепленных мостиков определяется количеством комплексов Са со специфическим тропониномС (ТnС) в зоне перекрытия толстых и тонких нитей и средней вероятностью прикрепления одного мостика к дерепрессированному актину.

Таким образом,

$$N(t) = ns(l_1)A^\mu \quad (3-4)$$

Здесь n – средняя вероятность обнаружить мостик в сильно связанном состоянии, $s(l_1)$ – доля мостиков, находящихся в зоне перекрытия, A – доля Са-ТnС комплексов, μ – параметр модели. В рассматриваемом диапазоне длин,

исходя из геометрии перекрытия, можно записать, что величина зоны перекрытия s линейно связана с l_I :

$$s(l_I) = l_I + s_0 \quad (3-5)$$

5. При связывании кальцием двух соседних молекул TnC дерепрессируется большее число мономеров актина на тонкой нити, чем двумя изолированными Ca-TnC комплексами в сумме. Поэтому переменная, описывающая $[Ca-TnC]$, входит в формулу для расчета количества присоединенных мостов в степени μ (см. предыдущий постулат).
6. Процесс ассоциации - диссоциации Ca-TnC комплексов следующим образом регулируется двумя типами кооперативности сократительных белков (см. подробно пункт 2.2). А именно, распад Ca-TnC комплекса замедляется:
 - при увеличении концентрации поперечных мостиков, прикрепленных к актиновой нити около данного комплекса (кооперативность первого типа);
 - при увеличении концентрации других Ca-TnC комплексов вблизи данного комплекса (кооперативность второго типа).

Запишем уравнение, описывающее изменение $[Ca-TnC]$:

$$\frac{dA}{dt} = a_{on} Ca_c (1 - A) - a_{off} A \quad (3-6)$$

Здесь Ca_c - концентрация Ca^{2+} в саркоплазме, a_{on} , a_{off} - соответственно скорость образования и распада Ca-TnC комплексов.

Учитывая первый тип кооперативности, скорость распада Ca-TnC комплексов зависит от количества присоединенных мостиков в окрестности

Ca-TnC комплекса, поэтому скорость распада Ca-TnC комплексов можно представить в виде:

$a_{off} = \overline{a_{off}} P(n)$, где n – средняя вероятность соединения мостика со свободным активным центром, которая в точности совпадает с долей присоединенных мостиков в мышце. С увеличением количества присоединенных мостиков скорость распада Ca-TnC комплексов уменьшается, поэтому зависимость $P(n)$ была выбрана следующим образом:

$$P(n) = \begin{cases} P_{min}, & 0,75 \leq n \leq 1 \\ (P_{min})^{2n-0,5}, & 0,25 \leq n < 0,75 \\ 1, & n \leq 0,25 \end{cases}$$

(P_{min} - параметр модели). Наконец, в связи с кооперативностью второго типа скорость распада Ca-TnC комплекса зависит от числа аналогичных комплексов вблизи него. В модели скорости распада экспоненциально убывает с увеличением [Ca-TnC]: $\overline{a_{off}} = \overline{\overline{a_{off}}} e^{-k_A A}$.

7. По мере роста концентрации кальция в продольном саркоплазматическом ретикулуме (СР) возрастает ингибирование кальциевого насоса, приводящее к замедлению поглощения кальция.

Мы уже говорили, что кальциевый насос в продольном СР можно описать формулой (2-13). В используемом варианте модели был выбран коэффициент Хилла равный единице, а также на основе вышеизложенного постулата в формуле появляется дополнительный множитель. Итак, поток F_{SRpump} кальция из саркоплазмы в продольный ретикулум (ПР) описывается в виде модифицированного насоса:

$$F_{SRpump} = k_{pump} \cdot \frac{Ca_C}{K_{Ca} + Ca_C} \cdot INH \quad (3-7)$$

- k_{pump} — параметр, определяющий максимальную скорость поглощения кальция насосами СР. Его значение зависит от удельной плотности насосов в расчете на объем саркоплазмы. Можно полагать, что k_{pump} пропорционален отношению площади поглощающей поверхности ПР (S_{LRpump}) к объему саркоплазмы (V_C);

- K_{Ca} — параметр модели, определяющий чувствительность насоса;

- множитель $INH = INH(Ca_{LR})$ — убывающая с ростом $[Ca_{LR}]$ внутри ПР. При помощи этой функции в модели учитывается влияние механизма обратного ингибирования (частичного ингибирования насосов СР) на скорость поглощения кальция в СР. Она выбрана следующим образом:

$$INH = \exp(-k_{ing} \cdot Ca_{LR}), \quad (3-8)$$

где k_{ing} — параметр модели.

3.2. Механический блок модели

Механический блок модели мышечного сокращения включает в себя описание вероятностных характеристик присоединения миозиновых поперечных мостиков к активным центрам на актиновой нити, а также средней силы, развиваемой миозиновыми поперечными мостиками в зависимости от скорости изменения длины контрактильного элемента.

Определим вероятность n в формуле (3-3). Средняя вероятность нахождения поперечного мостика в связанном состоянии со свободным активным центром на нити актина n равна произведению вероятности нахождения

мостиком активного центра (n_1) и вероятности присоединения к найденному активному центру (n_2). В настоящей модели связанное состояние рассматривается как силогенерирующее.

Из геометрических соображений ясно, что вероятность того, что мостик найдет активный центр, т.е. что головка мостика будет находиться в пределах досягаемости ближайшего активного центра, пропорциональна длине того участка тонкой нити, который находится в пределах досягаемости мостика. Длина этого участка тем больше, чем меньше расстояние между толстыми и тонкими нитями. Известно, что в интактной мышце объем саркомера остается неизменным при его укорочении, поэтому расстояние между нитями тем больше, чем меньше длина мышцы (саркомера). Таким образом, вероятность нахождения мостиком активного центра является возрастающей функцией, зависящей от длины контрактильного элемента $n_1 = n_1(l_1)$:

$$n_1(l_1) = \begin{cases} 0, w(l_1) < 0, \\ w(l_1), 0 \leq w(l_1) < 1, \\ 1, w(l_1) \geq 1. \end{cases} \quad (3-9)$$

где $w(l_1) = g_1 \cdot l_1 + g_2$; g_1, g_2 - параметры модели.

Перед обсуждением описания вероятности n_2 рассмотрим жесткость мышцы, находящейся в состоянии полной активации и сокращающейся с постоянной скоростью укорочения в диапазоне длин мышцы, при которых максимальная сила практически не меняется (чему соответствует практически постоянная зона перекрытия). Известно, что жесткость мышцы при таких условиях становится постоянной после некоторого переходного процесса и зависит только от скорости изменения длины саркомера. Введем обозначение $G(v)$ для жесткости мышцы в указанных стационарных условиях и

$G^*(v)=G(v)/G(0)$ – для той же жесткости, нормированной на свое значение в условиях абсолютной изометрии.

При фиксированных значениях v ($v<0$), т.е. для случая укорочения мышцы, соответствующая стационарная жесткость мышцы в нормированном виде аппроксимируется линейной функцией [48]:

$$G^*(v) = 1 + 0.6 \cdot v/v_{max} \quad (3-10)$$

, где v_{max} – максимальная скорость укорочения из известного уравнения Хилла.

Сложнее задать связь жесткость-скорость для процессов удлинения мышцы. В отсутствии точной информации было предположено, что жесткость до некоторой скорости удлинения v_l возрастает линейно, а затем убывает до 0:

$$G^*(v) = \begin{cases} 0.6 \cdot v/v_{max} + 1 & , -v_{max} \leq v \leq v_l, v_l > 0 \\ (0.6 \cdot v_l/v_{max} + 1) \cdot \left[\frac{v_0 - v}{v_0 - v_l} \right]^{\mu_G} & , v_l \leq v \leq v_0, \mu_G > 0 \\ 0 & , v > v_0 \end{cases} \quad (3-11)$$

Здесь v_0, v_l, μ_G - параметры модели;

Вернемся к рассмотрению вероятности n_2 . Так как жесткость мышцы пропорциональна числу прикрепленных мостиков, то при укорочении мышцы в состоянии полной активации после переходного процесса устанавливается постоянная величина n_2 . Этот процесс можно описать формулой:

$$dn_2/dt = k_+(v) \cdot (1 - n_2) - k_-(v) \cdot n_2, \quad (3-12)$$

где v – данная постоянная скорость.

Пусть \bar{n}_2 – вероятность n_2 , устанавливающаяся в стационарном процессе, а за \bar{n}_2^0 – стационарную вероятность, полученную в условиях абсолютной изометрии при $v=0$. Поскольку жесткость мышцы в указанных условиях стационарного укорочения пропорциональна числу прикрепленных мостиков, то

$$\frac{\bar{n}_2(v)}{\bar{n}_2^0} = G^*(v). \quad (3-13)$$

Эта формула позволяет для определения вероятности воспользоваться известными экспериментальными данными о связи между стационарной жесткостью и скоростью изменения длины мышцы. Учитывая, что для стационарного \bar{n}_2 правая часть (3-12) обращается в 0, получим следующее уравнение:

$$dn_2/dt = (k_+(v) + k_-(v)) \cdot \bar{n}_2 - (k_+(v) + k_-(v)) n_2, \quad (3-14)$$

которое с учетом (3-13) можно записать в виде:

$$dn_2/dt = q_n(v) \cdot (\bar{n}_2^0 \cdot G^*(v) - n_2), \quad (3-15)$$

где $q_n(v) = k_+(v) + k_-(v)$.

Имеющиеся экспериментальные данные [48] позволяют предложить, что с ростом скорости укорочения $q_n(v)$ возрастает линейно, а при удлинении остается постоянной:

$$q_n(v) = \begin{cases} q_1 - q_2 \cdot (v/v_{max}) & , v \leq 0 \\ q_3 & , v > 0 \end{cases} \quad (3-16)$$

С другой стороны, любое изменение длины мышцы можно аппроксимировать серией кратковременных укорочений с постоянной скоростью, в каждом из которых имеется переходный процесс к своему стационарному состоянию. Поэтому полученное уравнение (3-15) можно использовать и для процессов с переменной скоростью изменения длины контрактильного элемента.

Сила мышцы для стационарного укорочения саркомера задается известным уравнением Хилла (2-1) и, следовательно, имеет гиперболический вид, при этом нормированная сила равна:

$$P^*(v) = \frac{P(v)}{P(0)} = \frac{a \cdot (1 + v/v_{max})}{a - v/v_{max}} \quad (3-17)$$

В отсутствии точной информации о связи сила-скорость при удлинении саркомера было предположено, что, как и жесткость мышцы, нормированная сила возрастает до некоторой скорости удлинения v_I , затем на промежутке $[v_I, v_0]$ она плавно падает до 0:

$$P^*(v) = \begin{cases} \frac{a \cdot (1 + v/v_{max})}{a - v/v_{max}} & , -v_{max} \leq v \leq 0 \\ \tau_1 \cdot (0.6 \cdot v/v_{max} + 1) \cdot G^*(v) & , 0 \leq v \leq v_I \\ \tau_2 \cdot (v_0 - v)^{\mu_P} & , v_I \leq v \leq v_0 \\ 0 & , v > v_0 \end{cases} \quad (3-18)$$

Здесь $v_0, v_l, \mu_G, \mu_p, \tau_l$ – параметры модели, константа τ_2 выбирается на основании непрерывности функции. Средняя сила мостиков из формулы (3-3) через введенные выше функции определяется следующим образом:

$$p(v) = \frac{P^*(v)}{G^*(v)}. \quad (3-19)$$

Функция $p(v)$ при $v < 0$ возрастает и близка к гиперболической. С ростом скорости удлинения саркомера v ($v > 0$) $p(v)$ вначале возрастает, затем на некотором промежутке скоростей она относительно постоянна и при $v \rightarrow v_0$ $p(v) \rightarrow +\infty$.

Эта зависимость является основной входной функцией при определении силы, развиваемой саркомером, в зависимости от скорости изменения его длины. Она является монотонно возрастающей, что позволяет найти функцию обратную ей, выразив скорость укорочения саркомера через среднюю силу мостиков.

Учитывая, что $v = \frac{dl_l}{dt}$, $P_{CE} = P_{SE}$, из (3-3) получим уравнение:

$$p\left(\frac{dl_l}{dt}\right) = \frac{P_{SE}}{\lambda \cdot N(t)}, \quad (3-20)$$

или, принимая во внимание (3-2), (3-4) и (3-5):

$$p\left(\frac{dl_l}{dt}\right) = \frac{\beta_l(e^{a_l(l_2-l_1)} - 1)}{\lambda \cdot A^\mu \cdot n_2 \cdot n_l(l_l) \cdot (l_l + s_0)}. \quad (3-21)$$

Уравнение для $\frac{dl_2}{dt}$, учитывая сказанное в пункте 3.1, имеет вид:

$$\frac{dl_2}{dt} = \begin{cases} 0 & \text{изометрический режим} \\ \frac{\alpha_1 \cdot \beta_1 \cdot \frac{dl_1}{dt} \cdot e^{\alpha_1 \cdot (l_2 - l_1)}}{\alpha_2 \cdot \beta_2 \cdot e^{\alpha_2 \cdot l_2} + \alpha_1 \cdot \beta_1 \cdot e^{\alpha_1 \cdot (l_2 - l_1)}} & \text{изотонический режим} \end{cases}, \quad (3-22)$$

Зная концентрацию кальция в саркоплазме и используя систему уравнений из (3-1), (3-2), (3-6), (3-9), (3-15), (3-21), (3-22) при изометрическом режиме сокращения мышцы можно найти ее силу $P = P_{SE} + P_{PE}$, а при изотоническом режиме изменение ее длины.

3.3. Описание активации

В соответствии с описанной ранее (см. пункт 2.2) схемой (рис. 3) циркуляции кальция в сердечных клетках после электрического возбуждения мышцы, изменение $[Ca^{2+}]$ в саркоплазме (Ca_c) в модели описывается следующим уравнением:

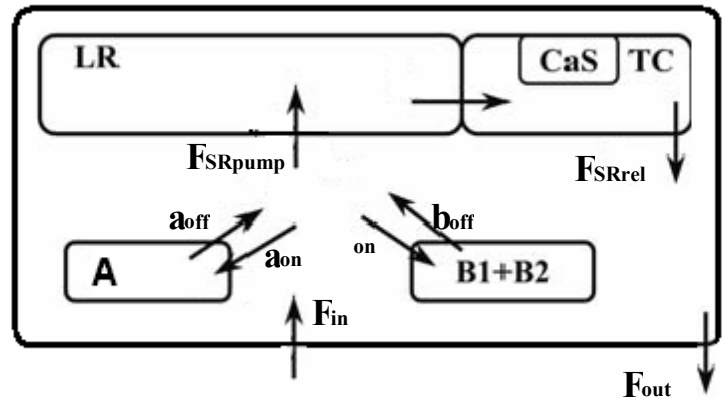


Рис. 3. Схема рециркуляции Ca.

$$\frac{dCa_c}{dt} = F_{in} - F_{out} + F_{SRrel} - F_{SRpump} - \frac{dA}{dt} - \frac{d[B_i]}{dt} \quad (3-23)$$

- F_{in} - поток Ca^{2+} из внеклеточной среды в саркоплазму, инициирующий высвобождение кальция из СР;

- F_{SRrel} - поток Ca^{2+} , высвобождающегося из терминальных цистерн (ТЦ) СР, обеспечивающий основное количество кальция, необходимое для активации сократительных белков;

- F_{SRpump} - поток поглощаемого СР Ca^{2+} , обеспечивающий выведение кальция из саркоплазмы и, как следствие, расслабление;

- F_{out} - поток кальция выводимого наружу из клетки;

- сумма $\frac{d[C]}{dt} + \frac{d[B_i]}{dt}$ - определяет связывание/распад комплексов кальция с внутриклеточными Ca-буферными структурами: A - концентрация

Ca-TnC комплексов, B_1 и B_2 - концентрации комплексов кальция суммарно с другими буферными лигандами.

Опишем теперь более подробно, как в модели формируется каждое слагаемое в уравнении (3-23).

При возбуждении мышцы в клетку вместе с трансмембранным током поступает внешний кальций. Поток внешнего кальция (F_{in}), попадающего в саркоплазму с трансмембранным током (J) вычисляется по формуле:

$$F_{in} = \frac{J_{Ca}}{z \cdot F \cdot 0.5 \cdot V_{cell}} \quad (3-24)$$

где z — валентность кальция, F — число Фарадея, V_C — объем саркоплазмы, J — ток, регистрируемый в эксперименте. В модели J аппроксимируется функцией заданного вида.

Поступивший в клетку кальций запускает процесс высвобождения кальция из ТЦ. Напомним, что об этом говорилось в пункте 2.2, и приводилась уравнение, описывающее высвобождение кальция (2-14). Скорость высвобождения (F_{SRrel}) в модели полагается пропорциональной разности концентраций свободного кальция в ТЦ (Ca_{TC}) и саркоплазме (Ca_c).

$$F_{SRrel} = k_{rel} \cdot ([Ca_{TC}] - [Ca_c]) \quad (3-25)$$

где $k_{rel} = \overline{k_{rel}} \cdot Q(t)$:

- $\overline{k_{rel}}$ - параметр модели, определяющий максимальную константу скорости высвобождения. Он пропорционален отношению площади высвобождающей поверхности ТЦ (S_{TCrel}) к объему саркоплазмы (V_c);
- $Q(t)$ - функция, зависящая от времени.

$Q(t)$ отлична от нуля только на некотором относительно коротком промежутке времени $[0, t_{rel}]$ вслед за началом цикла:

$$Q(t) = \begin{cases} t/t_l & 0 \leq t < t_l \\ \frac{t_{rel} - t}{t_{rel} - t_l} & t_l \leq t \leq t_{rel} \end{cases}, \quad (3-26)$$

где t_l – параметр модели. Экстремальная зависимость $Q(t)$ была обусловлена определенными требованиями к Са-переходу и потоку F_{SRrel} . При кусочно-постоянной на промежутке $[0, t_{rel}]$ функции $Q(t)$ можно было бы получить в рамках формулы (3-25) лишь убывающий поток кальция из СР, поскольку разность концентраций кальция в ТЦ и саркоплазме была бы наибольшей в начальный момент цикла, а затем разве лишь убывала. В этом случае при оцененных характеристиках Са-буферной системы нарастающая фаза Са-перехода в модели завершалась бы гораздо быстрее, чем это наблюдается в экспериментах. Поэтому была подобрана $Q(t)$ экстремально зависящая от времени в течение промежутка $[0, t_{rel}]$, что дало возможность имитировать и положительный поток из СР с фазами нарастания и спада, и реалистичные значения времени достижения максимума $[Ca^{2+}]$.

Итак, k_{rel} в модели также сначала возрастает в течение высвобождения, а затем падает до нуля. Изменение “константы” скорости k_{rel} в процессе высвобождения кальция согласуется с физиологическими данными о том, что в начале цикла происходит постепенная активация высвобождающих каналов, что обеспечивает нарастание скорости высвобождения из СР, а через некоторое время каналы переходят в инактивированное состояние, и высвобождение практически прекращается.

Поступивший в саркоплазму кальций взаимодействует с лигандами кальций-буферной системы кардиомиоцита (рис. 2, пулы А, В1+В2). Одним из существенных функциональных элементов модели является описание изменения $[Ca-TnC]$ комплексов (А) на тонких нитях миофибрилл. В модели

активное напряжение мышцы функционально связано с A (см. раздел описания механического блока модели). Поэтому лиганд TnC рассматривается обособленно от других буферных лигандов.

Лиганд TnC взаимодействует с кальцием наряду с другими лигандами: кальмодулином, кальций-связывающими местами на мембранах сарколеммы и СР и другими. Поэтому временной ход образования Ca-TnC комплексов зависит и от свойств буферной системы в целом.

Свойства и характеристики лигандов Ca-буферной системы различны, поэтому было невозможно получить одно уравнение для удовлетворительного суммарного описания всех лигандов. Используемый в модели “обобщенный буфер” описывается двумя уравнениями:

$$\begin{aligned}\frac{dB_1}{dt} &= b_{1on} \cdot (B_{1tot} - B_1) \cdot Ca_C - b_{1off} \cdot B_1 \\ \frac{dB_2}{dt} &= b_{2on} \cdot (B_{2tot} - B_2) \cdot Ca_C - b_{2off} \cdot B_2\end{aligned}\tag{3-27}$$

- B_1 и B_2 - концентрации комплексов кальция с быстрым и медленным компонентами обобщенного буфера соответственно;

- B_{1tot} , B_{2tot} , b_{1on} , b_{1off} , b_{2on} , b_{2off} — параметры модели.

Кальций, освобождающийся при распаде комплексов с лигандами Ca-буферной системы, выводится из саркоплазмы, что обеспечивает расслабление мышцы. Выведение кальция из саркоплазмы осуществляется несколькими механизмами (рис. 3). Часть кальция выводится из клетки (F_{out}), причем в стационарном режиме при стимуляции мышцы с постоянной частотой количество поступившего и выводимого кальция должно быть одинаково, чтобы обеспечить устойчивость системы. Основная часть свободного кальция поглощается насосами СР и поступает в ПР (см. уравнение (3-7)).

Как показано на схеме (рис. 3), в модели присутствует описание кинетики кальция внутри СР. При этом СР функционально разделен на два пула: высвобождающий отсек СР – ТЦ, и поглощающий отсек - ПР; кинетика кальция в этих пулах рассматривается отдельно.

Кальций, поступивший в ПР, перетекает в ТЦ. Поток кальция из ПР в ТЦ в модели пропорционален разности соответствующих концентраций кальция:

$$F_{SRflow} = k_{flow} \cdot (Ca_{LR} - Ca_{TC}), \quad (3-28)$$

где k_{flow} — параметр модели, он зависит от характерного времени диффузии и соотношения объемов ПР (V_{LR}) и ТЦ (V_{TC}).

В ТЦ присутствует специфический Са-связывающий белок кальсеквестрин (CaS), который имеет высокое сродство к кальцию и большую емкость. Известно, что значительно большая доля кальция внутри СР находится в связанном с CaS состоянии.

Скорость изменения концентрации кальций-кальсеквестриновых комплексов (C) в модели описана кинетическим уравнением:

$$\frac{dC}{dt} = c_{on} \cdot (C_{tot} - C) \cdot Ca_{TC} - c_{off} \cdot C \quad (3-29)$$

где C_{tot} — общее количество мест связывания кальция с молекулами CaS, c_{on} , c_{off} — константы скоростей связывания и распада Са-CaS комплексов.

Таким образом, кинетика $[Ca^{2+}]$ в СР описывается в модели уравнениями:

$$\begin{aligned}\frac{dCa_{TC}}{dt} &= -k_{TC/C} \cdot F_{SRrel} - \frac{dC}{dt} + F_{SRflow} \\ \frac{dCa_{LR}}{dt} &= k_{C/LR} \cdot F_{SRpump} - k_{LR/TC} \cdot F_{SRflow}\end{aligned}\quad (3-30)$$

где $k_{TC/C} = V_{TC}/V_C$, $k_{C/LR} = V_C/V_{LR}$, $k_{LR/TC} = V_{LR}/V_{TC}$ — коэффициенты учета объемных соотношений при пересчете концентраций кальция при переходах из саркоплазмы в СР ($k_{C/LR}$) и обратно ($k_{TC/C}$), а также между отделами СР ($k_{LR/TC}$).

3.4. Полная система уравнений модели

Объединив уравнения для механических переменных и уравнения описанного выше Са-блока модели с учетом всех взаимных связей между блоками, получим полную систему уравнений. В ней имеются две группы уравнений, семь - для химических и три - для механических переменных:

- Ca_C , Ca_{TC} , Ca_{LR} , A , B_1 , B_2 , C - “химические” переменные (описаны в разделе 3.3);
- l_1 , l_2 , n_2 - “механические” переменные.

Параметры модели можно найти в работе [2].

Полная система уравнений РМ имеет вид:

$$\begin{aligned}\frac{dCa_C}{dt} &= F_{in} - F_{out} + F_{SRrel} - F_{SRpump} - \frac{dA}{dt} - \frac{dB_1}{dt} - \frac{dB_2}{dt} \\ \frac{dCa_{TC}}{dt} &= -k_{TC/C} \cdot F_{SRrel} + F_{SRflow} - \frac{dC}{dt} \\ \frac{dCa_{LR}}{dt} &= k_{C/LR} \cdot F_{SRpump} - k_{LR/TC} \cdot F_{SRflow}\end{aligned}$$

$$\frac{dA}{dt} = a_{on} \cdot (A_{tot} - A) \cdot Ca_C - \bar{a}_{off} \exp(-k_A \cdot A) \cdot \Pi(n) \cdot A$$

$$\frac{dB_1}{dt} = b_{lon} \cdot (B_{ltot} - B_1) \cdot Ca_C - b_{loff} \cdot B_1$$

$$\frac{dB_2}{dt} = b_{2on} \cdot (B_{2tot} - B_2) \cdot Ca_C - b_{2off} \cdot B_2$$

$$\frac{dC}{dt} = c_{on} \cdot (C_{tot} - C) \cdot Ca_{TC} - c_{off} \cdot C$$

$$p\left(\frac{dl_1}{dt}\right) = \frac{\beta_1 \cdot [\exp(\alpha_1 \cdot (l_2 - l_1)) - 1]}{\lambda \cdot A^\mu \cdot n_2 \cdot n_1(l_1) \cdot [l_1 + S_0]}$$

$$\frac{dl_2}{dt} = \begin{cases} 0 & \text{изометрический режим} \\ \frac{\alpha_1 \cdot \beta_1 \cdot \frac{dl_1}{dt} \cdot e^{\alpha_1(l_2-l_1)}}{\alpha_2 \cdot \beta_2 \cdot e^{\alpha_2 \cdot l_2} + \alpha_1 \cdot \beta_1 \cdot e^{\alpha_1(l_2-l_1)}} & \text{изотонический режим} \end{cases}$$

$$\frac{dn_2}{dt} = q_n\left(\frac{dl_1}{dt}\right) \cdot G\left(\frac{dl_1}{dt}\right) \cdot (\bar{n}_2^0 - n_2)$$

$$F_{in} = \frac{J}{z \cdot F \cdot 0.5 \cdot V_c}, \quad F_{SRrel} = \bar{k}_{rel} \cdot Q(t) \cdot (Ca_{TC} - Ca_C),$$

$$F_{SRpump} = k_{pump} \cdot \frac{Ca_C}{K_m + Ca_C} \cdot \exp(-k_{ing} \cdot Ca_{LR}),$$

$$F_{SRflow} = k_{flow} \cdot (Ca_{LR} - Ca_{TC}),$$

$$k_{TC/C} = \frac{V_{TC}}{V_C}, k_{C/LR} = \frac{V_C}{V_{LR}}, k_{LR/TC} = \frac{V_{LR}}{V_{TC}} \quad .$$

3.5. Численная реализация модели

Модель мышечного сокращения представляет собой систему обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ). Начальные условия задачи Коши для системы находились на основании данных, полученных в ходе экспериментов, а также на основании стационарных состояний некоторых фазовых переменных в отсутствии поступления внешнего кальция в клетку.

Для выбора численного метода решения задачи Коши системы ОДУ был проведен анализ жесткости системы. На сегодняшний день не существует установившегося определения жесткой системы. Мы воспользовались одним из определений, взятым из [49].

Рассмотрим систему уравнений:

$$y' = Ay, \quad (3-31)$$

где A - матрица с действительными элементами. Пусть λ_p собственные числа матрицы A , X – отрезок интегрирования. Такая система относится к классу жестких, если

1. величина $(\max \operatorname{Re} \lambda_p) X$ не является большим положительным числом
2. величина $(\max |\lambda_p|) X \gg 1$
3. величина $(\max |\operatorname{Im} \lambda_p|) X$ не является большим положительным числом.

Нелинейная система $y' = f(x, y)$ относится к классу жестких, если при всех \bar{x} из некоторого отрезка длины $\bar{X} > 0$, принадлежащего области интегрирования, система уравнений

$$y' = f_y(\bar{x}, \bar{y}(\bar{x}))y, \quad (3-32)$$

, где $\bar{y}(\bar{x})$ – решение нелинейной системы, относится к классу жестких систем в смысле приведенного выше определения.

Для нашей системы уравнений в каждой точке сетки численного интегрирования находились собственные значения матрицы $f_y(\bar{x}, \bar{y}(\bar{x}))$ следующим способом. Вначале с помощью алгоритма Левелье находились коэффициенты характеристического многочлена. Для нахождения корней характеристического уравнения использовался метод парабол, который позволяет вычислять комплексные корни алгебраических уравнений. Для контроля полученные собственные значения подставлялись в соответствующую матрицу и вычислялось значение ее определителя. На рисунке 4 изображены зависимости $\max \operatorname{Re} \lambda_p$ (А), $\max |\lambda_p|$ (Б) и $\max |\operatorname{Im} \lambda_p|$

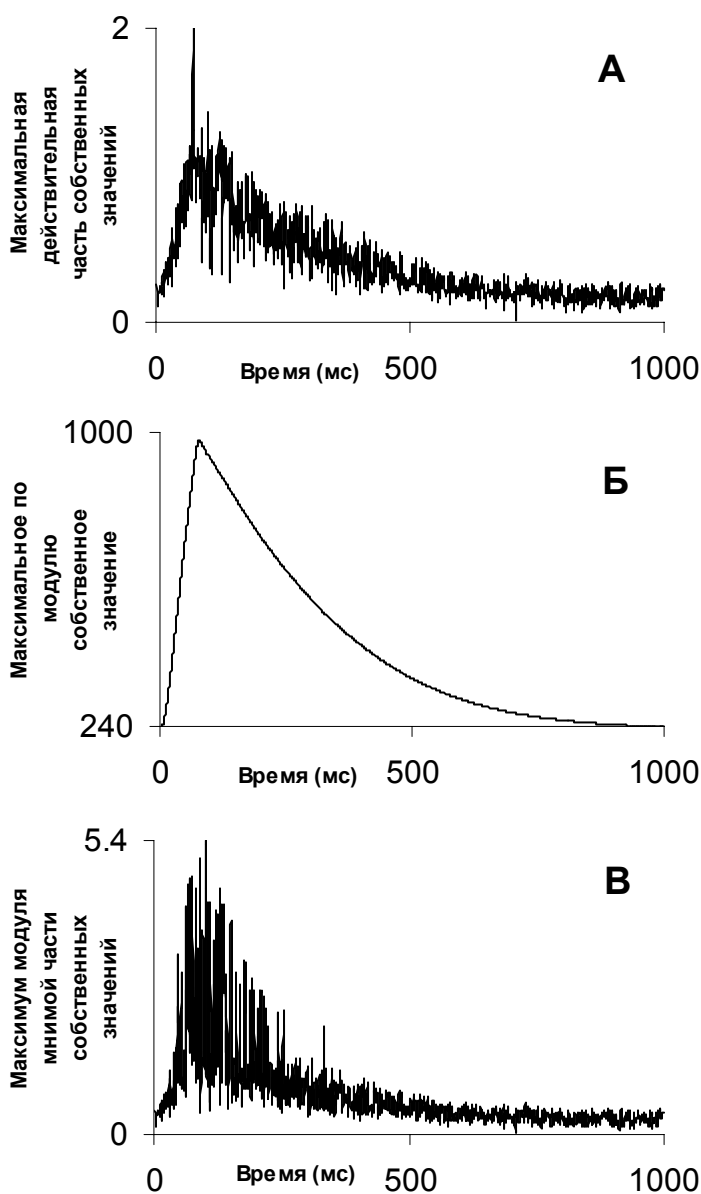


Рис. 4. Характеристика жесткости системы модели мышечного сокращения.

(C) от времени. Видно, что величина максимума модулей собственных значений отличается на порядок от величины максимума действительной части собственных значений и величины максимума модуля мнимой части собственных значений. Очевидно, что можно подобрать такой отрезок \bar{X} , что все условия вышеприведенного определения жестких систем будут выполняться.

Далее был проведен анализ собственных векторов, соответствующих собственным значениям, в которых действительная часть является сравнительно большим отрицательным числом. Численный эксперимент показал, что мнимая часть как собственных значений, так и элементов собственных векторов либо отсутствует, либо мала по сравнению с действительной частью. Кроме того, все элементы собственных векторов, за исключением тех, что стоят в строках соответствующих фазовым переменным Ca_{LR} , Ca_{TC} , C , достаточно малы.

Приведенный анализ показывает, что система относится к классу жестких. Известно, что системы, относящиеся к классу жестких, можно решать либо явными методами с очень малым шагом интегрирования, либо при помощи неявных методов интегрирования. В некоторых экспериментах, в частности экспериментах на гибридном дуплете, было необходимо, чтобы шаг расчета модели был постоянным, поэтому для численного решения системы мы воспользовались неявным методом Эйлера. При этом неявным методом Эйлера рассчитывались приращения только для некоторых фазовых переменных блока рециркуляции кальция (Ca_{LR} , Ca_{TC} , C), для остальных переменных использовался явный метод Эйлера.

Приведенные выше исследования помогли упростить реализацию модели и позволили достичь необходимой скорости ее расчета. Сравнение результатов численного интегрирования модельной системы методом Рунге-Кутты четвертого порядка с адаптивным шагом и комбинированным явно-неявным методом с различными постоянными шагами, показало, что результаты качественно не различаются при шаге интегрирования $h \leq 1 \text{ мс}$.

4. Виртуальный дуплет – математическая модель мышечного дуплета

Виртуальный дуплет (рис. 5) является математической моделью мышечного дуплета – пары живых мышц, соединенных параллельно или последовательно. В качестве элементов виртуального дуплета мы использовали модель мышечного сокращения, описанную в главе 3.

При параллельном соединении мышц должны выполняться уравнения связи:

1. Укорочения мышц равны, и равны укорочению дуплета

$$\Delta L_1 = \Delta L_2 = \Delta L_{\text{дупл}};$$

2. Сумма сил мышц равна силе дуплета $F_1 + F_2 = F_{\text{дупл}}$.

При последовательном соединении мышц справедливо:

1. Сумма укорочений мышц равна укорочению дуплета

$$\Delta L_1 + \Delta L_2 = \Delta L_{\text{дупл}};$$

2. Силы мышц равны, и равны силе дуплета $F_1 = F_2 = F_{\text{дупл}}$.

Мы рассматривали три режима сокращения дуплета: изометрический (постоянная длина дуплета), изотонический (постоянная сила дуплета) и их комбинацию – постнагрузочный режим. Постнагрузочный режим имитирует поднятие мышцей какого-либо груза. В нем происходит чередование: изометриче-

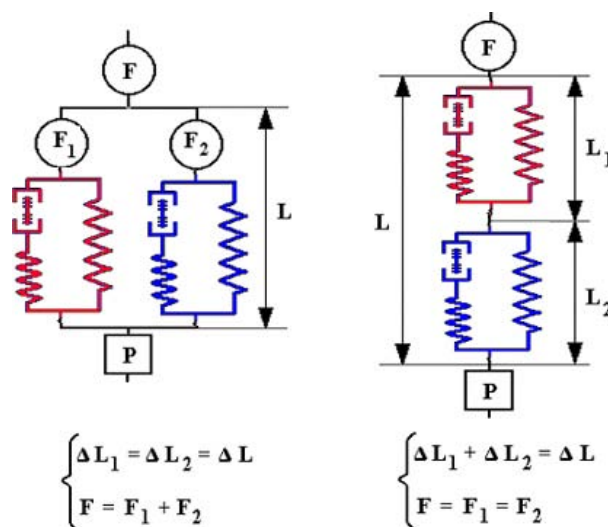


Рис. 5. Схема параллельного и последовательного виртуальных дуплетов.

ская фаза - изотоническая фаза - изометрическая фаза.

Изолированная мышца. Пусть известна траектория изменения длины $l_2(t)$ виртуальной мышцы дуплета. Обозначив $y = l_2$, получим выражение для нахождения силы мышцы P :

$$P = P(y, X), \quad (4-1)$$

где X – решение системы:

$$\frac{dX}{dt} = f(X, y, \Lambda), \quad (4-2)$$

Λ - вектор параметров модели. В нашей модели, с учетом (3-1), (3-2)

$$P(y, X) = P_{SE} + P_{PE} = \beta_1(e^{\alpha_1(y-l_1)} - 1) + \beta_2(e^{\alpha_2 y} - 1).$$

В мышце, сокращающейся в изоляции, уравнение относительно y можно записать в виде алгебраического уравнения:

$$\begin{cases} y = const, & \text{при изометрическом сокращении} \\ P(y, X) = const, & \text{при изотоническом сокращении} \end{cases}, \quad (4-3)$$

Либо, продифференцировав левую и правую часть (4-3) по времени, получить систему дифференциальную уравнений (см. пункт 3.4). Таким образом, поведение изолированной мышцы определяется уравнением (4-3) и стандартной системой ОДУ.

Последовательный виртуальный дуплет. В виртуальном дуплете количество фазовых переменных системы удваивается, и состояние системы описывается парой (X^i, y^i) , $i=1,2$, где

$$\frac{dX^i}{dt} = f(X^i, y^i, A^i), \quad (4-4)$$

а условия механического соединения элементов в дуплете накладывают дополнительные связи.

В последовательном дуплете в изотоническую фазу сокращения его элементы сокращаются независимо друг от друга, а взаимодействие имеет место только в изометрическую фазу. В изотоническом режиме для каждой из мышц выполняются уравнения

$$P(y^i, X^i) = \text{const}, \quad (4-5)$$

дополняющие систему (4-4).

В изометрическом режиме с учетом уравнений связи дуплета имеем

$$P^1(y^1, X^1) = P^2(y^2, X^2), \quad (4-6)$$

$$y^1 + y^2 = \bar{y} = \text{const}. \quad (4-7)$$

Эти два алгебраических уравнения, выполняющихся при любом t , дополняют систему (4-4), так что получается полная система уравнений. Обозначив за $y = y^1$, из уравнений (4-6), (4-7) получим

$$G(y, X^1, X^2) = 0, \quad (4-8)$$

где

$$G(y, X^1, X^2) = P^1(y, X^1) - P^2(\bar{y} - y, X^2). \quad (4-9)$$

Таким образом, в изометрическом режиме состояние дуплета определяется системой уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dX^1}{dt} = f(X^1, y, A^1) \\ \frac{dX^2}{dt} = f(X^2, \bar{y} - y, A^2), \\ G(y, X^1, X^2) = 0 \end{cases} \quad (4-10)$$

Как и в случае изолированной мышцы, алгебраическое уравнение (4-8) в системе (4-10) можно заменить дифференциальным уравнением:

$$\frac{dG(y, X^1, X^2)}{dy} \cdot \frac{dy}{dt} + \frac{dG(y, X^1, X^2)}{dX^1} \cdot \frac{dX^1}{dt} + \frac{dG(y, X^1, X^2)}{dX^2} \cdot \frac{dX^2}{dt} = 0. \quad (4-11)$$

Пусть $a_1 = \alpha_1^1 \beta_1^1 e^{\alpha_1^1 (y - l_1^1)}$, $a_2 = \alpha_1^2 \beta_1^2 e^{\alpha_1^2 (\bar{y} - y - l_1^2)}$, $b_1 = \alpha_2^1 \beta_2^1 e^{\alpha_2^1 y}$, $b_2 = \alpha_2^2 \beta_2^2 e^{\alpha_2^2 (\bar{y} - y)}$, тогда, подставив в (4-11) вместо G соответствующее выражение (4-9) и выразив $\frac{dy}{dt}$, получим уравнение, которое заменит уравнение (4-8) в системе (4-10):

$$\frac{dy}{dt} = \frac{a_1 \frac{dl_1^1}{dt} + a_2 \frac{dl_1^2}{dt}}{a_1 + a_2 + b_1 + b_2}. \quad (4-12)$$

Параллельный виртуальный дуплет. При изометрических сокращениях параллельного дуплета его элементы сокращаются независимо

друг от друга. В этом случае дуплет описывается системой (4-4) при $y^i = const$. Взаимодействие между элементами параллельного дуплета происходит только в изотоническую фазу сокращения. В этом случае выполняются соотношения

$$P^1(y^1, X^1) + P^2(y^2, X^2) = \bar{P} = const, \quad (4-13)$$

$$y^1 = y^2. \quad (4-14)$$

Обозначим $y = y^1 = y^2$, тогда функция G в (4-8) имеет вид

$$G(y, X^1, X^2) = \bar{P} - P^1(y, X^1) - P^2(y, X^2), \quad (4-15)$$

и система уравнений для параллельного дуплета имеет вид:

$$\begin{cases} \frac{dX^1}{dt} = f(X^1, y, A^1) \\ \frac{dX^2}{dt} = f(X^2, y, A^2), \\ G(y, X^1, X^2) = 0 \end{cases} \quad (4-16)$$

Пусть $c_1 = \alpha_1^1 \beta_1^1 e^{\alpha_1^1(y-l_1^1)}$, $c_2 = \alpha_1^2 \beta_1^2 e^{\alpha_1^2(y-l_1^2)}$, $d_1 = \alpha_2^1 \beta_2^1 e^{\alpha_2^1 y}$, $d_2 = \alpha_2^2 \beta_2^2 e^{\alpha_2^2 y}$. Аналогично случаю последовательного дуплета получим дифференциальное уравнение для y , заменяющее алгебраическое уравнение в системе (4-16):

$$\frac{dy}{dt} = \frac{c_1 \frac{dl_1^1}{dt} + c_2 \frac{dl_1^2}{dt}}{c_1 + c_2 + d_1 + d_2}. \quad (4-17)$$

5. Гибридный дуплет

Для изучения механически неоднородного миокарда, нами был разработан новый в физиологии прием: мы объединяли живую мышцу с ее виртуальным аналогом, т.е. математической моделью. Такой дуплет был назван нами гибридным [2]. В гибридном дуплете живая мышца взаимодействует со своим виртуальным партнером в реальном времени.

Особенность разработанного нами метода гибридного дуплета заключается в том, что в реальном масштабе времени происходит взаимодействие между мышцей и ее математическим аналогом (виртуальной мышцей) путем обмена сигналами о текущем состоянии длины и силы элементов в ходе одиночного цикла сокращение-расслабление дуплета. Виртуальная мышца представлена хорошо верифицированной математической моделью, которая описана в главе 3. Метод гибридного дуплета позволяет наблюдать взаимную механическую реакцию биологического объекта на механическое поведение различных виртуальных партнеров и наоборот – одного виртуального партнера и различных мышц. Кроме того, при взаимодействии с биологическим партнером наряду с механической активностью виртуальной мышцы одновременно регистрируются «внутриклеточные» процессы в виртуальной мышце, определяющие ее механические ответы.

Для реализации метода гибридного дуплета, требующего сопряжения аналоговой аппаратной части установки для исследования механической активности мышцы с компьютерным цифровым расчетом математической модели мышцы, нами разработан аппаратно-программный комплекс с дискретным временем управления.

Вне зависимости от типа соединения элементов дуплета в каждом такте программы управления расчет модели, подача и регистрация сигналов происходят дискретно по сигналу прерывания. В начале каждого текущего такта управления значения сигналов силы (F_{mus}) и длины (L_{mus}) папиллярной мыш-

цы считываются и вместе с текущими значениями силы (F_{mod}) и длины (L_{mod}) виртуальной мышцы поступают в программу управления. По значениям этих сигналов через каждые 100 мкс рассчитывается последующий сигнал управления моторами по разработанному нами алгоритму. Дискретизация управления вызвана необходимостью численного расчета состояния виртуальной мышцы, в свою очередь зависящей от состояния реальной мышцы, что приводит к необходимости коррекции управляющих сигналов с учетом изменения длины и силы в живой мышце за время такта расчета модели.

5.1. Описание микромеханографической установки

Экспериментальная микромеханографическая установка (рис. 6) для экспериментов на гибридном дуплете включает в себя следующие устройства:

- термостатируемая ванна для размещения изолированного препарата миокарда;
- линейный сервомотор груза для задания изометрического или изотонического режимов нагружения препарата миокарда;
- линейный сервомотор длины для задания изометрического режима нагружения и исследования реологических характеристик препарата миокарда;
- датчик силы;
- электростимулятор и угольные неполяризующиеся электроды;
- блок управления термостатом;
- перфузионную систему;

- систему визуального контроля;

Ванна для размещения изолированного препарата миокарда представляет собой сложной формы массивный куб из алюминия. Внутри куба размещены каналы для подведения физиологического раствора и электродов электростимулятора. По обе стороны металлической ос-

новы куба размещены элементы термостата: нагревающий транзистор и диод, в качестве датчика температуры. Полезный объем ванны составляет 3 мл.

Линейный сервомотор груза сконструирован на основе промышленного электродинамического громкоговорителя и включает в себя датчик перемещения и катушку, прикрепленную к рычагу, ось которого зажата в часовые камни. Характеристики сервомотора груза приведены в табл. 5-1.

Таблица 5-1. Технические характеристики сервомотора груза.

Характеристики задатчика груза:	
Приведенная к концу масса рычага	2 мг
Максимальная сила	5 г
Податливость рычага	50мкм/г
Верхняя частота	500 Гц
Характеристики датчика длины:	
Шум в полосе частот 0 ... 1000 Гц	2 мкм

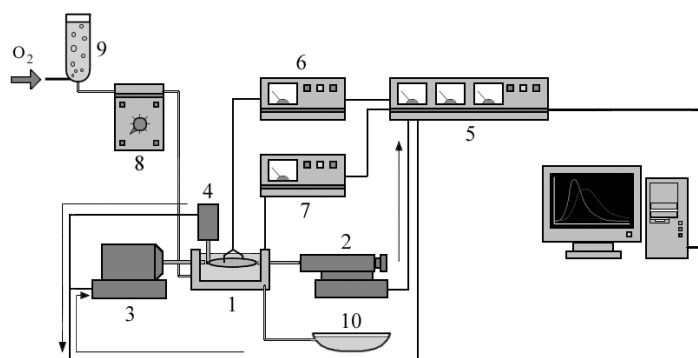


Рис. 6. Экспериментальная установка для гибридного дуплета. 1-ванна, 2 - датчик силы, 3 – сервомотор длины, 4 – сервомотор силы с интегрированным датчиком длины, 5 – блок сопряжения с компьютером и калибровочное устройство, 6 – электростимулятор, 7- термостат, 8 - перистальтический насос, 9 – перфузионная камера, 10 – слив.

Температурный дрейф	2 мкм/С ⁰
Диапазон изменения длины	± 2 мм
Линейность в рабочем диапазоне	5%

В противоположный от препарата конец рычага мотора груза упирается шток сервомотора длины. Такая совместная конструкция позволяет задавать нагрузку на препарат без использования системы обратной связи и управлять длиной препарата, когда рычаг мотора груза прижат к рычагу мотора длины заданием большого груза. Характеристики линейного сервомотора длины приведены в табл. 5-2.

Таблица 5-2. Технические характеристики линейного сервомотора и системы подвески.

Характеристики линейного сервомотора длины:	
Полоса частот	0...500 Гц
Шум в полосе частот 0...1000 Гц	Менее 1 мкм
Время отработки ступенчатого воздействия при перемещении на 1 мм	не более 2 мс
Температурный дрейф	менее 1 мкм/С ⁰
Диапазон изменения длины	± 1000 мкм
Линейность в рабочем диапазоне	не хуже 5%
Податливость системы подвески:	
- с обратной связью	0.1 мкм/г
- без обратной связи	10 мкм/г

Датчик силы изготовлен на основе промышленного полупроводникового чувствительного элемента тензодатчика с напыленной на лейкоапфировую подложку кремниевой мостовой схемой (С-03). Ток питания измери-

тельного моста стабилизируется специально разработанной схемой усилителя постоянного тока. Это устройство позволяет проводить прецизионные измерения малых значений силы. Характеристики датчика силы приведены в таблице 5-3.

Таблица 5-3. Технические характеристики датчика силы.

Характеристики датчика силы:	
Диапазон измеряемых сил	± 2000 мг
Шум в полосе частот 0...1000 Гц	менее 2 мг
Резонансная частота	1 кГц
Температурный дрейф	менее 3 мг/С ⁰
Податливость штока	2 мкм/г

Электростимулятор обеспечивает возможность плавной регуляции амплитуды, длительности и периода задания раздражающего стимула. Раздражающий стимул подается на неполяризующиеся угольные электроды, размещенные в продольном к препарату направлении по краям ванны для одновременного возбуждения всех клеток препарата миокарда. Раздражающий стимул имеет прямоугольную форму. Максимальная амплитуда раздражающего стимула составляет 40 В; в каждом эксперименте задавали амплитуду раздражающего стимула с превышением порога стимула на 20-30%. Максимальная длительность раздражающего стимула составляет 10 мсек. Также предусмотрена возможность дискретного изменения частоты стимуляции изолированного препарата миокарда в интервале от 0.3 до 10 сек с шагом 10 мсек.

Термостат обеспечивает постоянство температуры физиологического раствора в ванне в течение эксперимента в диапазоне от 25 до 40° С с точностью 0.2° С.

Перфузионная система обеспечивает циркуляцию физиологического раствора через ванну, в которой размещен изолированный препарат миокарда. Используются 2 отдельных перистальтических насоса для нагнетания в ванну и выведения из ванны физиологического раствора. Скорость протока раствора выбирали таковой, чтобы обеспечить, во-первых, равномерный прогрев раствора на входе в ванну, во-вторых, максимально ламинарное движение раствора вдоль препарата; скорость протока составляла 5 - 8 мл/мин. Система циркуляции раствора обеспечивала проток свежего физиологического раствора для поддержания обмена веществ, протекающего в препарате миокарда, при постоянном уровне pH и уровне растворенного кислорода. Для этого перед входом в ванночку раствор насыщали кислородом.

В системе визуального контроля использовали бинокулярный микроскоп МБС-10, размещенный на регулируемой подвижной штанге. Один из окуляров микроскопа снабжен масштабной сеткой, что позволяет измерять длину препарата с точностью ± 25 мкм.

5.2. Блок сопряжения с компьютером

Управление в реальном времени моторами груза и длины, а также регистрация сигналов датчиков силы и длины осуществляли при помощи блока сопряжения с персональным компьютером. Блок сопряжения включает в себя 16-разрядный аналого-цифровой преобразователь (АЦП) и 12-разрядный цифро-аналоговый преобразователь (ЦАП) ACL-8316 (ADLink Technology Inc.). Характеристики АЦП/ЦАП приведены в таблице 5-4.

Таблица 5-4. Характеристики АЦП/ЦАП.

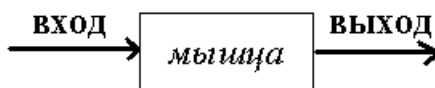
Характеристики АЦП/ЦАП:	
Аналоговый вход:	
Разрядность	16 бит

Входной диапазон	$\pm 10\text{ В}, \pm 5\text{ В}, \pm 2.5\text{ В}, \pm 1.25\text{ В}$
Время переключения между каналами	4.5 мкс
Время преобразования	8мкс
Аналоговый выход:	
Разрядность	12 бит
Выходной диапазон	$\pm 10\text{В}, \pm 5\text{В}, \pm 2.5\text{В}, \pm 1.25\text{В}$
Время успокоения сигнала	4.5 мкс
Линейность	$\pm \frac{1}{4}\text{ bit LSB}$

6. Алгоритмы и программа организации взаимодействия элементов гибридного дуплета в физиологическом эксперименте

6.1. Алгоритмы организации взаимодействия элементов гибридного дуплета

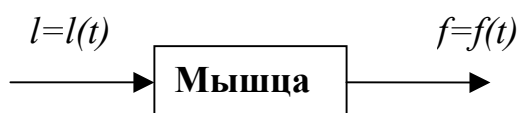
В рамках физиологического эксперимента изолированная мышца представляет собой объект, на вход которого подается некоторое воздействие и регистрируется выходной сигнал.



Рассмотрим два типа управления мышцей:

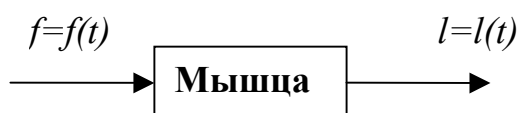
1. Управление длиной:

Здесь в качестве входного сигнала задается некоторая функция $l=l(t)$, задающая длину мышцы в момент времени t , а на выходе регистрируется сила $f=f(t)$, развиваемая мышцей при заданной длине.



2. Управление нагрузкой:

Здесь в качестве входного сигнала задается некоторая функция $f=f(t)$, определяющая нагрузку мышцы в момент времени t , а на выходе регистрируется длина мышцы $l=l(t)$.



В физиологическом эксперименте мышца может сокращаться в одном из двух заданных режимов.

Изометрический, когда изменение напряжения на мышце происходит при постоянной длине.

Изотонический, когда сокращение мышцы происходит при постоянной нагрузке.

Будем называть идеальным последовательным дуплетом дуплет, в котором в каждый момент времени выполняются уравнения связи: силы элементов совпадают, а длина дуплета равна сумме длин его элементов:

$$\begin{aligned} L_{\text{дуп}} &= L_1 + L_2 \\ F_{\text{дуп}} &= F_1 \equiv F_2 \end{aligned} \quad (6-1)$$

Как и изолированная мышца, последовательный дуплет может функционировать в двух режимах: изометрическом и изотоническом. В изотоническом режиме сокращения дуплета обе мышцы сокращаются при одинаковой постоянной нагрузке. При этом каждая из них укорачивается независимо от другой, а укорочение дуплета равно суммарному укорочению пары. В этом случае, для организации взаимодействия между элементами дуплета не требуется специально согласовывать работу мышц, а требуется лишь задать нагрузку и регистрировать индивидуальные укорочения (что стандартно делается и для одиночной изолированной мышцы и для модели), а также суммировать их.

В изометрическом режиме сокращения дуплета фиксируется постоянная длина пары, поэтому сумма длин мышц в процессе взаимодействия должна быть постоянна, а силы, развиваемые мышцами равны.

$$\begin{aligned} L_{\text{дуп}} &= L_1 + L_2 \equiv \text{const} \\ F_{\text{дуп}} &= F_1 \equiv F_2 \end{aligned} \quad (6-2)$$

Поскольку в гибридном дуплете биологический и виртуальный элементы физически не могут взаимодействовать, автоматически обеспечивая оба перечисленных условия, требуется специальный алгоритм организации динамического взаимодействия между обоими элементами, обеспечивающий виртуальное взаимодействие, имитирующее реальное. Поэтому в дальнейшем будем рассматривать задачу организации динамического взаимодействия между мышцами гибридного последовательного дуплета в изометрическом режиме его работы.

Прежде всего, задача организации взаимодействия в гибридном последовательном дуплете предполагает разработку алгоритма, в той или иной мере обеспечивающего выполнение условий связи (6-2) для идеального последовательного дуплета.

Естественно, алгоритм должен учитывать возможные помехи, возникающие при передаче входного сигнала на биологический объект и при регистрации выходного сигнала с живой мышцы.

Вообще говоря, существуют различные варианты организации взаимодействия между мышцами гибридного дуплета, например, следующие:

1. Живая мышца дуплета управляется длиной, а виртуальная нагрузкой.
2. Живая мышца дуплета управляется нагрузкой, а виртуальная длиной.

Ниже будет показано, что в зависимости от сократительных характеристик пары один из указанных способов может быть более или менее предпочтительным.

В настоящее время в физиологическом эксперименте живая мышца управляется длиной, поэтому мы рассмотрим первый вариант управления гибридным дуплетом, который реализован в математическом обеспечении функционирующей экспериментальной установки.

Нами реализован следующий алгоритм организации взаимодействия элементов в последовательном гибридном дуплете (рис. 7). Обозначим t_k – дискретное время управления дуплетом с шагом $h=t_{k+1}-t_k$. На каждом промежутке между t_k и t_{k+1} происходят следующие события.

В момент t_k в программу организации взаимодействия элементов гибридного дуплета поступают выходные сигналы дуплета: сигнал силы реальной мышцы $F_{мыш}(t_k+0)$ в блок коррекции силы и сигнал длины реальной мышцы $L_{мыш}(t_k+0)$ в блок коррекции длины.

■ с учетом сигнала силы мышцы корректируется нагрузка на виртуальную мышцу на промежутке $[t_k, t_{k+1}]$ $F_{мод}^*(t_k+s)$, $0 \leq s \leq h$, которая

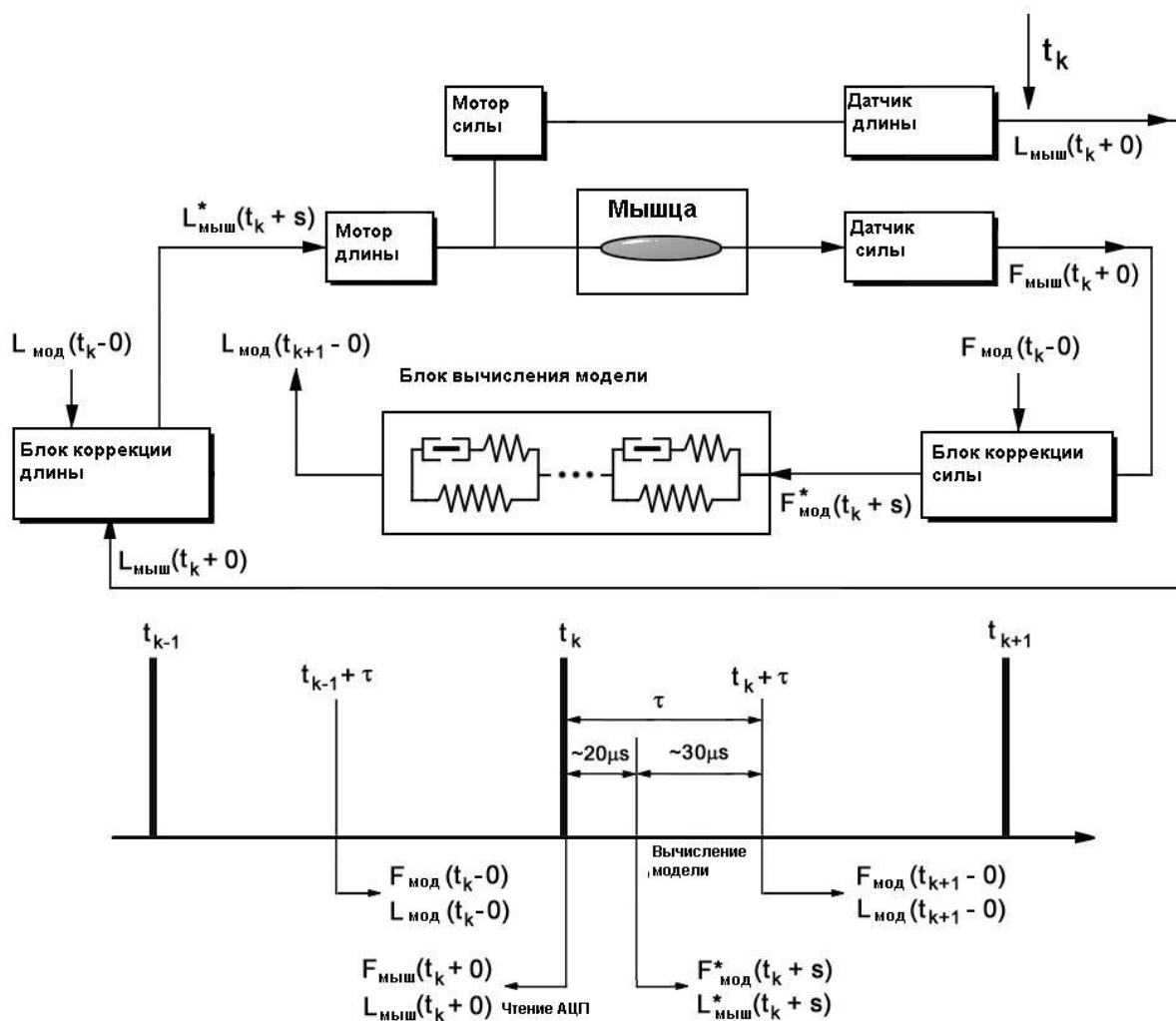


Рис. 7. Схема организации взаимодействия между элементами гибридного дуплета. Здесь τ – время необходимое для считывания сигналов длины и силы мышцы и расчета сигналов длины и силы модели, s – текущее время в течение такта, $0 \leq s \leq h$.

поступает на вход блока расчета модели.

- по рассчитанному на предыдущем такте значению длины модели $L_{mod}(t_k-0)$ с учетом $L_{мыш}(t_k+0)$ формируется входной сигнал изменения длины живой мышцы $L_{мыш}^*(t_k+s)$, $0 \leq s \leq h$ который передается через мотор длины реальному объекту.

К моменту t_{k+1} формируется выход системы - регистрируется при фиксированной длине мышцы новое значение силы $F_{мыш}(t_{k+1}+0)$ и длины $L_{мыш}(t_{k+1}+0)$ реальной мышцы и в блоке модели рассчитывается при фиксированном значении силы новое значение длины виртуальной мышцы $L_{mod}(t_{k+1}-0)$.

Так далее повторяется на каждом шаге управления.

Далее мы опишем и приведем обоснование алгоритмам, заложенным в блоках коррекции силы и длины, которые формируют сигналы $L_{мыш}^*$ для мышцы и F_{mod}^* для модели, обеспечивающие малость (в некотором смысле) невязки в уравнениях связи (6-1) для идеального дуплета.

6.1.1. Организация взаимодействия между элементами в первой упрощенной модели гибридного дуплета

Рассмотрим упрощенную задачу. Будем пренебрегать тем, что механический ответ мышцы зависит не только от текущей нагрузки или длины мышцы, но и от предыстории сокращения. Модель гибридного дуплета с такими мышцами назовем примитивной моделью дуплета. Пусть $\bar{y}(t)$ – функция изменения силы каждого элемента идеального последовательного дуплета при зафиксированной длине дуплета ($L_{dyn}=const$). Будем считать, что укорочение виртуальной мышцы в момент времени t зависит только от текущей приложенной к ней нагрузки y ($y = F_{mod}$) и времени t . Пусть $L_{mod} = l(y, t)$ – длина виртуальной мышцы в момент времени t

при нагрузке y . Аналогично, будем считать, что сила, развиваемая живой мышцей в момент времени t , также зависит только от t и текущей длины мышцы x ($x=L_{мыш}$). Обозначим $F_{мыш} = f(x, t)$ силу мышцы в момент времени t при заданной длине мышцы x .

Очевидно, что благодаря выполнению условий сопряжения элементов идеального дуплета (6-2) возникает система уравнений

$$\begin{aligned} F_{мод} &= F_{мыш} = f(L_{мод}, t) \\ L_{мыш} &= L_{dyn} - L_{мод} = L_{dyn} - l(F_{мод}, t), \end{aligned} \quad (6-3)$$

которая подстановкой сводится к одному из уравнений

$$F_{мод} = f(L_{dyn} - l(F_{мод}, t), t),$$

или

$$L_{мыш} = L_{dyn} - l(f(L_{dyn} - L_{мыш}, t), t).$$

Очевидно, что для идеального дуплета справедливы тождества:

$$\bar{y}(t) \equiv \Phi(\bar{y}(t), t), \quad (6-4)$$

где $\Phi(y, t) = f(L_{dyn} - l(y, t), t)$, и

$$\bar{x}(t) \equiv \Psi(\bar{x}(t), t), \quad (6-5)$$

где \bar{x} - длина одной из мышц идеального дуплета (например, длина живой мышцы), $\Psi(x, t) = L_{dyn} - l(f(L_{dyn} - x, t), t)$.

Построим рекуррентный алгоритм отыскания приближения для неявной функции $y = \bar{y}(t)$, заданной уравнением

$$y = \Phi(y, t). \quad (6-6)$$

Рассмотрим следующую рекуррентную процедуру:

$$y_{k+1} = \Phi(y_k, t_{k+1}), \quad (6-7)$$

где y_0 – начальное приближение для $\bar{y}(0)$, $t_k = h * k$, h – длина интервала между тактами управления.

Утверждение 1. Пусть $\bar{y}(t)$ – единственная неявная функция, задаваемая уравнением (6-6) на отрезке $[0, T]$, и $\Phi(y, t)$ – сжимающая относительно y функция на R^2 с константой Липшица $K < 1$. Кроме того, предположим существование и ограниченность производной $|\bar{y}'(t)| \leq M$. Тогда при $y_0 \rightarrow \bar{y}(0)$ метод (6-7) сходится, т.е. при $h \rightarrow 0$ для $\forall k$ справедливо $|y_k - \bar{y}(t_k)| \rightarrow 0$.

Оценим погрешность метода (6-7). Обозначим $z_k = \bar{y}(t_k)$. Тогда справедливо:

$$\begin{aligned} |y_{k+1} - z_{k+1}| &= |\Phi(y_k, t_{k+1}) - \Phi(z_{k+1}, t_{k+1})| \leq K|y_k - z_{k+1}| \leq K|y_k - z_k| + K|z_{k+1} - z_k| = \\ &= K|y_k - z_k| + K|y'(\tau)|h \leq K|y_k - z_k| + KMh \end{aligned}$$

Расписав аналогично $|y_k - z_k|$ и далее, получим оценку:

$$|y_{k+1} - z_{k+1}| \leq K^{k+1} |y_0 - z_0| + \frac{M}{1-K} \cdot h \quad (6-8)$$

Таким образом, $y_k \rightarrow z_k$ при $y_0 \rightarrow z_0$ и при $h \rightarrow 0$. Кроме того, при $k \rightarrow \infty$ составляющая погрешности, связанная с неточностью начальных данных (первое слагаемое в оценке (6-8)), будет стремиться к нулю при любом начальном приближении y_0 . Другими словами, приближенное решение (6-7) будет асимптотически сходиться к решению задачи (6-6) с точностью $O(h)$.

Заметим, что требование ограниченности производной искомого решения выполняется при выполнении условий о непрерывной дифференцируемости функции $\Phi(y, t)$ и $|\Phi'_y(y, t)| \neq 1$, обеспечивающих существование, единственность и непрерывную дифференцируемость неявной функции.

Понятно, что метод (6-7) только в некоторых случаях позволяет получить близкие к решению приближения.

Проиллюстрируем предлагаемый алгоритм на примере дуплета с упрощенным описанием силогенерации в его элементах.

Пусть сила, развиваемая каждым из элементов дуплета в момент времени t при длине L , описывается заданной функцией $F=f(L,t)$. Для примера мы выбрали простую зависимость

$$f(L,t) = f_0 - \frac{t \cdot (t - 2 \cdot t_{peak})}{t_{peak}^2} \cdot L^k,$$

где t_{peak} , f_0 , k - параметры. На рис. 6-2 приведены графики зависимости F от t , качественно напоминающие временной ход

изометрических сокращений сердечной мышцы. Параметр t_{peak} определяет время достижения максимума силы (ВДМ), которое является важной сократительной характеристикой мышцы. В дальнейшем мы будем рассматривать дуплет с элементами, имеющими различные ВДМ. При этом

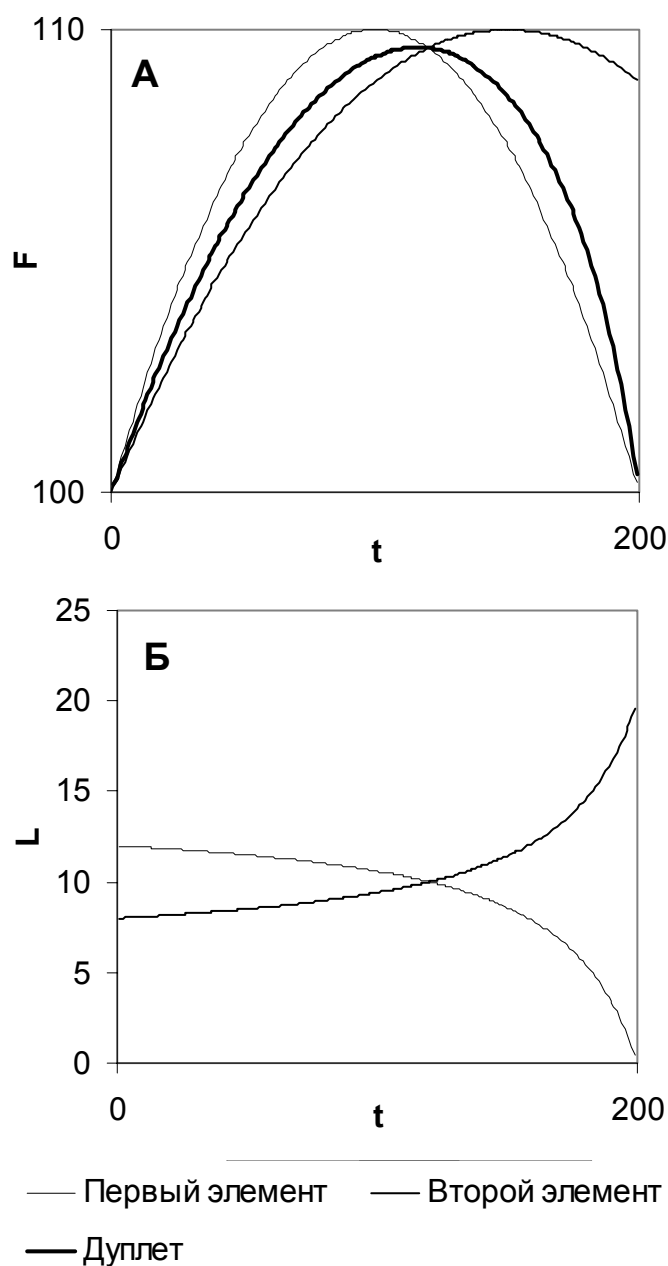


Рис. 8. Временной ход сил элементов дуплета в изоляции и дуплета (А) и укорочения элементов в дуплете (Б).

силы, развиваемые элементами описываются функциями $F_j = f(L, t; t_{peak(j)})$, $t_{peak(1)} \neq t_{peak(2)}$. Заметим, что амплитуды сил при одинаковых значениях L в обоих элементах равны. Заметим также, что на промежутке $0 < \alpha \leq t \leq \beta < \min\{2 \cdot t_{peak(1)}, 2 \cdot t_{peak(2)}\}$ обе функции могут быть обращены и найдены $L_j = l(F, t; t_{peak(j)})$.

Рассмотрим дуплет на указанном промежутке времени. Используя уравнения связи (6-2), можно найти точные значения силы $\bar{y}(t)$ и длин элементов дуплета $L_j = l(\bar{y}(t), t; t_{peak(j)})$ (рис. 8) при некоторой фиксированной длине дуплета L_{dyn} .

Применим алгоритм (6-7) в случае, когда $t_{peak(1)} < t_{peak(2)}$ и наоборот, на промежутке $0 < t < t_{peak(1)}$. В первом случае имеем хорошее приближение к точному решению, а во втором случае – колебания вокруг точного решения задачи с большой амплитудой, которые не пропадают при уменьшении шага h . Выпишем значение производной

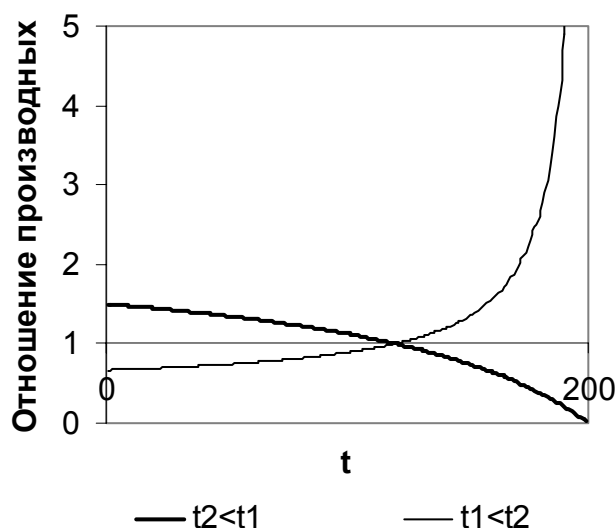


Рис. 9. Отношение производных функций сил по длине в зависимости от времени при различных порядках соединения.

$$\Phi'_y(\bar{y}(t), t) = \left[f(L_d - l(\bar{y}(t), t; t_{peak(1)}), t; t_{peak(2)}) \right]'_y = -(F_2)'_L \cdot (L_1)'_F = -\frac{(F_2)'_L}{(F_1)_L}$$

Можно явно показать, что при $t_{peak(1)} < t_{peak(2)}$ полученная дробь < 1 на промежутке $0 < t < t_{peak(1)}$. Качественно это понятно, т.к. множитель при L^k на этом промежутке больше у первого элемента, чем у второго. Поэтому при $t_{peak(1)} < t_{peak(2)} \mid \Phi'_y(\bar{y}(t), t) \mid \leq K < 1$, а при $t_{peak(2)} < t_{peak(1)}$ - наоборот (рис. 9), что

нетрудно понять, поменяв местами номера элементов. Именно, величина производной $\Phi'_y(\bar{y}(t), t)$ и объясняет поведение итераций в рассмотренных случаях. Конечно, и при $t_{peak(1)} < t_{peak(2)}$ абсолютная величина $\Phi'_y(\bar{y}(t), t)$ не везде меньше 1, и при приближении к $t_{peak(1)}$ она начинает увеличиваться по модулю, становится больше 1, так что погрешность может нарастать. Но ввиду того, что при приближении к $t_{peak(1)}$ предложенная грубая модель дуплета неадекватна тому, что может происходить с реальными мышцами, мы опустим обсуждение этого вопроса.

Приведенный пример имеет важное практическое значение, поскольку показывает, что любая итерационная процедура организации взаимодействия элементов в дуплете (для отыскания его «идеальной» силы и соответствующих ей длин элементов) будет «неравнодушна» к сочетанию способа организации взаимодействия между мышцами и их сократительных свойств. Так, если живая мышца управляется длиной, то более устойчивые результаты управления получатся, если мышца будет более медленной по сравнению с виртуальным партнером, и наоборот.

С другой стороны, этот пример показывает, что практически всегда необходима регуляризация метода итераций, обеспечивающая его сходимость.

6.1.2. Регуляризация задачи

Преобразуем уравнение (6-6) эквивалентным образом:

$$y(t) = (1-\beta)y(t) + \beta\Phi(y(t), t), \quad 0 < \beta < 1 \quad (6-9)$$

Тогда метод итераций запишется в следующем виде:

$$y_{k+1} = (1-\beta) y_k + \beta\Phi(y_k, t_{k+1}) \quad (6-10)$$

Для того чтобы обеспечить условие сжимаемости функции $\tilde{\Phi}(t)=(1-\beta)y + \beta\Phi(y,t)$ относительно y , найдем такое β , при котором ее производная по модулю меньше единицы. Производная функции равна $\tilde{\Phi}'_y = 1 - \beta \cdot (1 - \Phi'_y(y,t))$. Пусть в рассматриваемой окрестности Ω решения $y(t)$ задач (6-4) и (6-7) справедливо: $m \leq \Phi'_y(y,t) \leq M$. Если $(1 - \Phi'_y(y,t)) > 0$, то $|\tilde{\Phi}'_y| < 1$, когда выполняется следующее неравенство $0 < \beta < \frac{2}{1-m}$.

Приведем рассуждения, показывающие, что для реального дуплета Φ'_y должно быть отрицательным, и поэтому всегда можно подобрать подходящий регуляризирующий параметр β для задачи (6-7). Действительно, если вместо зарегистрированного сигнала с датчика силы живой мышцы на вход модели подать не равную ей, а большую силу, то длина виртуальной мышцы увеличится по сравнению с контрольной длиной (т.к. при большей нагрузке произойдет либо меньшее укорочение, либо большее растяжение), а значит, длину живой мышцы надо будет уменьшить по сравнению с контрольной (т.к. $L_{мыш} = L_{дуп} - L_{мод}$). А в ответ на уменьшение длины и сила, генерируемая живой мышцей, уменьшится. Отсюда можно сделать вывод, что производная функции $\Phi(y, t)$ по y отрицательна и можно применить вышеприведенные рассуждения.

В приведенных выше примерах $\Phi'_y < 0$ в обоих случаях (и когда $t_{peak(1)} < t_{peak(2)}$, и в противоположном случае), поэтому можно проводить регуляризацию предложенным способом. Поскольку никакие априорные оценки для Φ'_y в реальности не известны, то в эксперименте β переопределяется методом половинного деления на каждом последующем сократительном цикле до тех пор, пока не находится достаточно большое β (обычно близкое к 1/2), при котором достаточно точно выполняются оба условия сопряжения (и по длине, и по силе) элементов дуплета.

Естественно, что в реальном эксперименте и сила, регистрируемая в живом объекте, и задаваемая длина содержат неустраняемые аппаратные ошибки, также как и численные решения модельной системы содержат и вычислительные погрешности, и погрешности метода решения, причем последние не могут быть уменьшены за счет уменьшения шага интегрирования в силу ограничений на реальное время расчета. Заметим, что погрешности аппаратуры, как правило, превосходят погрешности вычислений.

Рассмотрим поведение метода (6-7) при выполнении условий утверждения 1 и при наличии помех.

$$y_{k+1} = \Phi(y_k, t_{k+1}, \xi_{k+1}) + \eta_{k+1},$$

При условии сжимаемости функции Φ по y ошибка, связанная с аддитивными помехами η_k , ограничена для любого k величиной $\varepsilon/(1-K)$ при $|\eta_k| \leq \varepsilon$. Не детализируя вид зависимости от помехи ξ_k , вошедшей в функцию Φ , заметим, что, вообще говоря, вклад этой помехи может нарастать при увеличении k . Однако за счет выбора регуляризующего параметра β можно обеспечить ограниченность этой ошибки на конечном промежутке взаимодействия элементов дуплета.

Модификация метода 6-7. Рассмотрим более внимательно описанный выше алгоритм организации взаимодействия между элементами дуплета (6-7):

$$y_{k+1} = \Phi(y_k, t_{k+1}) = f(L_{dyn} - l(y_k, t_{k+1}), t_{k+1}).$$

Естественно, это соотношение можно переписать в эквивалентном виде:

$$x_{k+1} = L_{dyn} - l(y_k, t_{k+1})$$

$$y_{k+1} = f(x_{k+1}, t_{k+1}).$$

Нетрудно заметить, что выписанная процедура является аналогом метода Зейделя для нахождения функций $\bar{y}(t)$ и $\bar{x}(t)$, неявно задаваемых системой (6-3), где $y_k = F_{mod}(t_k)$, $x_k = L_{mus}(t_k)$.

В реальном эксперименте, этот метод не может быть реализован практически, поскольку он предполагает мгновенный расчет длины виртуальной мышцы при новом значении нагрузки.

Но можно записать и метод простой итерации для системы (6-3):

$$\begin{aligned} x_{k+1} &= L_{dyn} - l(y_k, t_{k+1}) \\ y_{k+1} &= f(x_k, t_{k+1}). \end{aligned} \quad (6-11)$$

Этот метод представляет собой следующую процедуру организации взаимодействия элементов гибридного дуплета в соответствии со схемой на рисунке 7. На каждом промежутке между k -м и $(k+1)$ -м тактами управления:

- в момент t_k задается нагрузка на виртуальную мышцу, равная текущей силе, регистрируемой в живой мышце и, исходя из условия сопряжения длин элементов, задается длина мышцы: $F_{mod}^*(t_k+s) = F_{мыш}(t_k+0)$, $L_{мыш}^*(t_k+s) = L_{dyn} - L_{mod}(t_k-0)$;

- при фиксированном значении нагрузки рассчитывается новое значение длины виртуальной мышцы и при фиксированной длине мышцы регистрируется новое значение ее силы в момент t_{k+1} : $L_{mod}(t_{k+1}-0) = l(F_{mod}(t_k-0), t_{k+1})$; $F_{мыш}(t_{k+1}+0) = f(L_{mod}(t_k-0), t_{k+1})$;

и так далее на каждом шаге управления.

Можно показать, что метод (6-11) сходится при тех же условиях, что и метод (6-7). В противном случае сходимость достигается при помощи регуляризации метода (аналогично переходу к задаче (6-9)-(6-10)):

$$\begin{aligned} x_{k+1} &= (1-\beta_1) x_k + \beta_1 (L_{dyn} - l(y_k, t_{k+1})) \\ y_{k+1} &= (1-\beta_2) y_k + \beta_2 f(x_k, t_{k+1}). \end{aligned} \quad (6-12)$$

С учетом регуляризации сигналы F_{mod}^* , $L_{мыш}^*$ на схеме 6-1 принимают вид:

$$\begin{aligned}
F_{\text{мод}}^*(t_k+s) &= (1-\beta_1) F_{\text{мод}}(t_k-0) + \beta_1 F_{\text{мыш}}(t_k+0) \\
L_{\text{мыш}}^*(t_k+s) &= (1-\beta_2) L_{\text{мыш}}(t_k+0) + \beta_2 (L_{\text{dyn}} - L_{\text{мод}}(t_k-0))
\end{aligned}
\tag{6-13}$$

Численные эксперименты на рассмотренных выше примерах показали хорошее качество приближенного решения в случае, когда мышца, управляемая длиной, является более «медленной» и наоборот. И в том, и другом случаях задача успешно регуляризуется при $\beta=0.5$.

Еще раз повторимся, что все вышеприведенные рассуждения справедливы в случае, если в фиксированный момент времени сила мышцы, управляемой изменением длины зависит только от текущей длины. Аналогично длина мышцы, управляемой нагрузкой, должна зависеть только от текущей приложенной нагрузки. В действительности, значение силы мышцы, управляемой длиной, зависит не только от текущей длины, но также от траектории изменения длины, по которой укорачивалась мышца до текущего момента.

6.1.3. Вторая упрощенная модель гибридного дуплета

Как уже было рассмотрено в главе 4, силу одной из мышц F можно представить в виде функции от текущей длины $e(t)$ и фазовых переменных системы дифференциальных уравнений относительно ψ , где длина мышцы входит в правую часть системы, т.е. $F = F(e(t), \psi(t))$, где $\psi = \psi(t)$ - решение системы

$\frac{d\psi}{dt} = f_1(\psi, e(t), t)$. Аналогично, длина L другой мышцы также

связана с решением динамической системы: $L = L(p(t), \varphi(t))$,

$\frac{d\varphi}{dt} = f_2(\varphi, p(t), t)$, где $p(t)$ - приложенная нагрузка к мышце.

Учитывая уравнения связи, т.е. приравняв $e(t) = L_{\text{dyn}} - L(p(t), \varphi(t))$ и $p(t) = F(e(t), \psi(t))$, получим $p(t) = F(L_{\text{dyn}} - L(p(t), \varphi(t)), \psi(t))$.

Подставив выражение для $e(t)$ в уравнение относительно ψ , получим систему дифференциальных уравнений относительно ψ и φ с дополнительным алгебраическим уравнением относительно p . Обозначив за x вектор фазовых переменных, за y величину, которая изменяется для обеспечения взаимодействия мышц, получим следующую задачу для x, y :

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= f(x, y, t) \\ y &= G(y, x)\end{aligned}\tag{6-14}$$

С начальным условием $x(0) = \bar{x}_0$.

$$\tag{6-15}$$

Аналогично можно получить систему с алгебраическим уравнением относительно e .

Рассмотрим случай, когда x является n – мерным вектором и известно, что решение задачи (6-14)-(6-15) $x(t)$ и $y(t)$ существует и единственно на промежутке $\bar{T} = [0, T]$.

При определенных ограничениях, накладываемых на правую часть алгебраического уравнения системы, можно получить систему дифференциальных уравнений, дифференцируя левую и правую части алгебраического уравнения по t , что фактически и было сделано при разработке уравнений для виртуального дуплета. В случае гибридного дуплета приходится использовать другой метод нахождения x, y .

Определим множества \bar{A} и \bar{B} . Вектор $x \in \bar{A} \Leftrightarrow \exists t \in \bar{T} : \|x(t) - x\| \leq A$, аналогично $y \in \bar{B} \Leftrightarrow \exists t \in \bar{T} : |y(t) - y| \leq B$, где $x(t)$ и $y(t)$ решения задачи (6-12) –(6-13), A и B некоторые константы. Здесь и далее в качестве нормы выбрано значение максимального по модулю элемента вектора.

Рассмотрим следующую рекуррентную процедуру нахождения приближенного значения $x(t), y(t)$ на промежутке \bar{T} . Разобьем отрезок \bar{T} на

равные промежутки с шагом h . Пусть $x_k(t)$ на промежутке времени $[t_k, t_{k+1}]$ является решением дифференциального уравнения

$$\frac{dx_k}{dt} = f(x_k, y_k, t) \quad (6-16)$$

где y_k находятся рекуррентно:

$$y_{k+1} = G(y_k, x_k(t_k)) \quad (6-17)$$

с начальными условиями $x_k(t_k) = x_{k-1}(t_k)$ для $k > 0$, $x_0(0) = \bar{x}_0$, $y_0 = \bar{y}_0$, где $\bar{y}_0 = G(\bar{y}_0, \bar{x}_0)$.

Заметим, что именно такая рекуррентная процедура имитирует работу с реальным объектом в физиологическом эксперименте. В самом деле, живую и виртуальную мышцу можно считать объектами, поведение которых описывается системой дифференциальных уравнений. Мы можем влиять на поведение этой системы при помощи некоторого входного воздействия, например, длины живой мышцы (ее роль играет y_k), которая задается постоянной на каждом такте управления.

Утверждение 2.

Пусть

1. функция f непрерывно дифференцируема по x, y на $\bar{A} \times \bar{B} \times \bar{T}$,
2. $G(y, x)$ непрерывно дифференцируема по x, y на $\bar{B} \times \bar{A}$,
3. На $\bar{B} \times \bar{A}$ выполняется $|G(y_1, x) - G(y_2, x)| \leq K |y_1 - y_2|$, где $K < 1$.

Тогда рекуррентная процедура (6-16)-(6-17) сходится к решению задачи (6-14)-(6-15) при $h \rightarrow 0$.

Доказательство:

Из условий утверждения следует, что на $\bar{A} \times \bar{B} \times \bar{T}$, $\bar{B} \times \bar{A}$ $n\|(f_i)'_x\| \leq K_{fx}$,

$$\|f\| \leq K_f, \|f'_y\| \leq K_{fy}, n\|G'_x\| \leq K_{Gx}, y_t \leq K_{yt}.$$

Заметим, что непрерывная дифференцируемость $y(t)$ следует из 2-го и 3-го условий утверждения.

Предположим, что для $\forall k, \forall t \in [t_k, t_{k+1}]$ $x_k(t) \in \bar{A}$ и $y_k \in \bar{B}$.

Тогда для $\forall t \in [t_k, t_{k+1}]$: $\|x_{k+1}(t) - x(t)\| \leq \|x_k(t_k) - x(t_k)\| +$

$$+ \int_{t_k}^{t_{k+1}} \|f(x_k(\tau), y_k, \tau) - f(x(\tau), y_k, \tau) + f(x(\tau), y_k, \tau) - f(x(\tau), y(\tau), \tau)\| d\tau \leq$$

$$\leq \|x_k(t_k) - x(t_k)\| + K_{fx} \|x_k(t_k) - x(t_k)\| h + 2K_{fx} K_f h^2 + K_{fy} |y(t_k) - y_k| h + K_{fy} K_{yt} h^2$$

Здесь мы воспользовались тем, что если $x(\tau) = \begin{pmatrix} x^1 \\ x^2 \\ \dots \\ x^n \end{pmatrix}$ и $x_k(\tau) = \begin{pmatrix} x_k^1 \\ x_k^2 \\ \dots \\ x_k^n \end{pmatrix}$,

то $|f_i(x_k(\tau), y_k, \tau) - f_i(x(\tau), y_k, \tau)| \leq$

$$\leq \left| f_i \left(\begin{pmatrix} x_k^1 \\ x_k^2 \\ \dots \\ x_k^n \end{pmatrix}, y_k, \tau \right) - f_i \left(\begin{pmatrix} x^1 \\ x^2 \\ \dots \\ x^n \end{pmatrix}, y_k, \tau \right) + f_i \left(\begin{pmatrix} x^1 \\ x_k^2 \\ \dots \\ x_k^n \end{pmatrix}, y_k, \tau \right) - \dots + f_i \left(\begin{pmatrix} x^1 \\ x^2 \\ \dots \\ x^n \end{pmatrix}, y_k, \tau \right) \right| \leq$$

$$\leq |(f_i)'_{x^1}(\theta_1, y_k, \tau)| |(x_k^1 - x^1)| + |(f_i)'_{x^2}(\theta_2, y_k, \tau)| |(x_k^2 - x^2)| + \dots$$

$$+ |(f_i)'_{x^n}(\theta_n, y_k, \tau)| |(x_k^n - x^n)| \leq$$

$$\leq \|(f_i)'_x(\theta_1, y_k, \tau)\| |(x_k^1 - x^1)| + \|(f_i)'_x(\theta_2, y_k, \tau)\| |(x_k^2 - x^2)| + \dots$$

$$+ \|(f_i)'_x(\theta_n, y_k, \tau)\| |(x_k^n - x^n)| \leq$$

$$\begin{aligned}
&\leq \frac{K_{fx}}{n} \cdot n \cdot \max_{1 \leq j \leq n} (|x_k^j - x^j|) \leq K_{fx} \|x_k(\tau) - x(\tau)\| \leq \\
&\leq K_{fx} \|x_k(\tau) - x_k(t_k) + x_k(t_k) - x(t_k) + x(t_k) - x(\tau)\| \leq \\
&K_{fx} (\|x_k(t_k) - x(t_k)\| + \|x_k(\tau) - x_k(t_k)\| + \|x(t_k) - x(\tau)\|) \leq \\
&K_{fx} \|x_k(t_k) - x(t_k)\| + 2K_{fx} K_f h
\end{aligned}$$

Элементы вектора $\theta_j = (x_k^1 \dots x_k^{j-1} \tilde{x}^j x^{j+1} \dots x^n)^T$ представляют собой комбинацию элементов векторов x_k, x и значений $\tilde{x}^j \in [x_k^j, x^j]$, лежащих между значениями элементов этих векторов, поэтому $\theta_j \in \bar{A}$ и вышеприведенные неравенства справедливы. Мы используем также аналогичные рассуждения о принадлежности аргументов прочих производных к рассматриваемым областям.

Оценим погрешность $|y_{k+l} - y(t_{k+l})|$:

$$\begin{aligned}
|y_{k+l} - y(t_{k+l})| &\leq |G(y_k, x_k(t_k)) - G(y(t_k), x_k(t_k)) + G(y(t_k), x_k(t_k)) - \\
&- G(y(t_k), x(t_k)) + y(t_k) - y(t_{k+l})| \leq K |y_k - y(t_k)| + K_{Gx} \|x_k(t_k) - x(t_k)\| + K_{yt} h
\end{aligned}$$

Обозначим $a_k = \|x_k(t_k) - x(t_k)\|$, $b_k = |y_k - y(t_k)|$,

$C = \max\{K_{fx} + K_{fy}, K_{yt}, K_{yt} K_{fx} + 2K_{fz} K_f, K_{Gx}\}$, получим систему неравенств

$$\begin{cases} a_{k+l} \leq a_k + Cha_k + Chb_k + Ch^2 \\ b_{k+l} \leq Kb_k + Ca_k + Ch \end{cases}$$

Подставив аналогичное неравенство в правую часть для b_{k+l} , получим:

$b_{k+l} \leq K(Kb_{k-1} + Ca_{k-1} + Ch) + Ca_k + Ch$, и далее, поступая так, в итоге получим следующую оценку $b_{k+l} \leq \frac{Ch}{1-K} + C \sum_{i=1}^k K^{k-i} a_i$. Подставим неравенство для

b_k в правую часть неравенства для a_{k+1} :

$$a_{k+1} \leq a_k + Cha_k + \frac{(Ch)^2}{1-K} + C^2 h \sum_{i=1}^{k-1} K^{k-i} a_i + Ch^2$$

Пусть $\bar{a} = \max_{0 \leq i \leq k} a_i$, тогда $a_{k+1} \leq \bar{a} + Ch\bar{a} + \frac{(Ch)^2}{1-K} + \frac{C^2 h \bar{a}}{1-K} + Ch^2$. Введя но-

вую константу $\bar{C} = C + \frac{C^2}{1-K}$, получим $a_{k+1} \leq \bar{a} + \bar{C}h\bar{a} + \bar{C}h^2$.

Подставляя вместо \bar{a} соответствующее a_i и т.д. получим

$$a_{k+1} \leq \bar{C}h^2 \sum_{i=1}^k (1 + \bar{C}h)^i \leq \bar{C}h^2 \sum_{i=1}^k e^{\bar{C}h} \leq Te^{\bar{C}h} \bar{C}h = O(h),$$

отсюда для $t \in [t_k, t_{k+1}]$ $\|x_{k+1}(t) - x(t)\| \leq O(h)$.

Используя неравенство $b_{k+1} \leq Kb_k + Dh$, где $D = CT e^{\bar{C}h} \bar{C} + C$, получаем $b_{k+1} \leq \frac{Dh}{1-K} = O(h)$.

При выводе оценки для a_{k+1} и b_{k+1} мы исходили из предположения, что $\forall k, \forall t \in [t_k, t_{k+1}]$ $x_k(t) \in \bar{A}$ и $y_k \in \bar{B}$. Покажем, что это действительно так при соответствующем выборе шага h . Возьмем такой шаг, что $Te^{\bar{C}h} \bar{C}h < \frac{A}{2}$,

$\frac{Dh}{1-K} \leq A$ и $h < \frac{A}{8K_f}$. Доказательство проведем индукцией по k .

1) Докажем, что $\|x_0(t) - \bar{x}_0\| < A$, где $t \in [0, h]$. Доказательство проведем от противного. Пусть $\|x_0(t) - \bar{x}_0\| > A$. Из непрерывности $x_0(t)$ следует, что существует множество t , при которых $\|x_0(t) - \bar{x}_0\| = A$. Обозначим за t^* наименьшее из таких t . Но

$$\|x_0(t^*) - \bar{x}_0\| \leq \int_0^{t^*} \|f(x_0(\tau), y_0, \tau)\| d\tau \leq t^* K_f \leq h K_f \leq \frac{A}{8}.$$

Получили противо-

речие. В соответствии с выбором $y_0 = \bar{y}_0 \in \bar{B}$. Отсюда для $k = 0$ предположение верно.

2) Пусть для $i \leq k \quad \forall t \in [t_i, t_{i+1}]: x_i(t) \in \bar{A}$ и $y_i \in \bar{B}$. Докажем, что

$\forall t \in [t_{k+1}, t_{k+2}]: x_{k+1}(t) \in \bar{A}$ и $y_{k+1} \in \bar{B}$. Из неравенств $Te^{\bar{C}T} \bar{C}h < \frac{A}{2}$,

$\frac{Dh}{I-K} \leq A$ следует, что $\|x_{k+1}(t_{k+1}) - x(t_{k+1})\| \leq \frac{A}{2}$ и $y_{k+1} \in \bar{B}$. Докажем, что

$\|x_{k+1}(t) - x(t)\| \leq A$ для $t \in [t_{k+1}, t_{k+2}]$. Предположим, что это не так. Из

$\|x_{k+1}(t_{k+1}) - x(t_{k+1})\| \leq \frac{A}{2}$ следует, что $x_{k+1}(t_{k+1}) \in \bar{A}$, поэтому существуют

t , при которых $\|x_{k+1}(t) - x(t)\| = A$. Обозначим за t^* наименьшее из та-

ких

t ,

тогда

$$\begin{aligned} \|x_{k+1}(t^*) - x(t^*)\| &\leq \|x_{k+1}(t_{k+2}) - x(t_{k+2})\| + \int_{t_{k+1}}^{t^*} \|f(x_{k+1}(\tau), y_{k+1}, \tau)\| d\tau + \\ &+ \int_{t_{k+1}}^{t^*} \|f(x(\tau), y(\tau), \tau)\| d\tau \leq \frac{A}{2} + 2hK_f \leq \frac{3A}{4} \end{aligned}$$

Получили противоречие. Утверждение доказано.

Замечание. Условие 3 мы используем в качестве аналога условию сходимости в утверждении 1. С учетом 2-го условия оно равносильно тому, что производная функции $G(y, x)$ по y по модулю меньше 1.

Заметим, что все выводы, сделанные для первой упрощенной модели гибридного дуплета, справедливы и для второй упрощенной модели гибридного дуплета.

6.2. Пакет программ управления экспериментальной установкой для гибридного дуплета

Пакет программ для управления экспериментальной установкой для гибридного дуплета выполняет следующие функции:

1. обмен сигналами между компьютером и аппаратной частью установки;
2. расчет математической модели мышечного сокращения;
3. организация динамического взаимодействия между элементами гибридного дуплета (препаратом миокарда и виртуальной мышцей);
4. интерфейс пользователя для управления экспериментальной установкой.

Для обеспечения динамического взаимодействия между элементами гибридного дуплета было необходимо, чтобы программа расчета модели, обмена сигналами между компьютером и аппаратной частью, организации динамического взаимодействия элементов дуплета исполнялась в реальном времени. Термин «реальное время» довольно размытое понятие и его смысл зависит от области его применения. В контексте нашей задачи реальное время означает, что в процессе сокращения препарата миокарда через строго определенные интервалы времени происходит передача сигналов с датчиков программе управления установкой, расчет математической модели мышечного сокращения, формирование выходного сигнала на сервомотор установки. Такую задачу по некоторым причинам невозможно решить, используя так называемую операционную систему общего назначения, например, MS Windows или Linux. Поэтому для подобных задач применяются либо модифицированные версии этих операционных систем, либо специализированные операционные системы реального времени, например, QNX или VxWorks.

6.2.1. Реальное время

Краткое определение системы реального времени можно сформулировать следующим образом. Система называется системой реального времени, если правильность ее функционирования зависит не только от логической корректности вычислений, но и от времени, за которое эти вычисления производятся. Т.е. для событий, происходящих в такой системе, в какие времена происходят события также важно, как и логическая корректность самих событий. Кроме того, система работает в реальном времени, если ее быстродействие адекватно скорости протекания физических процессов на объекте контроля и управления. Т.е. система управления должна собрать данные, произвести их обработку в соответствии с заданным алгоритмом и выдать управляющее воздействие за такой промежуток времени, который обеспечивает успешное решение поставленных перед системой задач.

Система организации динамического взаимодействия между элементами гибридного дуплета должна удовлетворять определению системы реального времени. Во-первых, взаимодействие элементов дуплета должно быть построено таким образом, чтобы в любой момент времени выполнялись уравнения связи между элементами дуплета с заранее определенной малой погрешностью. Во-вторых, расчет модели мышечного сокращения должен быть синхронизирован с сокращением препарата, так чтобы в любой момент времени при расчете математической модели использовались выходные сигналы с аппаратуры, соответствующие времени расчета модели, и аналогично на аппаратную часть подавался сигнал, сформированный на основе соответствующего по времени расчета модели. Очевидно, второе требование эквивалентно адекватности быстродействию работы системы скорости протекания физического процесса. Первое требование связано с понятием жесткости

системы реального времени. Говорят, что система является системой «жесткого» реального времени, если неспособность обеспечить реакцию на какие-либо события в заданное время ведет к невозможности решения поставленной задачи. Теоретически время реакции в жестких системах может составлять и секунды, и часы, и недели. Но на практике время реакции в системах жесткого реального времени должно быть минимально. В главе об алгоритмах организации взаимодействия элементов гибридного дуплета было показано, что минимизация времени ответа на изменение силы, развиваемое живым препаратом, т.е. расчета соответствующего состояния математической модели, уменьшает погрешность выполнения уравнений связи для гибридного дуплета.

Итак, задача организации взаимодействия элементов гибридного дуплета требует разработки системы реального времени. Эту задачу можно разделить на две части: аппаратную и программную. Здесь мы обсудим только программную часть: операционные системы реального времени (ОС РВ) и создание для них приложений.

6.2.2. Операционные системы реального времени

Операционная система реального времени должны удовлетворять минимальному набору требований [50]:

1. ОС РВ должна быть многозадачной;
2. в ОС РВ реализован механизм приоритетов задач;
3. существует предсказуемый механизм синхронизации выполняемых задач;
4. доступен механизм наследования приоритетов;
5. поведение ОС РВ должно быть известно и предсказуемо (латентность прерываний, латентность переключения между зада-

чами и т.д.), что означает известность максимального времени ответа при любой нагрузке системы.

Всем этим требованиям удовлетворяет ОС QNX. В этой ОС процесс может включать несколько потоков с различными приоритетами выполнения. Отдельно позиционируются потоки с приоритетами реального времени. Кроме того, непосредственно в приложении существует возможность привязки какой-либо процедуры к аппаратному или системному прерыванию.

ОС семейства Windows NT без модификаций системы нельзя использовать как ОС РВ по одной существенной причине. Для того, чтобы минимизировать время, которое тратится на процедуру обслуживания прерывания, Windows NT основана на концепции отложенных процедурных вызовов (ОПВ). Приоритет выполнения этих ОПВ выше, чем приоритеты пользовательских или системных процессов, но все ОПВ выполняются с одинаковым приоритетом. Все ОПВ формируют FIFO очередь, и ОПВ для прерывания с большим приоритетом выполняется только после того, как ОПВ, стоящие перед ним закончат выполнение. Это приводит к переменному и непредсказуемому времени ответа, что противоречит 5-му требованию.

Можно было бы смириться с этим недостатком для задачи гибридного дуплета, используя систему с минимальным набором служб и задач, которые выполняются по системным вызовам. Но есть еще одна причина, по которой ОС семейства Windows нельзя использовать конкретно для задачи гибридного дуплета. В информационной статье Microsoft под номером Q126547 говорится, что операции с плавающей точкой не поддерживаются (и такая поддержка не планируется) в драйверах, исполняющихся в режиме ядра ОС. Это ограничение не позволяет выполнять расчет математической модели мышечного сокращения в драйвере системы. Кстати, по той же причине нельзя использовать ОС семейства Linux, в которой выполнение операций с плавающей точкой в модуле ядра ОС приводит к непредсказуемым последст-

виям, благодаря отсутствию синхронизации таких операций с сохранением контекста математического сопроцессора планировщиком задач системы.

6.2.3. Расширения реального времени для Windows NT

Существует множество расширений реального времени для Windows NT. Наиболее известные: RTX, INTime, Hyperkernel. Использование Windows NT как системы реального времени можно достигнуть с помощью:

1. модификацией абстрактного аппаратного слоя ОС,
2. выполнения Windows NT как задачи поверх (главной) ОС РВ.

Есть и другие способы сделать Windows NT ОС РВ, которые мы не будем обсуждать, поскольку эти решения могут сопрягаться с риском отказа от полноценной работы ОС.

Архитектура RTX базируется на ядре интегрированному в ядро ОС. Каждый процесс RTX выполняется как драйвер ядра Windows NT.

Архитектура INTime базируется на аппаратном механизме выполнения задачи Intel процессора. В этом случае присутствуют два ядра выполняющихся на одном аппаратном обеспечении. Из-за того, что они используют одни и те же аппаратные ресурсы, был модифицирован абстрактно-аппаратный слой ОС.

В моей работе я воспользовался Hyperkernel. Hyperkernel реализована как дополнительная подсистема Windows. Она имеет свой планировщик задач, свой набор служб и свое собственное ядро. Hyperkernel и Windows NT выполняются поочередно через строго определенный промежуток времени, который может быть выбран между 25 – 250 мксек. Это предотвращает «зависание» ОС в случае неверной работы приложения Hyperkernel. Все приложения для Hyperkernel выполняются в режиме ядра.

Возникает естественный вопрос: зачем использовать в качестве ОС РВ Windows NT с расширениями реального времени? Почему не использовать специализированную ОС РВ? Перечислим преимущества использования расширений РВ для Windows NT.

1. Интерфейс программирования приложений для Win32 становится стандартом для программистов.
2. Популярный графический интерфейс.
3. Огромное количество драйверов устройств от третьих фирм.
4. Множество интегрированных сред разработчика доступно, многие из них не имеют аналогов по своим возможностям.

Особенно важны последние три пункта. К примеру, разработка графического интерфейса для приложения QNX с использованием библиотеки Photon усложнена благодаря отсутствию объектно-ориентированного подхода. Чего нельзя сказать о библиотеке MFC от Microsoft или VCL от Borland. Отсутствие драйверов устройств для ОС, в частности, для различных модифицированных ядер реального времени Linux, приводит к ограниченному выбору аппаратных устройств. И наконец, при разработке приложения крайне важно удобство среды разработчика. Так, в некоторых не Windows-ориентированных интегрированных программных средах разработчика отладка программы происходит в командной строке.

К недостаткам использования Windows NT можно отнести ориентированность только на Intel платформы и загрузке процессора службами, которые не требуются для задач реального времени. Другая проблема заключается в том, что изменения, вносимые в ОС Windows NT компанией Microsoft, могут привести к отказу работы расширения реального времени. Реальный пример возникновения такой проблемы – обнаружение уязвимости в защите ОС Windows NT, что повлекло за собой выпуск пакета обновления, несовместимого с Hyperkernel.

6.1.4. Программа управления установкой

Обычное приложение для расширения реального времени Windows NT состоит из двух частей. Одна из них – это программа, которая работает в ядре расширения, а другая - обычное приложение Windows, которая использует кроме всего прочего программный интерфейс расширения реального времени.

В задаче гибридного дуплета в первой программе происходил обмен сигналами с аппаратной частью установки, расчет математической модели мышечного сокращения и организация взаимодействия между элементами дуплета. Во второй программе был реализован интерфейс пользователя, вывод на экран и сохранение на диске полученных сигналов. Опишем подробнее каждую из программ.

Программа ядра компилируется в среде Visual C++ с точкой входа `hkMain` (процедуры из библиотеки `Hyperkernel`) и имеет структуру обычного консольного приложения. В дополнительных настройках компиляции задается побайтовое выравнивание хранения данных в структурных переменных для того, чтобы унифицировать формат данных между программой ядра и программой интерфейса пользователя. В главной процедуре программы происходит инициализация областей в разделенной области памяти, инициализация таймера реального времени, настройка работы АЦП/ЦАП. После инициализации программа входит в цикл обработки сообщений от интерфейсной программы.

Недостатком использования `Hyperkernel` является отсутствие взаимодействия между вышеописанными программами посредством механизма сообщений или процедурных вызовов. Эти программы связаны только посредством разделенной памяти, и возможностью создавать семафоры для синхронизации доступа к этой памяти. Поэтому и в программе ядра, и в интерфейсной программе в цикле постоянно опрашивались булевские переменные, за-

нимающие место в разделенной памяти, состояние истины у которых означало новое сообщение. Определить номер сообщения и наличие дополнительной информации можно было из предназначенной для этого структурной переменной. Дополнительная информация передавалась следующим образом. Программа интерфейса пользователя заполняла переменную, в которой хранилась информация о размере передаваемого буфера данных, и захватывала специально созданный семафор. Затем передавался сигнал о поступлении нового сообщения. Программа ядра получала сообщение, выделяла место для буфера данных в разделенной памяти и останавливала свое выполнение при попытке захвата того же семафора. Программа интерфейса пользователя постоянно опрашивала Hyperkernel, было ли выделено место для буфера, и при положительном ответе заполняла буфер и высвобождала семафор. Далее программа ядра продолжала свое выполнение, вызывая процедуру обработки сообщения.

Для передачи сигналов длины и силы живого препарата и виртуальной мышцы из программы ядра в программу интерфейса пользователя был создан буфер данных, который заполнялся циклически. Другими словами, при достижении конца буфера данные вновь записывались в его начало. Состояние буфера, т.е. указатель на последние занесенные данные, хранилось в переменной, которую постоянно опрашивала программа интерфейса пользователя. Размер буфера был выбран таким образом, чтобы возможные задержки в выполнении пользовательской программы не приводили к потере данных.

Чтобы обеспечить требования системы реального времени, в программе ядра по системному таймеру реального времени с периодом 100 мкс вызывалась процедура обмена данными с аппаратной частью установки и расчета математической модели. В ее задачи входили

1. регистрация сигнала стимуляции живой мышцы,
2. регистрация силы и длины живой мышцы,

3. формирование нагрузки на виртуальную мышцу с учетом уравнений связи гибридного дуплета,
4. очередной шаг расчета математической модели,
5. заполнение буфера для обмена данными с пользовательской программой,
6. формирование новой длины препарата,
7. передача сигналов на аппаратную часть установки.

Стимуляция препарата миокарда происходила аппаратно. Сигнал о стимуляции поступал на цифровой канал АЦП. К этому сигналу было привязано несколько событий. Это расчет начальных условий для математической модели, передача пользовательской программе сообщения о стимуляции, инициализация переменных для различных режимов сокращения препарата. Поскольку некоторые события выполняются за определенный промежуток времени до момента стимуляции, в программе регистрировалась длительность промежутка времени между соседними аппаратными стимулами.

Регистрация сигналов с аппаратной части установки происходило посредством АЦП. Существовало два способа получения данных с АЦП: через коммуникационные порты или посредством механизма DMA (Direct Memory Access) через FIFO буфер АЦП.

Несмотря на то, что наличие FIFO буфера как такового для задачи гибридного не требовалось, оказалось предпочтительнее использовать второй способ, так как в этом случае доступ к плате АЦП осуществляется посредством механизма DMA.

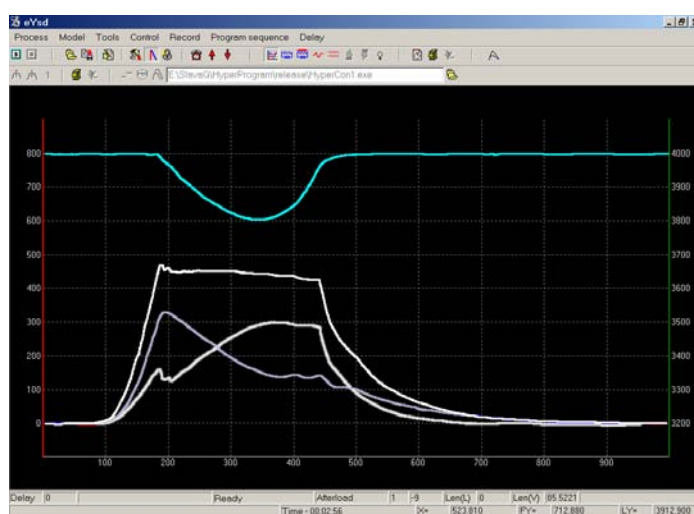


Рис. 10. Работа программы управления гибридным дуплетом.

Этот механизм позволяет получить данные намного быстрее, чем это можно было бы сделать посредством опроса коммуникационных портов.

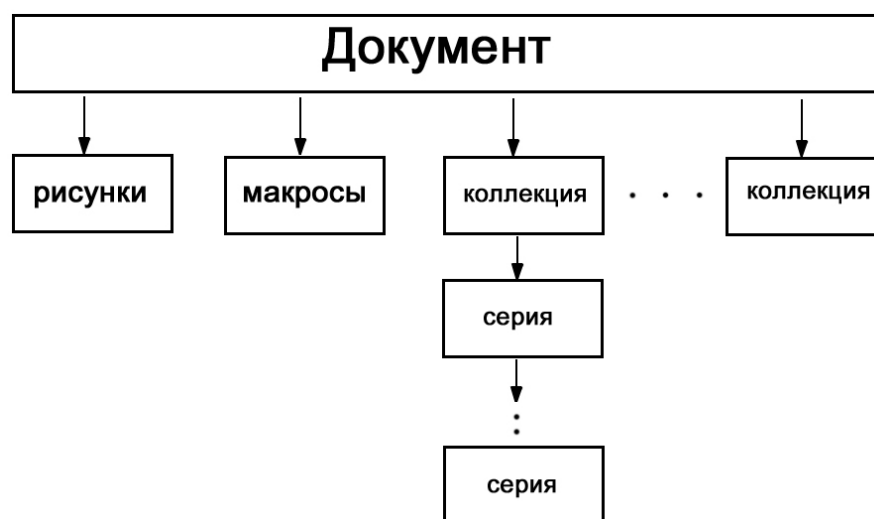
При расчете мышечного сокращения использовались уравнения связи для последовательного дуплета. Подробно об этом можно ознакомиться в главе об алгоритмах, используемых для организации взаимодействия мышц в гибридном дуплете. Расчет должен занимать минимально возможное время, поэтому был выбран численный метод решения на основе проведенного анализа системы уравнений модели, с которым вы могли ознакомиться ранее в пункте 5, главы 3.

Программа интерфейса пользователя – это многопоточное приложение Windows NT, написанное с использованием Delphi 5 (рис. 10). В отдельные потоки были вынесены: обработка сообщений от программы ядра, рисование графиков силы и длины элементов дуплета, автоматизация действий пользователя. Нужно отметить, что при сохранении данные поступают с помощью технологии COM непосредственно в программу обработки экспериментальных данных, что позволяет координировать действия экспериментатора непосредственно во время эксперимента.

6.1.5. Программа обработки экспериментальных данных

Большое количество экспериментальных данных потребовало создания программного обеспечения для их обработки. Была разработана программа, в рамках которой находились требуемые характеристики сокращения мышцы, фильтрация данных и построение графиков.

Программа обработки – приложение Windows (рис. 11), основанное на многодокументной структуре. Иерархию объектов каждого документа можно представить в виде следующей схемы:



Серия представляет набор экспериментальных данных, полученных на одном мышечном сокращении. В нее теоретически может входить любое количество величин, таких, например, как сила, длина, концентрация кальция и т.д. Серии по некоторому признаку объединяются в коллекции. Например, для гибридного дуплета использовалось 3 коллекции: данные для виртуальной мышцы, для живой мышцы и для дуплета. В документе также хранятся набор макрокоманд и рисунки. Такая гибкая схема организации данных позволяет использовать программу для обработки не только экспериментальных данных, полученных на гибридном дуплете, но и для обработки результатов численных экспериментов на большом количестве математических моделей.

Для расчета по экспериментальным данным характеристик сокращения дуплета и его мышц был разработан простой язык макрокоманд, который позволял находить требуемые характеристики мышечного сокращения. В

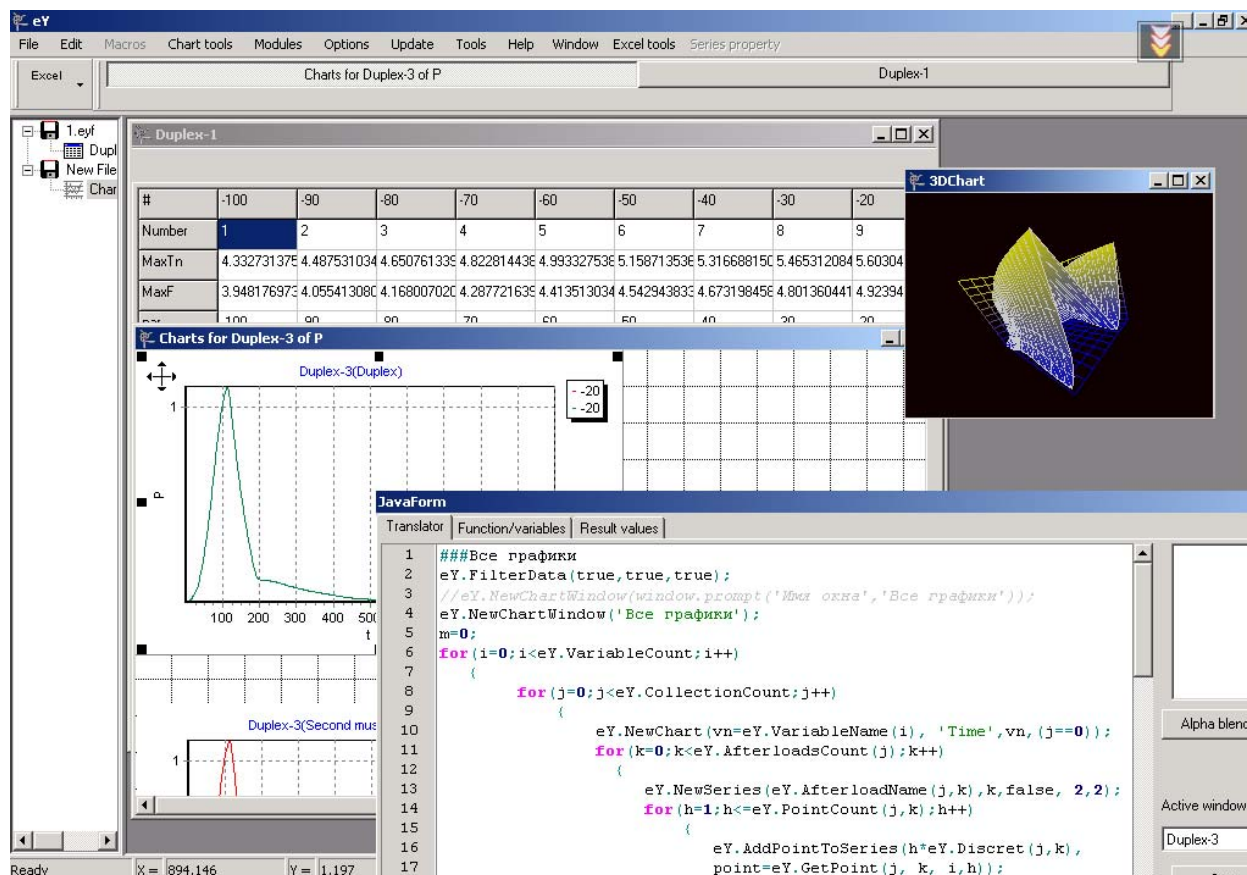


Рис. 11. Программа обработки экспериментальных данных.

главах 7, 8, 9 и 10 данной работы все приведенные характеристики мышечного сокращения были найдены в рамках описываемой программы обработки с использованием макрокоманд. Для сложных по структуре вычислительных задач в программе была добавлена дополнительная возможность запуска макросов, написанных на языке JavaScript. Поскольку написание собственного интерпретатора и отладчика для языка JavaScript является трудоемкой задачей, мы интегрировали в программу объект обозревателя Internet Explorer. Для взаимодействия приложения и обозревателя был разработан и зарегистрирован в системе элемент ActiveX, который помещается на HTML страницу обозревателя. В случае ошибочного кода JavaScript программа обработки пе-

рехватывает и обрабатывает исключение, указывая пользователю, какая строка кода является ошибочной.

По экспериментальным данным можно построить двухмерные графики. Графики можно разместить нужным образом на планшете для последующего редактирования, печати или передачи в приложение Excel пакета Microsoft Office. Существует также возможность построение трехмерных графиков, при рисовании которых используется библиотека OpenGL.

При разработке была предусмотрена возможность расширения функциональности программы посредством подключения дополнительных модулей. Эта опция была включена для совместной модификации программы с другими разработчиками. В частности, при помощи подключаемых модулей реализуется считывание данных из файлов различных форматов, созданных программами других разработчиков, и заимствуются алгоритмы фильтрации экспериментальных данных. Каждый подключаемый модуль является динамической библиотекой, файл которой помещается в специальную папку программы и содержит заранее определенный набор функций и процедур, наличия которых ожидает программа обработки.

Передача данных в программу обработки реализована через интерфейс встроенного COM-объекта. Это позволило передавать данные в программу напрямую без сохранения их на диске и использовать программу обработки вместе с другими программами, в частности, с программой расчета виртуального дуплета и одномерной модели мышечной ткани. Полученные данные и результаты можно сохранить в виде двоичного файла. В заголовке файла хранятся версия файла и краткая информация для предварительного просмотра содержимого файла при поиске нужной информации.

7. Результаты численных экспериментов на последовательном виртуальном дуплете

7.1. Характеристики сократительной функции сердечной мышцы

Определим некоторые характеристики сердечной мышцы, которые будут использоваться далее:

- L_0 – длина пассивной мышцы в ненагруженном состоянии;
- $L_{раб}$ – рабочая длина мышцы в эксперименте, т.е. начальная длина мышцы в момент ее стимуляции;
- $L_{кс}$ (конечно-систолическая длина мышцы) – это минимальная длина мышцы в фазе изотонического укорочения;
- $F_{кс}$ или $P_{кс}$ (конечно-систолическая сила) – это сила мышцы в момент достижения конечно систолической длины;
- F_0 или P_0 – максимальная сила изометрического сокращения;
- L_{max} – длина мышцы, при которой P_0 является максимальной;
- ВДМ – время достижения максимума силы;
- V_{max} – максимальная скорость укорочения мышцы в ненагруженном состоянии;
- t_{30} – характеристическое время изометрического расслабления, промежуток времени, который занимает расслабление мышцы от максимальной силы до 30% максимальной силы.

Длина мышцы в экспериментах измерялась либо по отношению к L_{max} или $L_{раб}$, либо указывалась длина в мкм ее саркомеров.

Зависимость сила-скорость – зависимость максимальной скорости укорочения от приложенной к мышце нагрузки. Данная зависимость находится следующим образом. Проводится серия постнагрузочных сокращений.

Для каждого сокращения регистрируется максимальная скорость укорочения, которая ставится в соответствие заданной нагрузке.

Зависимость длина – сила строится по серии изометрических сокращений при разных длинах. По оси абсцисс откладывается длина, а по оси ординат - максимальная сила, развиваемая мышцей.

В численных экспериментах использовали некоторые фиксированные наборы параметров для элементов дуплета. Мы выбрали параметры виртуальных мышц таким образом, что одна из мышц дуплета была «быстрой» (с большей скоростью нарастания изометрической силы, с меньшим характеристическим временем расслабления, с большей скоростью укорочения мышцы в ненагруженном состоянии), а другая соответственно «медленной» (Таблица 7-1). Кроме того, параметры были выбраны таким образом, что в изоляции мышцы дуплета развивают одинаковое изометрическое напряжение. Были использованы и другие наборы параметров для пар быстрая-медленная мышца, но поскольку качественно результаты не отличались от нижеприведенных, то эти результаты не включены в данную работу.

Таблица 7-1.

Механические характеристики мышцы	Быстрая мышца	Медленная мышца
L_{max} контрактильного элемента, мкм	2.23	2.23
F_0 при начальной длине мышцы, равной 95% от L_{max} контрактиль- ного элемента, мН	3.23	3.23
ВДМ, мс	148	257
ΔL ($0.1 F_0$), мкм (амплитуда укорочения постнагрузочного сокращения с нагрузкой $0.1 F_0$)	0.18	0.17
V_{max} ($0.1 F_0$) мкм/сек	2.7	1.4

7.2. Сравнение сократительной активности мышц в дуплете и изоляции

На рисунке 12 показан временный ход силы, изменения длины, концентрации Ca-TnC комплексов и доли присоединенных поперечных мостиков для мышц изометрически сокращающегося дуплета и для мышц, изометрически сокращающихся в изоляции. Видно, что максимальная сила, развиваемая дуплетом, меньше максимальных сил мышц дуплета (рис. 12, А, Б). Изменение длин мышц в дуплете (рис. 12, В, Г) условно можно разделить на три фазы: укорочение быстрой мышцы, укорочение медленной мышцы и возврат длин мышц к исходным длинам. Перераспределение длин мышц в дуплете происходит за счет асинхронной активности быстрой и медленной мышцы в генерации силы.

Скорость развития силы у быстрой мышцы больше, поэтому вначале укорачивается она. Укорочение быстрой мышцы длится в течение 134 мс и составляет 1,4% от рабочей длины мышцы. Укорочение медленной мышцы происходит в течение 325 мс и равняется 5,4% рабочей длины мышцы. При соединении мышц в дуплет максимальная концентрация Ca-TnC комплексов быстрой мышцы падает по сравнению с изоляцией на 4,25%, а медленной - растет на 4,7% (рис. 12, Д, Е). По сравнению с изоляцией у быстрой мышцы дуплета максимальная доля присоединенных мостов падает на 11%, а у медленной растет на 13%. ВДМ силы дуплета составляет 172 мс. Характеристическое время расслабления дуплета t_{30} составляет 57 мс, по сравнению с 54 и 74 для быстрой и медленной мышцы дуплета в изоляции.

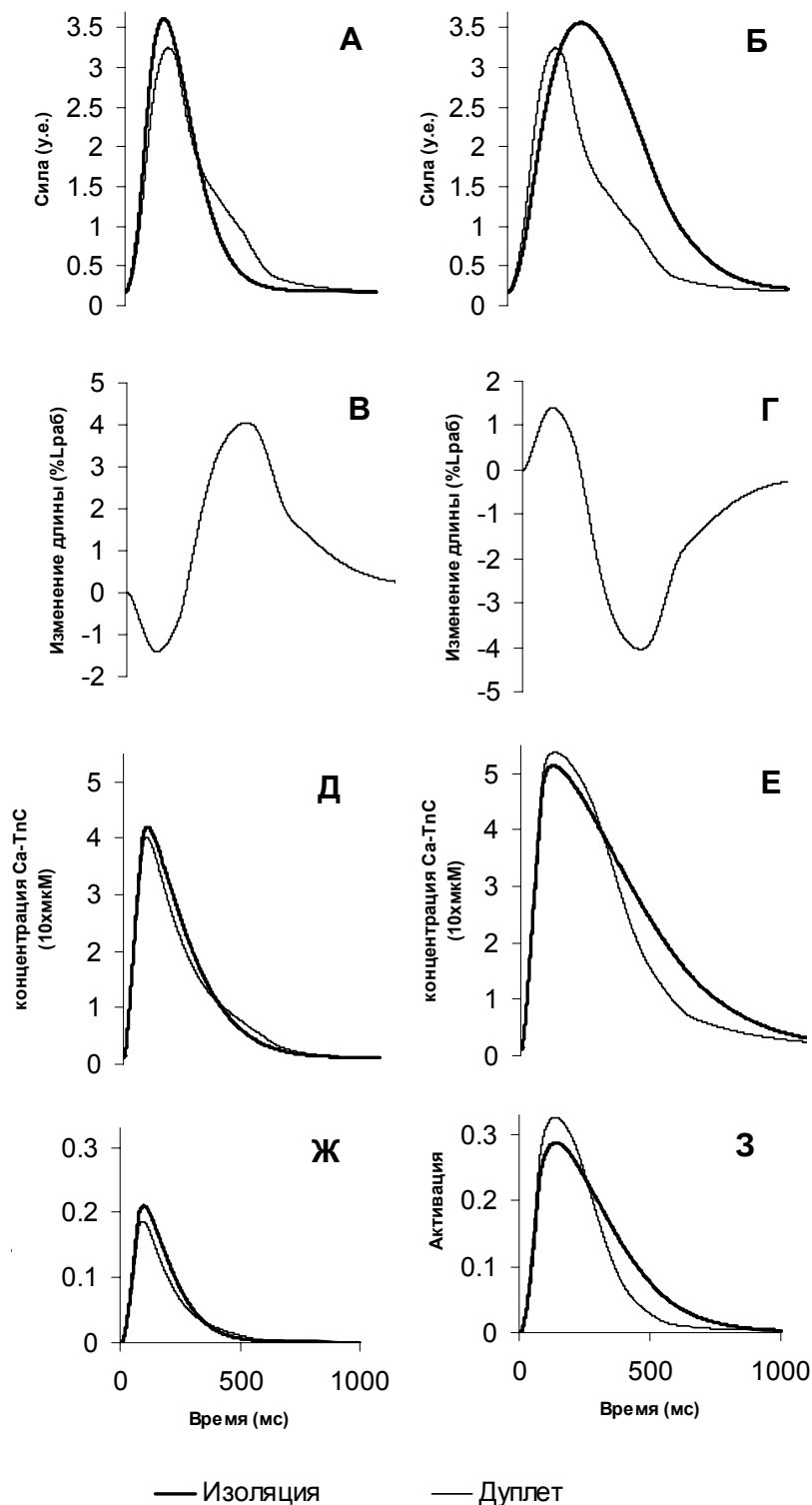


Рис. 12. Сравнение поведения виртуальных мышц в изоляции и в дуплете. Временной хода силы (А, Б), длины (В, Г), концентрации Са-ТnC (Д, Е), доли присоединенных поперечных мостиков (Ж, З). Для быстрой мышцы дуплета (А, В, Д, Ж) и для медленной (Б, Г, Е, З)

Таким образом, при объединении мышц в дуплет изменяются как механические характеристики мышц, так и молекулярные внутриклеточные процессы, протекающие в них. По сравнению с изоляцией между мышцами увеличивается разница между величинами пиков доли присоединенных поперечных мостиков и концентрации Са-ТnC комплексов.

Каждую мышцу в изоляции можно сравнить с однородным дуплетом, в котором мышцы имеют одинаковые механические свойства. Действительно, в таком дуплете в процессе изометрического цикла

длины мышц постоянны и временной ход силы для каждой мышцы не отличается от временного хода силы для каждой мышцы сокращающейся в изоляции. Поэтому можно говорить о том, что при одновременной стимуляции элементов однородный дуплет, составленный либо из быстрых мышц, либо из медленных, работает лучше неоднородного, так как развивает большую силу в процессе сокращения.

7.3. Неоднородный виртуальный дуплет с задержками стимуляции его элементов

В нормальном сердце между активацией миоцитов в различных участках сократительной ткани существует временной промежуток, который может варьировать от 20 до 60 мс в зависимости от многочисленных факторов (вида, возраста и т.д.). В численных экспериментах мы выбирали параметры моделей, имитируя взаимодействие двух изолированных препаратов миокарда, соединенных последовательно. В экспериментальных условиях изолированные препараты работают при температуре и частоте стимуляции, отличных от таковых в нормальном сердце, поэтому цикл сокращения-расслабления длится больше. Вследствие этого мы будем рассматривать больший диапазон задержек стимуляции, чем существующий в интактном сердце. Далее мы будем рассматривать поведение однородных и неоднородных дуплетов с задержкой стимуляции между элементами от 0 до 100 мс.

Рассмотрим поведение дуплета при различных задержках стимуляции одной из его мышц. На рисунке 13 показаны циклы сокращения-расслабления для дуплета без задержки стимуляции, с задержкой стимуляции быстрой мышцы на 50 мс и дуплета с задержкой стимуляции медленной мышцы на 50 мс. Длина дуплета остается постоянной и равной 95% от L_{max} дуплета, а длины мышц дуплета в результате взаимодействия изменяются в процессе сокращения.

При задержке стимуляции быстрой мышцы, до момента ее стимуляции она находится в пассивном состоянии, поэтому ее растягивает медленная мышца на 2,1% от начальной длины (рис. 13, Г). Через 30 мс после стимуляции быстрой мышцы она начинает укорачиваться, растягивая медленную мышцу. Быстрая мышца укорачивается на 1,4% от начальной длины мышцы в течение 140 мс. Затем, как и в случае дуплета без задержки стимуляции,

быстрая мышца инактивируется и происходит укорочение медленной мышцы

до 97,3% от ее начальной длины в течение 300 мс. После укорочения медленной мышцы следует фаза расслабления мышц дуплета: длины мышц возвращаются в исходное состояние. При задержке стимуляции медленной мышцы вначале укорачивается быстрая мышца, причем укорочение по сравнению с укорочением в дуплете без задержки стимуляции увеличивается. Оно длится в течение 100 мс и составляет 4,4% от начальной длины мышцы. В фазу укорочения медленной мышцы, которая длится 320 мс, медленная мышца укорачивается до 95,8% начальной длины мышцы. Затем следует фаза, когда длины мышц возвращаются в исходное состояние.

Изменение задержки стимуляции отражается на пике силы дуплета (ПСД). ПСД увеличивается при задержке стимуляции быстрой мышцы на 50 мс и уменьшается при задержке стимуляции медленной мышцы на 50 мс по сравнению с дуплетом с синхронной стимуляцией элементов. Из рисунка 13 видно также, что увеличивается доля присоединенных мостиков (ДПМ) в быстрой мышце при задержке ее стимуляции и ДПМ уменьшается при задержке стимуляции медленной мышцы в сравнении с дуплетом без задержки стимуляции. Обратим внимание, что ДПМ в медленной мышце при задержке стимуляции быстрой мышцы падает, что, казалось бы, противоречит увеличению силы, развиваемой мышцей в этом случае! Ниже мы специально остановимся на этом несоответствии (см. пункт 7.4).

Итак, положительный эффект взаимодействия наблюдается, когда задерживается быстрая мышца. Рассмотрим, как на силогенерацию дуплета влияют различные по величине задержки стимуляции.

Характеристики фазы сокращения

На рисунке 14 представлена зависимость максимальной силы дуплета от задержки стимуляции одной из мышц дуплета. Данную зависимость

строилась следующим образом. По оси абсцисс откладывали задержки стимуляции одной из мышц дуплета (положительные задержки стимуляции соответствуют задержке стимуляции быстрой мышцы, отрицательные – медленной), а по оси ординат максимальную силу дуплета изометрического сокращения дуплета. Из рисунка видно, что ПСД существенно зависит от того, какая из мышц, стимулируется первой (быстрая или медленная).

При задержке стимуляции быстрой мышцы от 0 до 100 мс ПСД почти не ме-

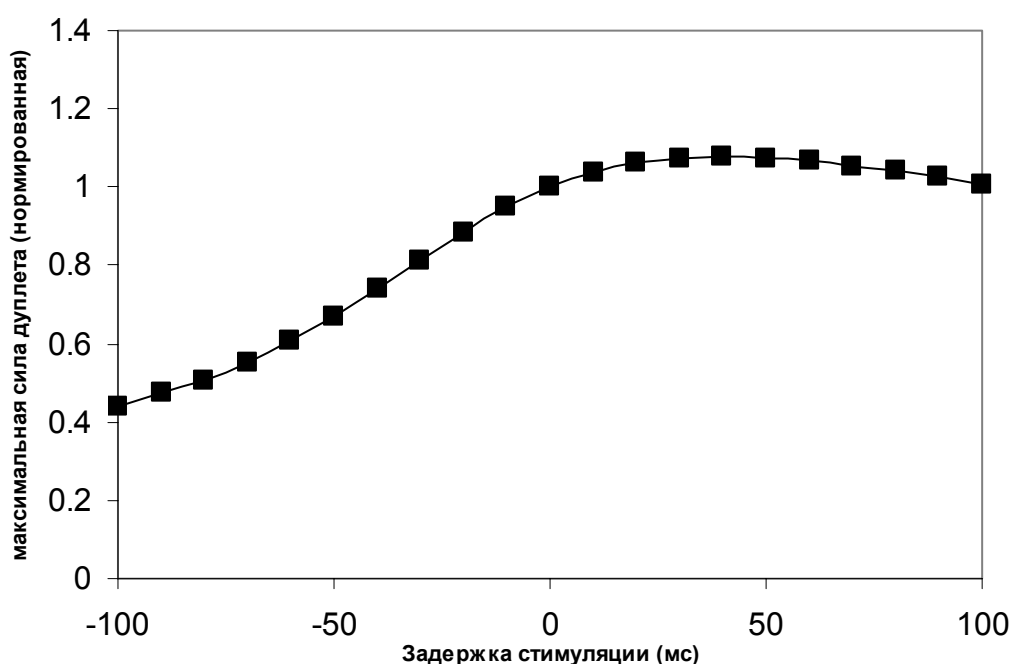


Рис. 14. Зависимость максимальной силы дуплета - задержка стимуляции одной из мышц дуплета. На рисунке показаны зависимости максимальной силы дуплета от задержки стимуляции быстрой и медленной мышцы дуплета. По оси абсцисс отложены задержки стимуляции, по оси ординат - максимальная сила дуплета, нормированная на максимальную силу дуплета при задержке стимуляции 0 мс.

няется, оставаясь на уровне плато. Напротив, увеличение задержки стимуляции медленной мышцы от 0 до 100 мс приводит к уменьшению ПСД почти на 50%. На данной кривой имеется единственный экстремум, вправо и влево от которого ПСД монотонно падает. Этот экстремум достигается при задержке стимуляции быстрой мышцы на 40 мс. Данная зависимость показы-

вает, что более эффективная работа дуплета достигается при задержках стимуляции быстрой мышцы дуплета.

Время достижения максимума силы дуплета (ВДМ)

также меняется с увеличением задержки стимуляции (рис. 15).

При задержках стимуляции быстрой мыш-

цы от 0 мс до 100 мс ВДМ монотонно увеличивается с 170 мс до 250 мс. При задержке стимуляции медленной мышцы ВДМ практически не меняется.

Сила, развиваемая дуплетом, непосредственно связана с долей присоединенных мостиков (ДПМ) в мышцах. Рассмотрим эту характеристику мышц дуплета при задержках стимуляции быстрой и медленной мышцы (рис. 16) в изометрических сокращениях дуплета. На рисунке показана зависимость максимальной ДПМ в быстрой и медленной мышце дуплета от задержки стимуляции одной из мышц дуплета (рис. 16, А) и зависимость времени достижения максимальной ДПМ быстрой и медленной мышцы от задержки стимуляции (рис. 16, Б).

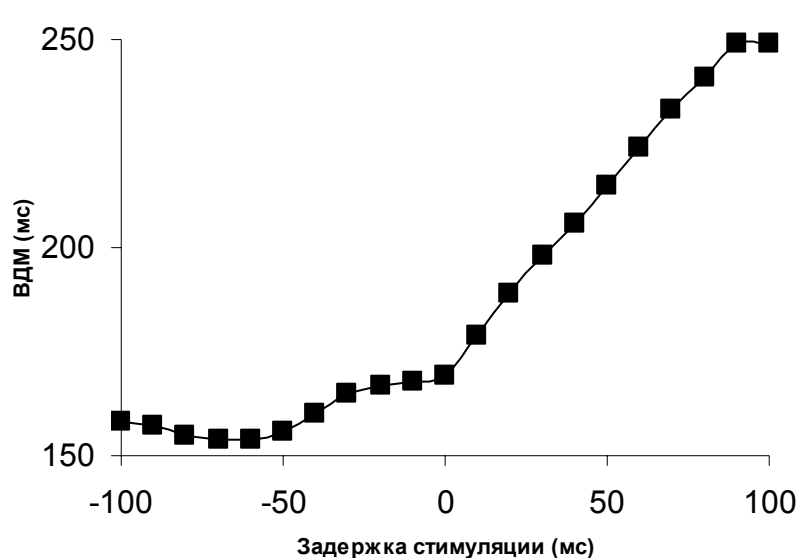


Рис. 15. Зависимость ВДМ от задержки стимуляции одной из мышц дуплета. На рисунке показана зависимость времени достижения максимума силы дуплета от задержки стимуляции быстрой и медленной мышцы дуплета. По оси абсцисс отложены задержки стимуляции в мс. Положительные задержки стимуляции – задержки стимуляции быстрой мышцы, отрицательные – медленной. По оси ординат отложено ВДМ в мс.

Из рисунка видно, что при задержках стимуляции быстрой мышцы с 0 до 100 мс максимальная ДПМ быстрой мышцы монотонно растет с 0,17 до 0,2, а медленной – падает с 0,3 до 0,13. Максимальная ДПМ быстрой мышцы с ростом задержки стимуляции медленной мышцы монотонно падает с 0,17 до 0,1 до задержки стимуляции 60 мс, а затем остается постоянной. На графике максимальная ДПМ медленной мышцы до за-

держки стимуляции медленной мышцы 20 мс растет с 0,3 до 0,304, а затем монотонно падает до 0,2. Интересно то, что при задержке стимуляции быстрой мышцы общая ДПМ падает на 1.4 и, тем не менее, максимальная сила дуплета остается практически постоянной.

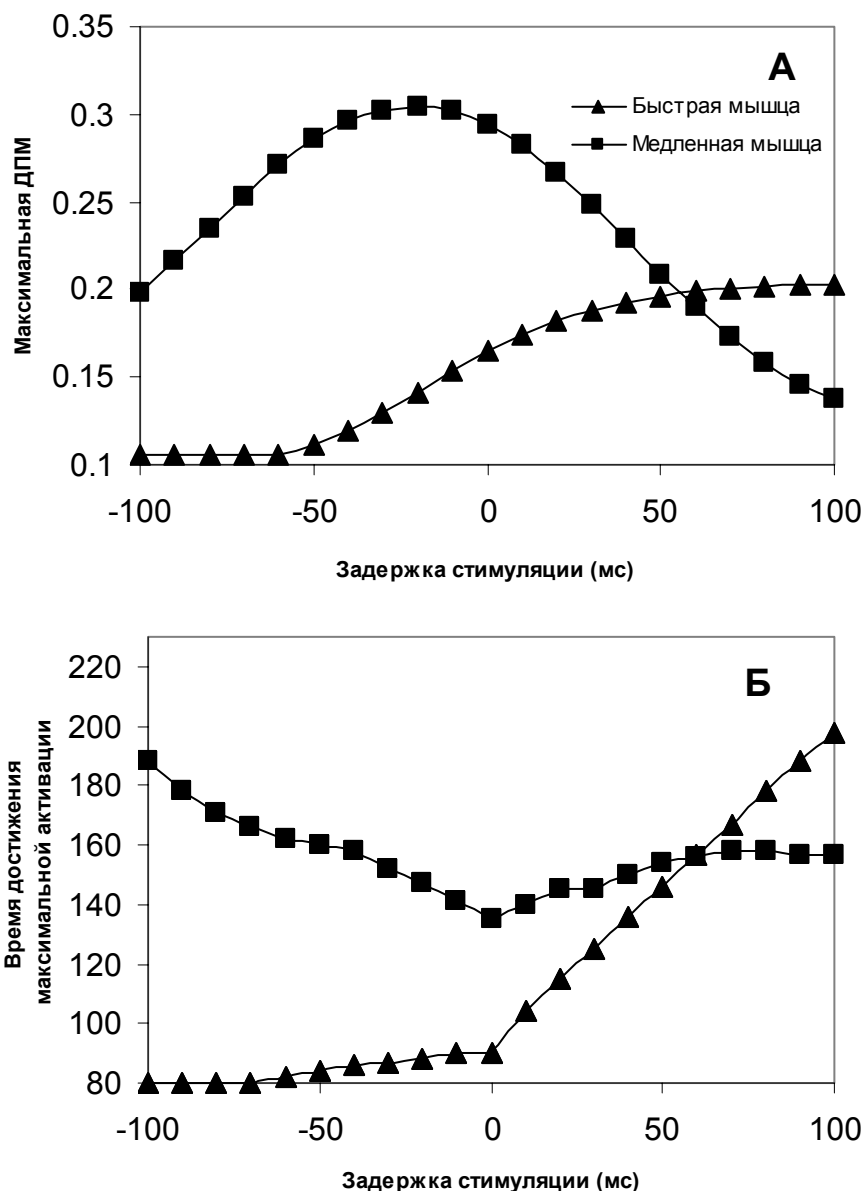


Рис. 16. Зависимости максимальной ДПМ мышц дуплета и времени достижения максимальной активации от задержки стимуляции одной из мышц дуплета. На рисунке показаны зависимости максимальной ДПМ мышц дуплета (А) и времени достижения максимальной ДПМ (Б) от задержки стимуляции. По оси абсцисс отложены задержки стимуляции в мс. Положительные задержки стимуляции – задержки стимуляции быстрой мышцы, отрицательные – медленной. Время достижения максимума ДПМ измеряется в мс.

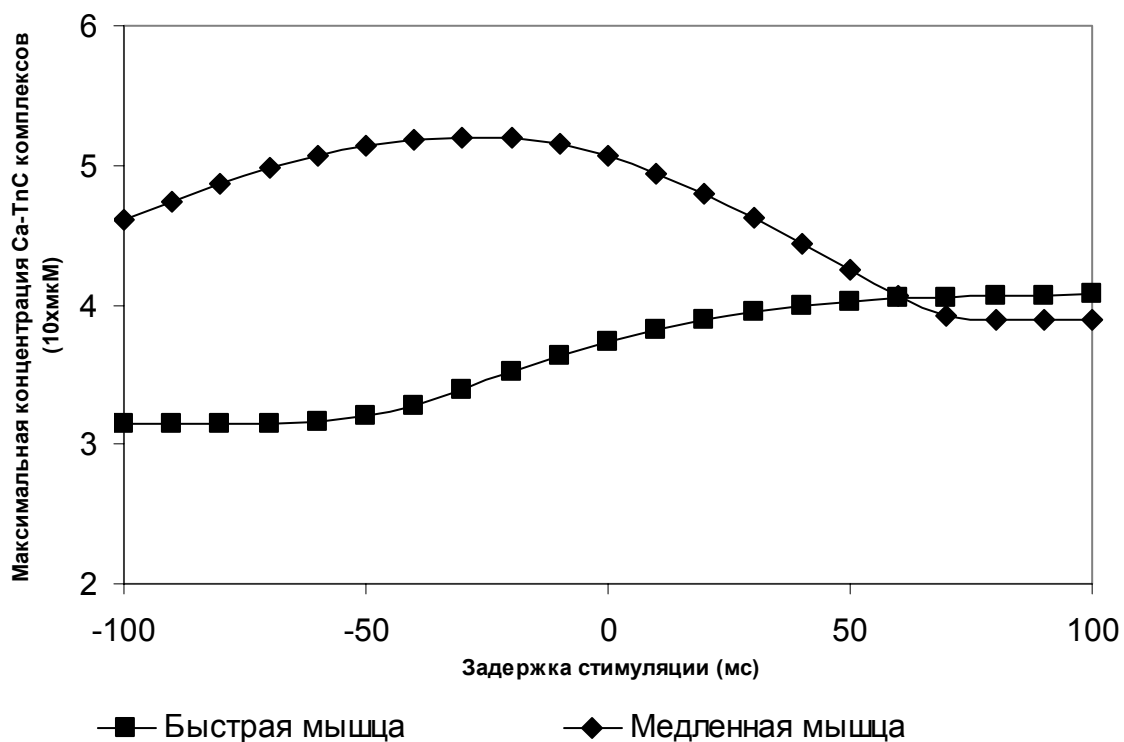


Рис. 17. Зависимость концентрации Ca-TnC комплексов от задержки стимуляции одной из мышц дуплета. На рисунке изображены зависимости концентрации Ca-TnC комплексов от задержки стимуляции одной из мышц дуплета для быстрой и медленной мышц дуплета. По оси абсцисс отложены задержки стимуляции, положительные задержки стимуляции – задержки стимуляции быстрой мышцы, отрицательные – медленной. По оси ординат отложены максимальные концентрации Ca-TnC комплексов в десятках мкМ.

Очевидно, что увеличению силы дуплета будет способствовать совпадение по времени пиков ДПМ. Времена достижения пиков ДПМ для быстрой и медленной мышцы с ростом задержки стимуляции быстрой мышцы монотонно увеличиваются. У быстрой мышцы увеличение происходит с 90 мс до 200 мс, у медленной с 135 мс до 160 мс. С ростом задержки стимуляции медленной мышцы время достижения пика ДПМ быстрой мышцы уменьшается с 90 мс до 80 мс, а время достижения пика ДПМ медленной мышцы увеличивается с 135 до 190 мс. Таким образом, при задержке стимуляции быстрой мышцы времена пиков ДПМ сближаются, а при задержках стимуляции медленной мышцы расходятся. Этот фактор играет в пользу увеличения силы при задержке стимуляции быстрой мышцы.

Изменение максимальной ДПМ мышц дуплета с ростом задержки стимуляции одной из мышц дуплета связано с изменением максимальной концентрации Ca-TnC комплексов. В рамках модели рост максимальной концентрации Ca-TnC в мышце сопровождается увеличением максимальной ДПМ мышцы. На рисунке 17 показана зависимость максимальной концентрации Ca-TnC комплексов для быстрой и медленной мышц от задержки стимуляции одной из мышц дуплета. Видно, что максимальная концентрация Ca-TnC ведет себя аналогично ДПМ. Качественное сходство поведения пиков ДПМ и концентрации Ca-TnC комплексов говорит об определяющей роли величины концентрации Ca-TnC комплексов в генерации силы дуплета.

Характеристики фазы расслабления. Известно, что первым при-

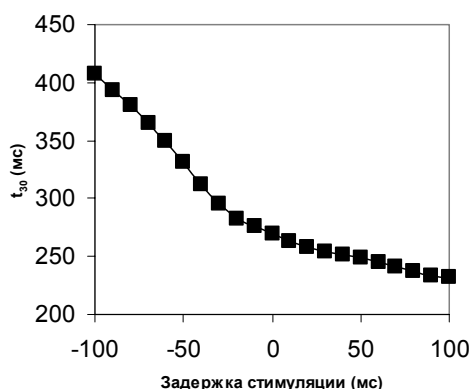


Рис. 18. Зависимость t_{30} от задержки стимуляции одной из мышц дуплета. На рисунке показана зависимость t_{30} силы дуплета от задержки стимуляции быстрой и медленной мышцы дуплета. По оси абсцисс отложены задержки стимуляции в мс. Положительные задержки стимуляции – задержки стимуляции быстрой мышцы, отрицательные – медленной.

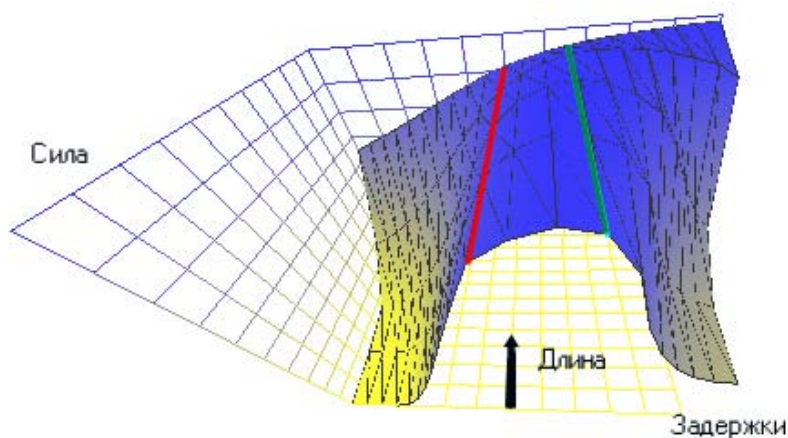


Рис. 19. Зависимость максимальной силы дуплета от задержки стимуляции при различных начальных длинах. На рисунке изображены зависимости максимальной силы дуплета от задержки стимуляции быстрой и медленной мышц. Справа от красной линии задержки стимуляции быстрой мышцы, слева задержки медленной. Зеленой линией обозначены задержки стимуляции быстрой мышцы 30 мс. Максимальная сила дуплета нормирована на максимальную силу дуплета без задержки стимуляции. Изменение длин в эксперименте лежало на отрезке 80-100% от L_{max} дуплета. Задержки стимуляции варьировались от 0 до 100 мс

знаком возникновения большинства патологий в сердце является изменение фазы расслабления желудочка. Обратим внимание на фазу расслабления дуплета. Рассмотрим характеристическое время расслабления дуплета t_{30} , т.е. время спада изометрического напряжения до 30% от пика изометрического напряжения. При задержке стимуляции быстрой мышцы t_{30} монотонно падает с 270 мс до 230 мс, при задержке стимуляции медленной мышцы монотонно растет с 270 до 400 мс (рис. 18). Полученные результаты позволяют предположить, что большой вклад в изменение длительности фазы расслабления в неоднородной миокардиальной системе вносит изменение времени проведения волны возбуждения и изменение механических свойств ее элементов.

Зависимость сокращений дуплета от его длины. Ранее была приведена феноменология сокращений дуплета при одной и той же его начальной длине. Рассмотрим зависимости максимальной силы дуплета от задержки стимуляции при различных начальных длинах дуплета (рис. 19). На трехмерном графике по одной из осей отложены задержки стимуляции быстрой и медленной мышцы от 0 до 100 мс, по вертикальной оси – ПСД, нормированные на максимальную силу дуплета при 0 мс задержке стимуляции при соответствующей длине дуплета, и по третьей оси - изменение начальной длины дуплета от 80 до 100% от L_{max} дуплета. Из рисунка видно, что с уменьшением начальной длины крутизна спада максимальной силы дуплета с ростом задержки стимуляции медленной мышцы существенно увеличивается. То же происходит при задержках быстрой мышцы, но в этом случае существует интервал задержек стимуляции, в котором максимальная сила дуплета остается практически постоянной. Этот интервал лежит в пределах от 0 до 40 мс задержки стимуляции быстрой мышцы, что вновь говорит о том, что наиболее стабильная работа дуплета обеспечивается при задержках стимуляции быстрой мышцы. Нужно отметить, что с уменьшением длины

саркомера длительность активного цикла сокращение-расслабление уменьшается и, таким образом, изменение временного интервала между активацией мышц в большей степени влияет на максимальную силу дуплета при меньшей его начальной длине. Тем не менее, изменение начальной длины дуплета не влияет на зависимость максимальная сила–задержки стимуляции в интервале задержек стимуляции быстрой мышцы от 0 до 40 мс.

Выводы. Полученные результаты показывают, что последовательный неоднородный дуплет «хорошо организован», если первой стимулируется быстрая мышца. Можно также предположить, что в желудочке сердца механические характеристики миоцитов определяются временем их активации относительно друг друга. На это указывает стабильность силы изометрического сокращения дуплета и более короткое время расслабления при задержках стимуляции быстрой мышцы. В нормальном миокарде, меньшее время расслабления приводит к тому, что за счет увеличения податливости желудочка большее количество крови может поступать в диастолу, заполняя желудочек. Поэтому уменьшение характеристического времени расслабления может приводить к увеличению выброса крови из сердца. Результаты показывают, что в этом смысле наиболее эффективна неоднородная система, в которой волна возбуждения распространяется от медленных по механическим свойствам элементов к быстрым. В данной работе не приведены результаты экспериментов с однородными дуплетами. Эксперименты на однородных виртуальных дуплетах показали качественное сходство поведения неоднородного дуплета с задержками стимуляции медленного элемента и поведения однородного дуплета с задержкой стимуляции одного из его элементов.

7.4. Механизмы, лежащие в основе эффектов взаимодействия мышц в дуплете

Задержки стимуляции быстрой мышцы. Проанализируем более детально поведение мышц в дуплете при задержке стимуляции быстрой мышцы. В дуплете без задержки стимуляции вначале укорачивается мышца с большей скоростью нарастания силы, т.е. быстрая мышца (рис. 20, В, Г). При задержках стимуляции быстрой мышцы вначале в течение задержки стимуляции укорачивается медленная мышца, а затем начинает укорачиваться быстрая мышца. Средняя скорость укорочения контрактильного элемента быстрой мышцы с ростом задержки стимуляции практически не меняется и равна $0.167 \pm 0.043 V_{\max}$. Скорость укорочения влияет на вероятность присоединиться поперечным мостиком к доступному активному центру. Чем больше скорость укорочения, тем меньше эта вероятность, и чем больше скорость растяжения, тем вероятность больше. С другой стороны, поскольку скорость не изменяется с ростом задержки стимуляции, постольку вероятность присоединиться к найденному активному центру не меняется. Но с ростом задержки стимуляции быстрой мышцы, конечностистолическая длина мышцы и длина саркомера больше. Поэтому, учитывая, что с увеличением длины контрактильного элемента, увеличивается вероятность нахождения поперечным мостиком активного центра, и увеличивается зона перекрытия между толстыми и тонкими нитями, максимальная ДПМ быстрой мышцы с ростом задержки стимуляции увеличивается (рис. 20, Ж). Напротив, поскольку быстрая мышца находится в пассивном состоянии, в течение задержки ее стимуляции, медленная мышца укорачивается при меньшей нагрузке, и средняя скорость укорочения медленной мышцы с ростом этой задержки возрастает (рис. 20, Г). Вместе с тем также увеличивается средняя скорость укорочения контрактильного элемента медленной мышцы (рис. 20, Е) и в результате максимальная ДПМ мышцы падает (рис. 20, З).

Несмотря на сильное падение максимальной ДПМ в медленной мышце и относительно небольшое увеличение максимальной ДПМ в быстрой мышце (ДПМ быстрой мышцы увеличивается на 4% , а ДПМ медленной падает на 15% при задержке стимуляции 100 мс) величина ПСД дуплета практически не меняется! В рамках модели такая парадоксальная ситуация имеет единственное объяснение, суть которого в том, что с увеличением задержки стимуляции наряду с изменением ДПМ изменяется средняя сила поперечных мостиков мышц дуплета. В самом деле, на рисунке 20, В на кривых изменения длины контрактильного элемента, в месте пересечения вертикальными линиями в момент достижения ПСД, видно, что в дуплете без задержки стимуляции быстрая мышца растягивается, при задержке стимуляции 50 мс скорость укорочения близка к 0, а при задержке стимуляции 100 мс – укорачивается в этот момент. Аналогично ведет себя длина контрактильного элемента быстрой мышцы 20, Д. Таким образом, чем больше величина задержки, тем с большей скоростью быстрая мышца растягивает медленную в момент достижения ПСД. Соответственно скорость растяжения контрактильного элемента медленной мышцы увеличивается. При увеличении скорости укорочения контрактильного элемента средняя сила поперечных мостиков виртуальной мышцы возрастает, а при увеличении скорости растяжения падает. Таким образом, в силу изменения скорости сокращения контрактильного элемента в момент достижения ПСД средняя сила поперечных мостиков в быстрой мышце с ростом задержки ее стимуляции падает, а в медленной увеличивается.

Итак, при задержках стимуляции быстрой мышцы с ростом задержки максимальная ДПМ быстрой мышцы возрастает, а средняя сила поперечных мостиков падает. Наоборот, в медленной мышце максимальная ДПМ падает, средняя сила поперечных мостиков увеличивается. Поэтому максимальная сила, развиваемая дуплетом, с увеличением задержки стимуляции быстрой мышцы поддерживается на постоянном уровне.

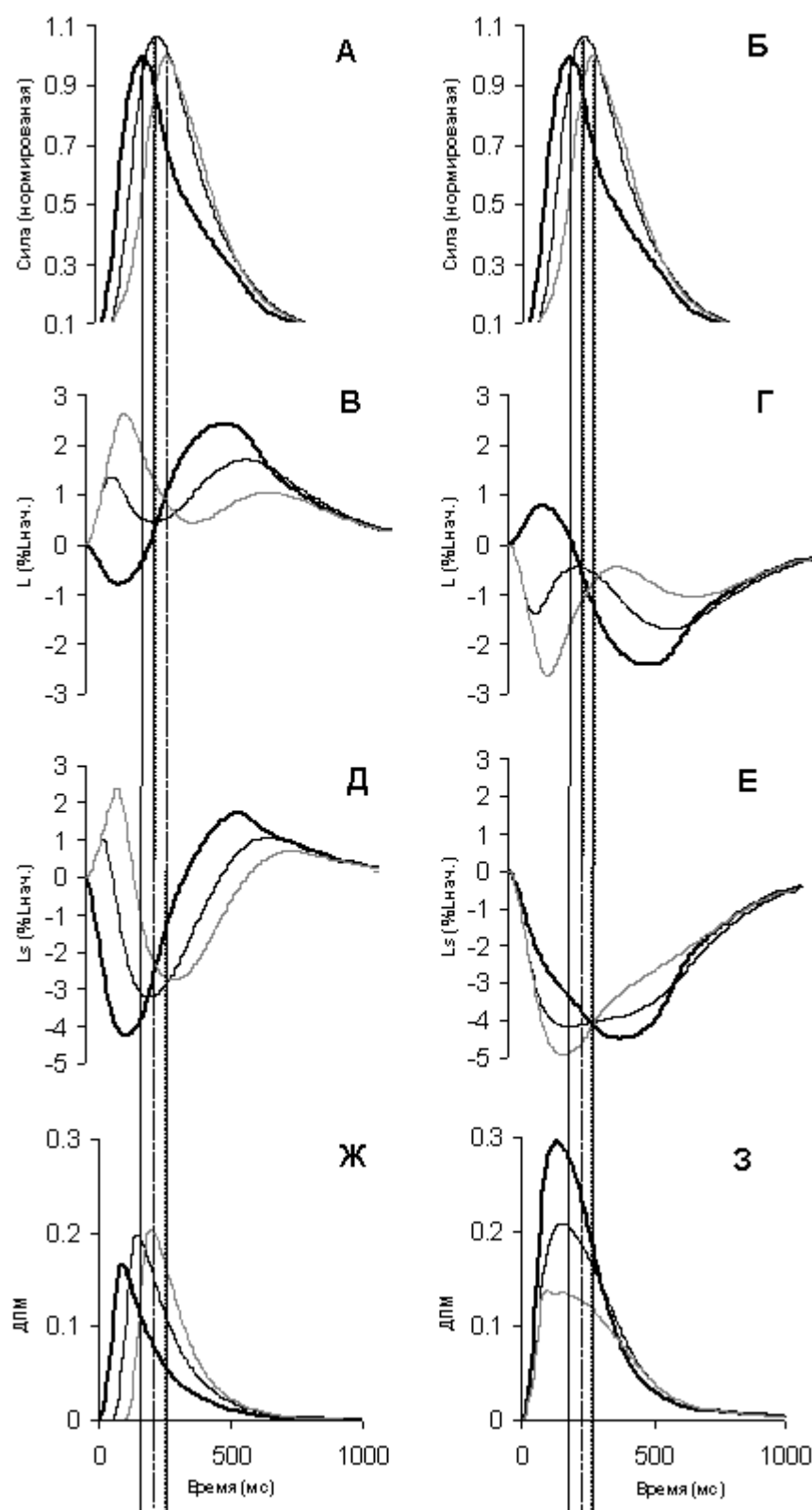


Рис. 20. Изометрические сокращения дуплета при различных задержках стимуляции быстрой мышцы дуплета. На рисунке показан временной ход силы, изменения длины мышц, изменение длины контрактильного элемента, ДПМ мышц дуплета в изометрических сокращениях дуплета. Приведен дуплет без задержки стимуляции (жирная кривая), с задержкой стимуляции быстрой мышцы на 50 (тонкая черная кривая) и 100 мс. (серая кривая).

Зависимость максимальной силы дуплета от ДПМ его мышц.

Покажем, как зависит максимальная сила дуплета от ДПМ мышц в момент достижения ПСД. Для простоты анализа пренебрежем параллельной жесткостью мышц дуплета, тогда можно считать, что в момент достижения ПСД скорость изменения длины последовательного элемента v равна 0. В самом деле, сила мышцы равна силе в последовательном элементе (SE) и поскольку сила максимальна, постольку ее производная по времени равна 0, в силу (3-2)

$$\frac{d}{dt} \alpha_1 \beta_1 (l_2' - l_1') e^{\alpha_1 (l_2 - l_1)} = \alpha_1 \beta_1 \dot{v}_{se} e^{\alpha_1 (l_2 - l_1)} = 0,$$

$$\frac{d}{dt} \alpha_1 \beta_1 (l_2' - l_1') e^{\alpha_1 (l_2 - l_1)} = \alpha_1 \beta_1 v_{se} e^{\alpha_1 (l_2 - l_1)} = 0,$$

Будем использовать верхний индекс, чтобы различать мышцы дуплета (1 – быстрая мышца, 2 – медленная мышца). Длина дуплета постоянна, поэтому $l_2^1 + l_2^2 = const$, где l_2^1, l_2^2 отклонения быстрой и медленной мышц дуплета от длины покоя. Учитывая, что скорость изменения последовательного элемента равна нулю, а длина дуплета постоянна, получим, что $v^1 = -v^2$, где v^1, v^2 скорости изменения длин контрактильных элементов. Силы, развиваемые мышцами в последовательном дуплете равны, поэтому в момент достижения ПСД благодаря формуле (3-3):

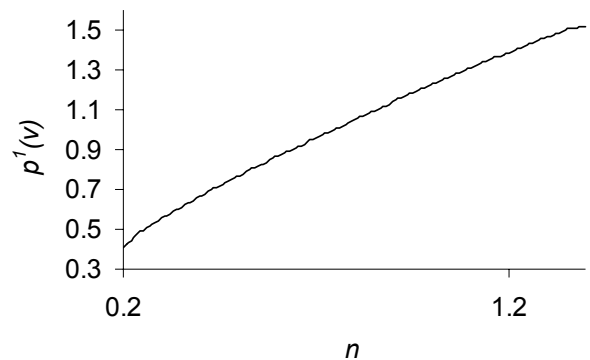


Рис. 21, 7-1. Зависимость средней силы поперечных мостиков медленной мышцы от соотношения ДПМ мышц дуплета

$$P^1 = \lambda^1 p^1(v) N^1 = \lambda^2 p^2(-v) N^2 = P^2, \quad (7-1)$$

где v скорость укорочения контрактильного элемента быстрой мышцы, $p^{1,2}(v)$ - средние силы мостиков мышц, а N^1 и N^2 ДПМ мышц.

Обозначим за n отношение ДПМ $\frac{N^1}{N^2}$ в момент достижения ПСД. Эта величина в наших экспериментах лежит в интервале (0,2, 1,4). Задавая различные значения n , из уравнения (7-1) можно найти скорость укорочения контрактного элемента v и среднюю силу мостиков мышц. Построим зависимость $p^2(-v(n))$ от n (рис. 21). Из рисунка видно, что зависимость близка к линейной. Используя метод наименьших квадратов, найдем уравнение аппроксимирующей прямой $p^2(-v(n)) \approx 0,9n + 0,3$. Отсюда максимальная сила дуплета будет равна

$$P \approx \lambda^2(0,9N^1 + 0,3N^2) \quad (7-2)$$

Итак, формула (7-2) показывает, как соотносятся ДПМ мышц в момент достижения максимальной силы и максимальная сила дуплета. Эта формула показывает, например, что при уменьшении ДПМ в медленной мышце и в 3 раза меньшем по амплитуде увеличении ДПМ в быстрой мышце максимальная сила дуплета остается неизменной. Заметим, что соотношение (7-2) справедливо как при задержках стимуляции быстрой мышцы, так и при задержках стимуляции медленной мышцы.

Внутриклеточные процессы, протекающие в мышцах дуплета. Проведем анализ зависимости ПСД от задержки стимуляции одной из мышц дуплета, рассматривая поведение только быстрой мышцы. Мы уже наблюдали ранее, что максимальная ДПМ быстрой мышцы с ростом задержки стимуляции быстрой мышцы увеличивается, а с ростом задержки стимуляции медленной мышцы уменьшается. Покажем, что изменение ДПМ обусловлено изменением концентрации Са-TnC. В нашей модели ДПМ мышцы в силу формулы (3-3) пропорциональна произведению вероятности нахождения мостиком активного центра n_1 , вероятности присоединиться мостиком к найденному центру n_2 , величине зоны перекрытия и, наконец, концентрации

Ca-TnC комплексов в момент достижения ПСД. Сравнивая рисунки 16, А и 17, можно заметить, что зависимость максимальной ДПМ быстрой мышцы от задержки стимуляции и зависимость максимальной концентрации Ca-TnC комплексов аналогичны. Действительно, оказывается, что изменение произведения величин n_1 , n_2 и величины зоны перекрытия с ростом задержки стимуляции незначитель-

но по сравнению с изменением концентрации Ca-TnC комплексов в момент достижения ПСД. На рисунке 22 показаны относительные изменения концентрации Ca-TnC комплексов и произведения n_1 , n_2 и величины зоны перекрытия с ростом задержки стимуляции.

При задержках стимуляции медленной мышцы дуплета от 0 до 100 мс изменение концентрации Ca-TnC комплексов в быстрой мышце лежит в пределах 0-38%, изменение произведения величин n_1 , n_2 и величины зоны перекрытия лежит в пределах 0-6,3%. При задержках стимуляции быстрой мышцы дуплета от 0 до 100 мс изменение концентрации Ca-TnC комплексов в быстрой мышце лежит в пределах 0-31%, изменение произведения величин n_1 , n_2 и величины зоны перекрытия лежит в пределах 0-1,1%. Однако нельзя сказать, что изменение ДПМ в момент достижения ПСД с ростом задержки стимуляции происходит только за счет изменения концентрации Ca-TnC

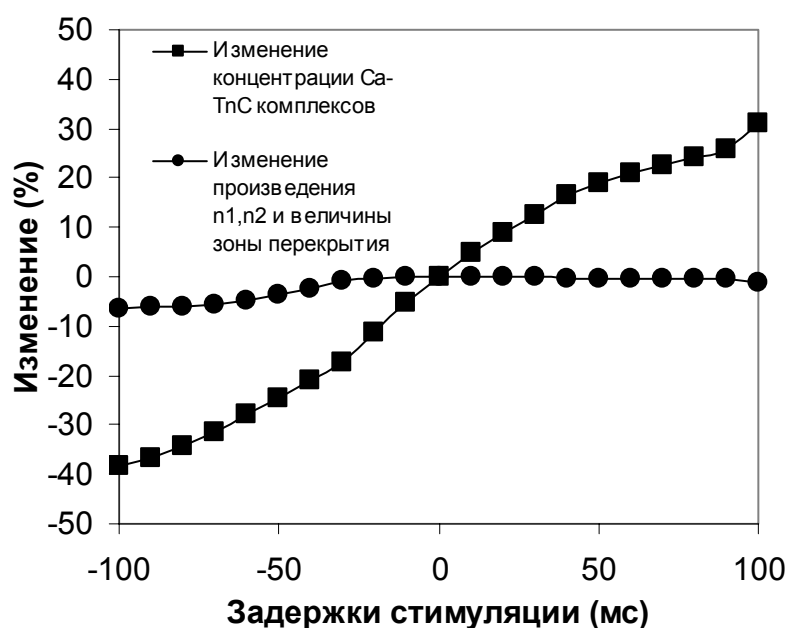


Рис. 22. Зависимости изменения концентрации Ca-TnC комплексов и произведения n_1 , n_2 и величины зоны перекрытия от задержки стимуляции. На рисунке показаны изменения концентрации Ca-TnC комплексов и произведения n_1 , n_2 и величины зоны перекрытия относительно 0 задержки стимуляции.

комплексов. Нужно учитывать, что само изменение концентрации Ca-TnC комплексов по сравнению с изоляцией происходит вследствие кооперативного эффекта изменения механохимического состояния. Напомним, что чем больше произведение вероятностей n_1 и n_2 , которые зависят от механических условий сокращения мышцы, тем меньше константа распада Ca-TnC комплексов. Другими словами, величина концентрации Ca-TnC в любой момент времени цикла сокращение-расслабление зависит от временного хода произведения вероятности n_1 и n_2 от начала цикла до этого момента.

На рисунке 23 показан временной ход изменения длины контрактильного элемента, вероятностей n_1 и n_2 , а также произведения $n_1 n_2$ при различных задержках стимуляции. В нашей модели вероятность n_1 , найти поперечным мостиком активный центр на толстой нити, зависящая от расстояния между толстой и тонкой нитями саркомера, пропорциональна длине контрактильного элемента, поэтому временной ход изменения длины контрактильного элемента и временной ход этой вероятности качественно не различаются (рис. 23, А, Б). Вероятность поперечным мостиком присоединиться к найденному центру зависит от скорости укорочения (рис. 23, В). Она увеличивается, если мышца растягивается или скорость укорочения относительно мала и существенно уменьшается при больших скоростях укорочения. На рисунке 23, Г видно, что минимум произведения вероятностей при задержке стимуляции быстрой мышцы на 50 мс лежит выше минимумов аналогичных произведений для задержки стимуляции медленной мышцы на 50 мс и для дуплета без задержки стимуляции. За ним следует график временного хода произведения вероятности для быстрой мышцы дуплета без задержки стимуляции, затем идет график для быстрой мышцы дуплета при задержке стимуляции медленной мышцы на 50 мс. Поэтому вследствие изменения $n_1 n_2$ с ростом задержки стимуляции быстрой мышцы константа распада Ca-TnC комплексов уменьшается и происходит увеличение максимальной концентрации

Ca-TnC комплексов. Напротив, с ростом задержки стимуляции медленной мышцы происходит увеличение константы распада и соответственно уменьшение максимальной концентрации Ca-TnC комплексов.

Итак, можно сделать вывод, что увеличение ДПМ в момент достижения ПСД с ростом задержки быстрой мышцы происходит за счет того, что с увеличением задержки стимуляции увеличивается произведение вероятностей $n_1 n_2$, и вследствие этого уменьшается константа распада Ca-TnC комплексов, в результате чего увеличивается максимальная концентрация Ca-TnC комплексов.

На рисунке 24 показана зависимость средней силы поперечного мостика в момент достижения ПСД от задержки стимуляции одной из мышц дуплета относительно средней силы мостика при 0 задержке стимуляции. Видно, что с ростом задержки стимуляции быстрой мышцы от 0 до 100 мс средняя сила мостика падает на 40%. При задержках стимуляции медленной мышцы средняя сила мостика сначала возрастает на 20% до задержки стимуляции 30 мс, а затем остается практически на постоянном уровне. Чтобы объяснить эту зависимость, обратим внимание на скорость укорочения контрактильного

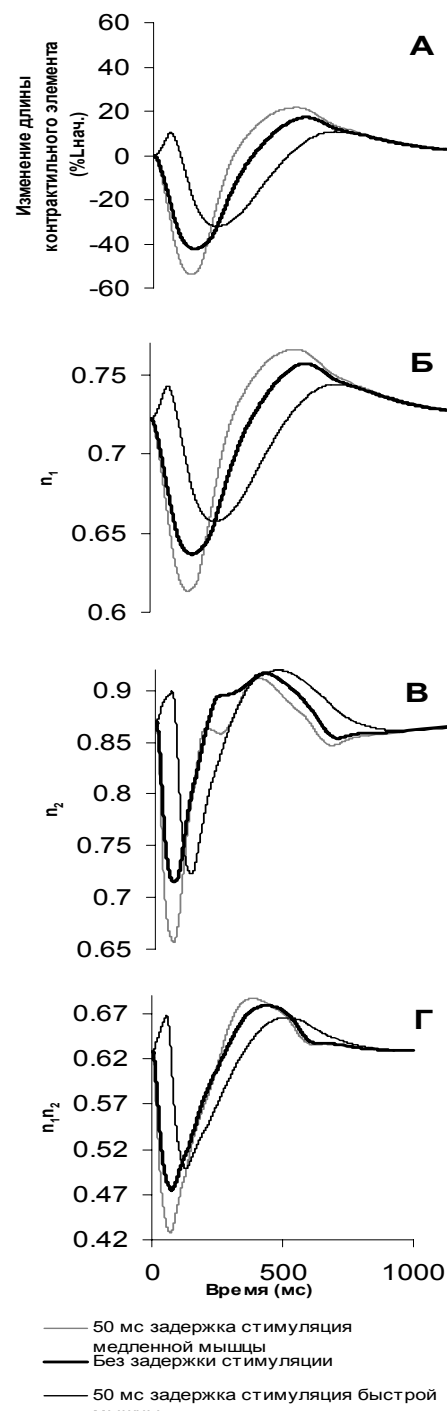


Рис. 23. Временной ход изменения длины контрактильного элемента, n_1 , n_2 и произведения n_1 и n_2 . На рисунке изображен временной ход изменения длины контрактильного элемента, n_1 , n_2 и произведения n_1 и n_2 при задержке стимуляции медленной мышцы 50 мс, быстрой мышцы 50 мс и без задержки стимуляции.

элемента в момент достижения ПСД. На рисунке 25, А показана зависимость скорости изменения длины контрактильного элемента от задержки стимуляции и зависимость средней силы поперечного мостика от скорости изменения длины контрактильного элемента (рис. 25, Б). Из рисунка видно, что скорость изменения длины контрактильного элемента с ростом задержки стимуляции быстрой

мышцы падает, меняя знак на противоположный от 0.06 до $-0.06V_{max}$ мышцы (рис. 25, А). При задержке стимуляции медленной мышцы контрактильный элемент быстрой мышцы дуплета растягивается и скорость удлинения растет, когда задержка стимуляции лежит в пределах $0 - 90$ мс от 0.06 до $0.17V_{max}$. На другом рисунке (рис. 25, Б) приведена зависимость средней силы мостика от скорости изменения длины контрактильного элемента. На этом рисунке видно, что на промежутке $0.1-0.4 V_{max}$ средняя сила мостика меняется относительно мало. Сопоставляя эти наблюдения, можно сделать вывод, что средняя сила мостика с ростом задержки стимуляции медленной мышцы от 30 до 100 мс будет оставаться относительно постоянной (рис. 7-14).

Итак, на максимальную силу дуплета влияют два действующих друг против друга фактора. С одной стороны, с ростом задержки стимуляции быстрой мышцы увеличивается ДПМ быстрой мышцы в момент достижения

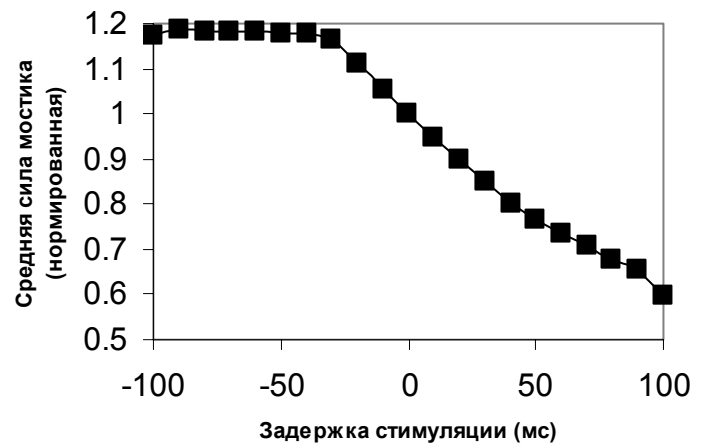


Рис. 24. Зависимость средней силы поперечного мостика от задержки стимуляции одной из мышц дуплета. На рисунке показана зависимость средней силы мостика быстрой мышцы дуплета от задержки стимуляции одной из мышц дуплета. По оси абсцисс отложены задержки стимуляции в мс. Положительные задержки стимуляции – задержки стимуляции быстрой мышцы дуплета, отрицательные – медленной. По оси ординат отложена средняя сила мостика, нормированная на среднюю силу при 0 задержке стимуляции.

ПСД, с другой стороны - средняя сила мостиков быстрой мышцы с ростом задержки стимуляции быстрой мышцы уменьшается. При задержках стимуляции медленной мышцы от 30 до 100 мс средняя сила мостиков быстрой мышцы остается относительно постоянной, в то время как ДПМ сильно падает, что приводит к сильному падению максимальной силы дуплета по сравнению с задержками стимуляции быстрой мышцы. При задержках стимуляции быстрой мышцы ПСД меняется относительно мало, так как падение средней силы мостика компенсируется увеличением ДПМ.

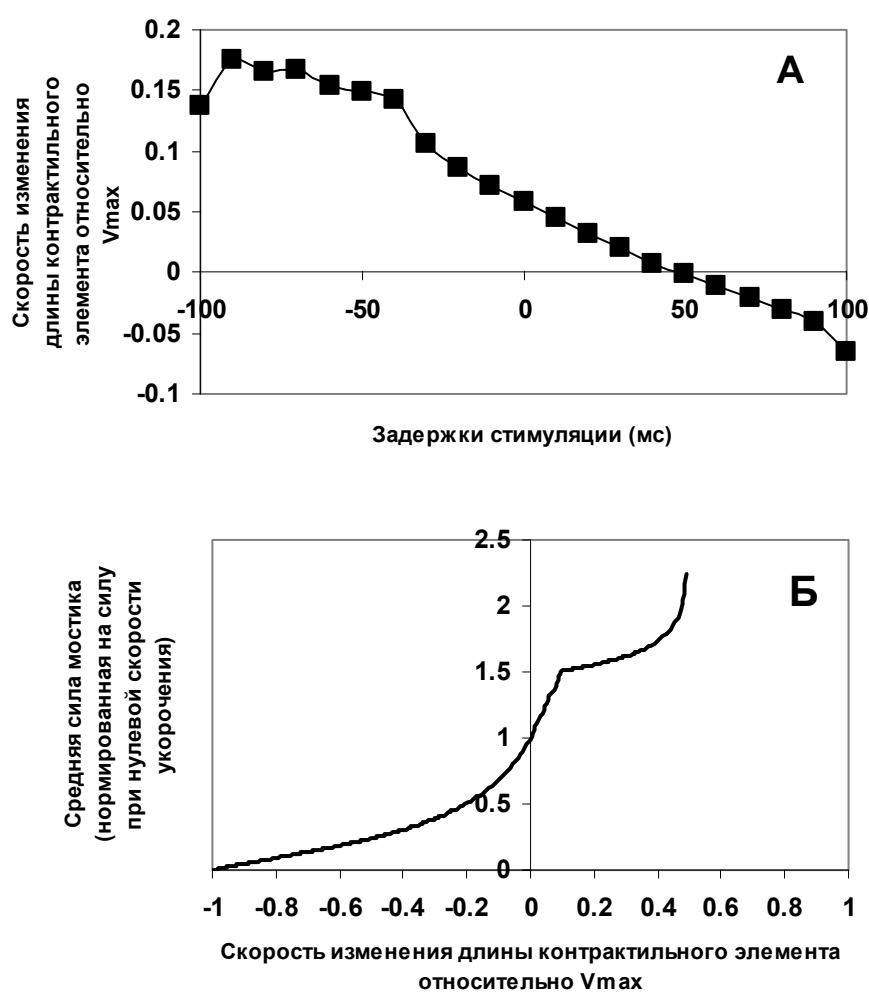


Рис. 25. Зависимость скорости изменения длины контрактного элемента быстрой мышцы дуплета в момент достижения ПСД от задержки стимуляции одной из мышц дуплета и средней силы поперечных мостиков от скорости изменения длины контрактного элемента. На рисунке показана зависимость скорости изменения длины контрактного элемента быстрой мышцы дуплета в момент достижения ПСД от задержки стимуляции одной из мышц дуплета (А) и средней силы поперечных мостиков от скорости изменения длины контрактного элемента (Б).

8. Результаты численных экспериментов на параллельном виртуальном дуплете

В отличие от последовательного дуплета, взаимодействие элементов параллельного дуплета происходит в изотоническую фазу сокращения.

На рисунке 26 показаны постнагрузочные сокращения дуплета. До тех пор, пока сила дуплета не достигнет величины постнагрузки, мышцы сокращаются независимо друг от друга. Взаимодействие между элементами происходит в изотоническую фазу, т.е. в промежуток времени, когда сила дуплета остается постоянной. В эту фазу силы мышц перераспределяются таким образом, что сила дуплета остается постоянной. Учитывая это, нас прежде всего интересовали характеристики, связанные с постнагрузочным режимом сокращения дуплета, в частности зависимость сила – скорость.

Напомним, что для вы-

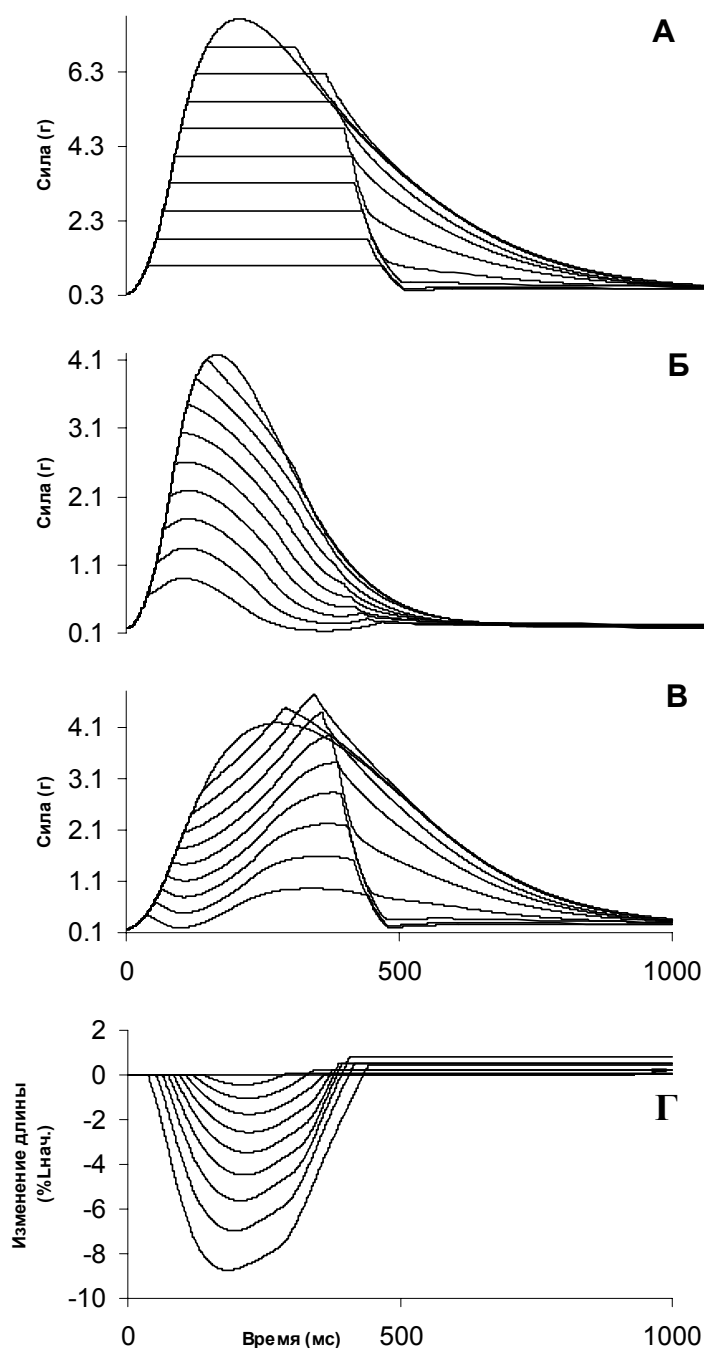


Рис. 26. Постнагрузочные сокращения дуплета. На рисунке показаны постнагрузочные сокращения дуплета. Показаны временной ход силы дуплета (А), быстрой мышцы (Б), медленной мышцы. На нижнем графике (Г) приведено укорочение дуплета.

бранных нами параметров модели элементов последовательного неоднородного дуплета, кривая зависимости сила – скорость для быстрой мышцы дуплета, построенной по серии ее постнагрузочных сокращений в изоляции, лежит выше аналогичной кривой для медленной мышцы дуплета (рис. 27). Это означает, что при фиксированной нагрузке быстрая мышца укорачивается с большей скоростью.

Для параллельного дуплета будем строить зависимость сила скорость следующим образом. По оси абсцисс откладываются максимальная скорость укорочения дуплета, а по оси ординат – соответствующие ей силы элементов дуплета и их сумма.

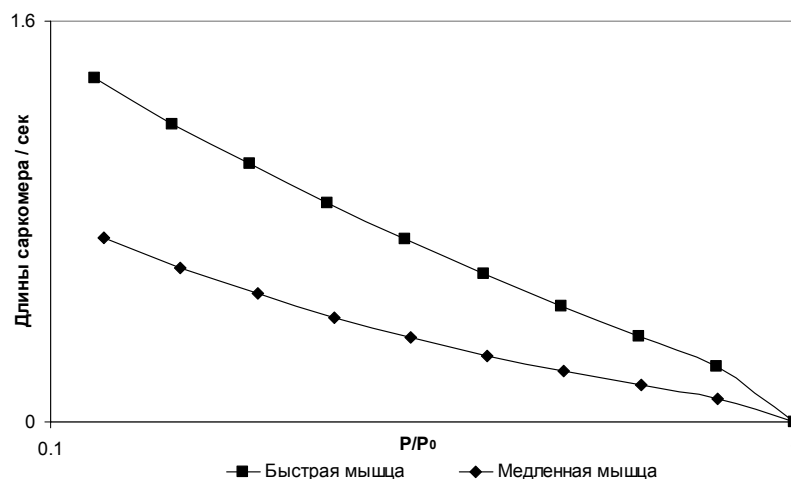


Рис. 27. Зависимости сила-скорость. На рисунке показаны зависимости сила скорость для мышц в изоляции, полученные путем моделирования изотонических сокращений быстрой и медленной виртуальных мышц.

Нас интересовали ответы на следующие вопросы. Как изменяются зависимости сила-скорость для дуплета по сравнению с соответствующими характеристиками быстрой и медленной мышцы в изоляции? Как ведут себя кривые сила-скорость для дуплета при введении задержки стимуляции одной мышцы дуплета относительно другой?

По сравнению с изоляцией, зависимости сила скорость для мышц дуплета сближаются незначительно. С введением задержки стимуляции быстрой мышцы дуплета, кривые сила-скорость для мышц дуплета сближаются почти до полного совпадения. Из рисунка 28 видно, что в дуплете без задержки стимуляции кривые сила скорость для мышц дуплета близки к таковым в изоляции. При задержке стимуляции быстрой мышцы на 50 мс эти

кривые сближались. Зависимость сила-скорость для самого дуплета с введением задержки стимуляции меняется относительно мало. Эффект сближения кривых сила-скорость был впервые обнаружен в экспериментах на биологических дуплетах. В настоящей работе мы покажем механизмы, лежащие в его основе.

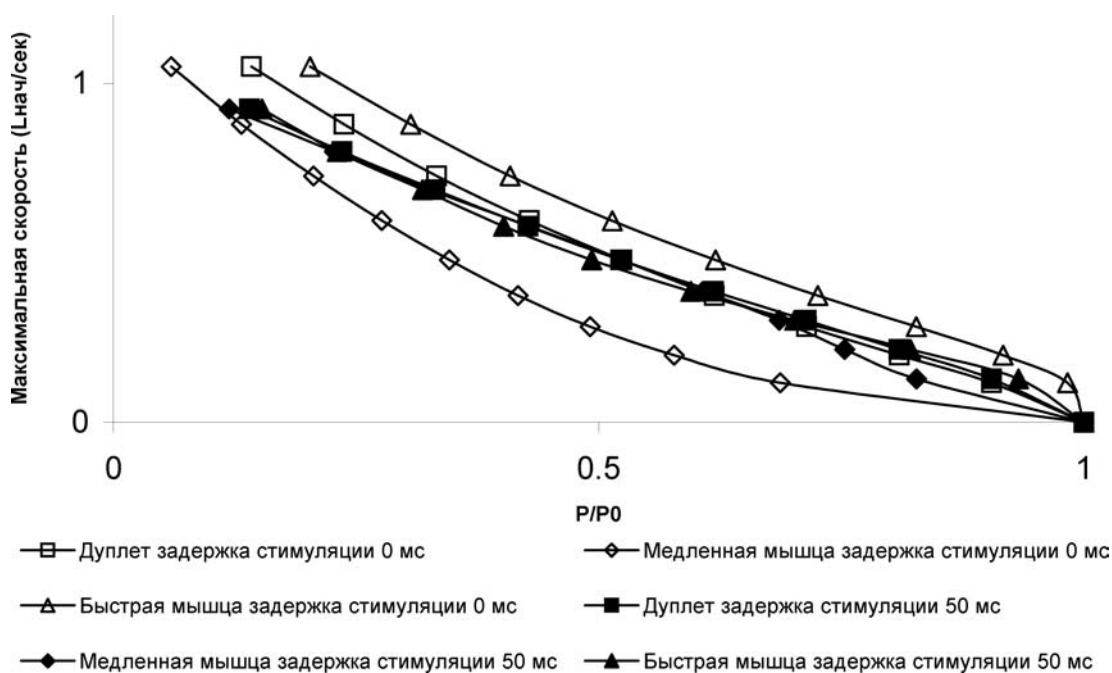


Рис. 28. Зависимости сила скорость для дуплета и его мышц при задержке стимуляции 0 и 50 мс быстрой мышцы дуплета.

Аналогичным образом при задержке быстрой мышцы ведет себя зависимость работы мышцы по поднятию груза от величины постнагрузки. На рисунке 29 видно, что для быстрой мышцы дуплета при задержке стимуляции быстрой мышцы на 50 мс работа падает по сравнению с работой мышцы для дуплета без задержки стимуляции. Напротив, работа медленной мышцы по поднятию груза возрастает. В результате работа самого дуплета практически не меняется.

Заметим, что изменение работы по поднятию груза для мышц дуплета можно объяснить сдвигом фронта нарастания изометрической силы мышцы, стимулируемой позднее. В самом деле, при одновременной стимуляции быстрая мышца развивает большее напряжение к моменту начала укорочения,

чем медленная мышца. С увеличением задержки стимуляции и сдвигом фронта нарастания силы средняя нагрузка на быструю мышцу уменьшается,

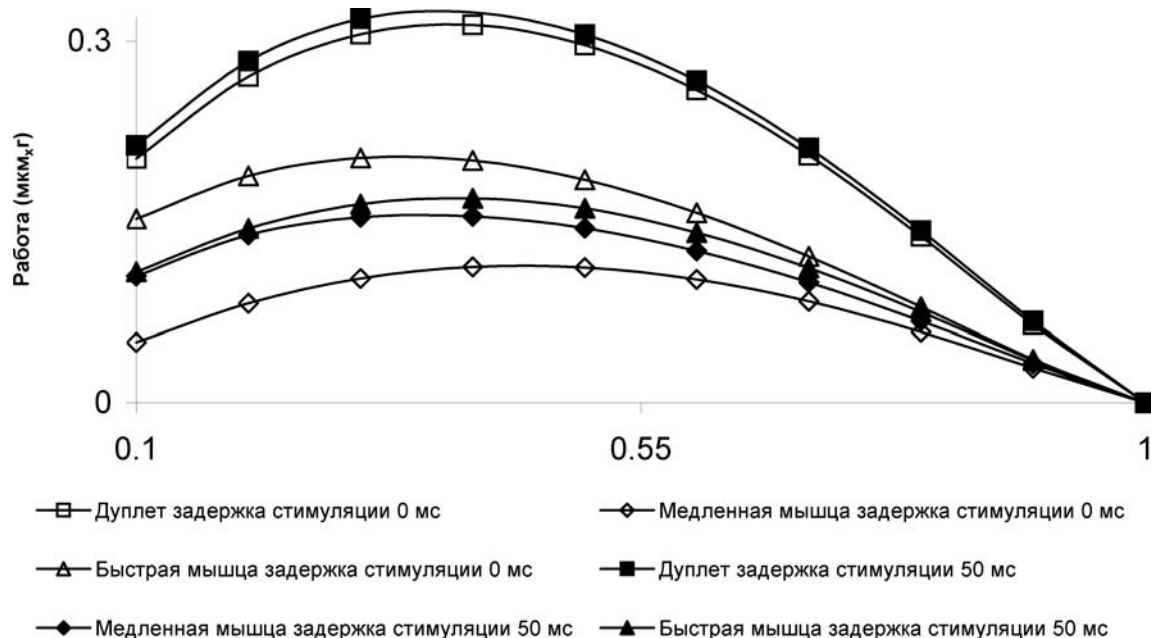


Рис.29. Зависимость работы совершаемой по поднятию груза от величины постнагрузки для дуплета и его мышц.

а на медленную, соответственно, увеличивается. Таким образом, при изменении задержки стимуляции происходит изменение величины работы, совершаемой мышцами по поднятию груза. Все это справедливо при малом изменении укорочения дуплета в зависимости от задержки.

Совершенно аналогично должны сближаться зависимости сила-скорость для мышц дуплета. Но, казалось бы, к моменту достижения максимальной скорости укорочения силы мышц должны перераспределиться в соответствии с зависимостью сила-скорость для мышц в изоляции. Это несоответствие можно объяснить следующим образом. Если построить зависимость скорости укорочения контрактильного элемента в момент достижения максимальной скорости укорочения мышцы от силы в этот момент при какой либо задержке стимуляции, то можно заметить, что эта зависимость практически не отличается для мышцы в изоляции и дуплете. Этот факт говорит о

том, что скорость укорочения контрактильного элемента мышцы в дуплете не изменяется по сравнению с изоляцией. Так как скорость укорочения мышцы является суммой скоростей контрактильного и последовательного элемента, то причину изменения зависимостей сила-скорость для мышц дуплета следует искать в изменении скорости укорочения последовательного элемента.

Заметим, что скорость укорочения мышцы в изоляции при изотонических сокращениях практически совпадает со скоростью укорочения контрактильного элемента в том случае, если жесткость параллельного элемента мала. В самом деле, сила изотонических сокращений остается постоянной:

$$(8-1)$$

Выразив в (8-1) силу мышцы как сумму сил последовательного и параллельного нелинейно-упругих элементов, используя (3-1) и (3-2), получим: $P = P_{SE} + P_{PE} = \beta_1(e^{\alpha_1(l_2-l_1)} - 1) + \beta_2(e^{\alpha_2 l_2} - 1) = const$. Обозначим скорость сокращения последовательного элемента v_{se} и продифференцируем левую и правую часть по времени: $\alpha_1 \beta_1 e^{\alpha_1(l_2-l_1)} \left(\frac{dl_2}{dt} - \frac{dl_1}{dt} \right) + \alpha_2 \beta_2 e^{\alpha_2 l_2} \frac{dl_2}{dt} = 0$, отсюда $\alpha_1 P_{SE} v_{se} + \alpha_1 \beta_1 v_{se} = -P'_{PE}$. Выразив скорость сокращения последовательного элемента v_{se} , получим:

$$v_{se} = \frac{-P'_{pe}}{\alpha_1(P_{se} + \beta_1)} \quad (8-2)$$

Учитывая, что жесткость параллельного элемента мала, можно считать $v_{se} \approx 0$.

В отличие от изоляции, нагрузки изотонических сокращений дуплета, прикладываемые к каждой мышце, меняются в течение сокращения и формула (8-2) принимает вид:

$$v_{se} = \frac{P' - P'_{pe}}{\alpha_1(P_{se} + \beta_1)}, \text{ где } P' - \text{ скорость изменения силы мышцы в дуплете,}$$

или пренебрегая жесткостью параллельного элемента

$$v_{se} \approx \frac{P'}{\alpha_1(P + \beta_1)}. \quad (8-3)$$

Формула (8-2) показывает, что для мышц в изоляции скорость укорочения последовательного элемента близка к 0. Напротив, в дуплете мышцы сокращаются ауксотонически, т.е. под переменной нагрузкой, поэтому скорость укорочения последовательного элемента не равна 0. Формула (8-3) показывает, что скорости изменения длины последовательного элемента противоположны по знаку и не равны по модулю. Так как производные сил мышц равны по модулю и противоположны по знаку, у одной из мышц дуплета скорость укорочения последовательного элемента будет положительна, а у другой отрицательна. Эта добавка изменяет скорость укорочения мышцы в дуплете для фиксированной нагрузки. Скорости укорочения последовательного элемента в момент достижения максимальной скорости укорочения мышц не равны по модулю даже в случае одинаковой жесткости последовательных элементов мышц. Причиной этому служат разные нагрузки, прикладываемые к мышцам в момент достижения максимальной скорости укорочения дуплета. С увеличением задержки стимуляции быстрой мышцы для фиксированной постнагрузки изменяются нагрузки, прикладываемые к мышцам в момент достижения максимальной скорости укорочения дуплета, и, следовательно, изменяются скорости укорочения последовательных элементов мышц. Поскольку скорости укорочения последовательных элементов не равны по модулю, постольку изменяется скорость укорочения дуплета (в нашем случае эти изменения незначительны).

Вышеописанные рассуждения показывают, что в изотоническом режиме сокращения дуплета в основе вышеописанного эффекта взаимодействия лежат скорее реологические особенности мышц сердца, а не внутримолекулярные процессы, протекающие в них. Сделанный вывод подтверждают эксперименты с дуплетом, у которого жесткость последовательных элементов очень высока, что фактически соответствует отсутствию последовательных элементов. В этих экспериментах вышеописанный эффект не наблюдался.

9. Эксперименты на гибридном дуплете

В эксперименте исследовались последовательные гибридные дуплеты, состоящие из живой мышцы (ЖМ) и виртуальной мышцы (ВМ) (рис. 30, А). Параметры модели были выбраны таким образом, что амплитуда силы, развиваемой ВМ, равнялась амплитуде силы ЖМ. В пассивном состоянии для ЖМ были получены зависимости напряжение-деформация, на основе которых были рассчитаны параметры для параллельного нелинейно-упругого элемента ВМ. В результате жесткости ВМ и ЖМ были близки друг к другу. Длина ЖМ была пересчитана в длинах саркомера, в результате был получен коэффициент, на который умножалась длина ВМ. Рассматривались два режима сокращения дуплета: изометрический (рис. 30, А, Б) и постнагрузочный (рис. 30, В, Г). Наряду с этим проводились численные эксперименты на виртуальном дуплете, в котором одна из мышц была идентична ВМ гибридного дуплета, а вторая мышца подбиралась таким образом, что ее временной ход развития изометрического напряжения (рис. 30, А) сходен с таковым для ЖМ.

Как уже отмечалось в главе, посвященной виртуальному дуплету, мышцы последовательного дуплета взаимодействуют только в изометрическую фазу сокращения дуплета. Тем не

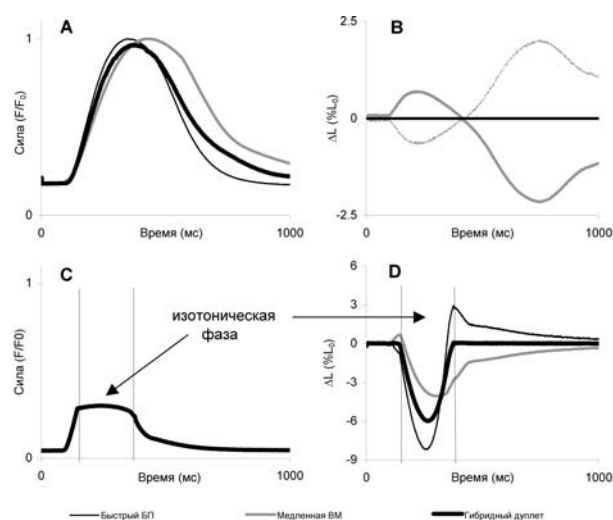


Рис. 30. Сокращение гибридного дуплета. **А:** изометрические силы, развиваемые биологическим препаратом (трабекула правого желудочка крысы, тонкая черная линия) и виртуальной мышцей (жирная светлая линия) в изоляции, и их последовательным соединением - дуплетом (жирная черная линия). ЖМ и ВМ имеют одинаковую амплитуду развиваемого изометрического напряжения, которая используется для нормировки силы дуплета. **Б:** укорочение/удлинение (dL) элементов дуплета, при постоянной длине дуплета. **В:** развитие силы дуплета во время его постнагрузочного сокращения. **Г:** укорочения/удлинения дуплета и его элементов во время постнагрузочного сокращения дуплета.

менее, укорочения мышц дуплета в изотоническую фазу изменяются по сравнению с изоляцией, так как этой фазе предшествует изометрическая фаза, в которой активное состояние мышц изменяется в результате их взаимодействия друг с другом (рис. 30, Г).

Также как и для виртуальных дуплетов, мы исследовали влияние временной задержки между стимуляцией элементов гибридного дуплета на сокращение дуплета [51], имитируя распространение возбуждения в сердечной ткани. Рассматривались задержки стимуляции между элементами дуплета от 0 до 100 мс. Нужно отметить, что в экспериментальных условиях мышца работает при меньшей температуре, чем *in vivo*, поэтому у нее увеличивается время достижения максимума изометрической силы (ВДМ) и характеристическое время расслабления, и, как следствие, нужно рассматривать больший диапазон задержек стимуляции между элементами дуплета, чем диапазон существующих задержек стимуляции между кардиомиоцитами из различных отделов интактного сердца.

Поведение гибридного дуплета полностью подтверждает предсказания, полученные в рамках виртуального дуплета. На рисунке 31, А показана зависимость максимального изометрического напряжения дуплета от задержки стимуляции одного из элементов дуплета для гибридного и виртуального дуплета.

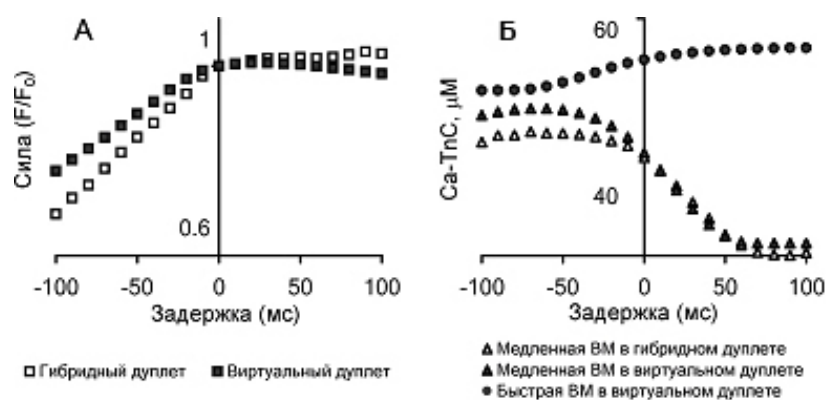


Рис. 31. Влияние задержки возбуждения. **А:** зависимость максимальной изометрической силы неоднородных дуплетов от величины задержки возбуждения между мышцами дуплета (положительное значение задержки соответствует задержке быстрой мышцы, отрицательное - задержке медленной мышцы). Гибридный дуплет составлен из ЖМ и медленной ВМ, виртуальный дуплет составлен из быстрой и медленной ВМ. **Б:** Зависимость максимума концентрации Ca-TnC комплексов в виртуальных мышцах неоднородных дуплетов от задержки стимуляции.

гибридного и виртуального дуплета. Справа от 0 задержки лежат задержки

стимуляции быстрого элемента дуплета, а слева - медленного. Видно, что при увеличении задержки стимуляции быстрого элемента как гибридный дуплет, так и виртуальный дуплет показывают относительно стабильный сократительный ответ. Напротив, увеличение задержки стимуляции медленной мышцы приводит к резкому падению развиваемого напряжения в дуплете. Благодаря механизму кооперативного изменения состояния Ca-TnC комплексов, заложенному в используемой модели мышечного сокращения, изменение механических условий сокращения мышцы влияет на внутриклеточную кинетику Ca и Ca-TnC комплексов. На рисунке 31, Б показана зависимость максимальной концентрации Ca-TnC комплексов в ВМ гибридного дуплета от задержки стимуляции его элементов. Для сравнения приведены аналогичные зависимости для мышц виртуального дуплета. Как видно из рисунка, зависимости для медленной мышцы виртуального и гибридного дуплета качественно не отличаются, что говорит о хорошем соответствии результатов, полученных на виртуальном и гибридном дуплете.

Оказалось, что как в виртуальном, так и в гибридном последовательных дуплетах к задержкам стимуляции быстрой мышцы устойчивы такие характеристики, как зависимость сила-скорость и длина-сила дуплета. По серии постнагрузочных сокращений были построены зависимости сила – скорость

для гибридного дуплета (рис. 32, А) для задержек стимуляции на 50 мс быстрой и медленной мышцы, а также при синхронной стимуляции элементов дуплета. Кривые для задержки стимуляции быстрой мышцы и син-

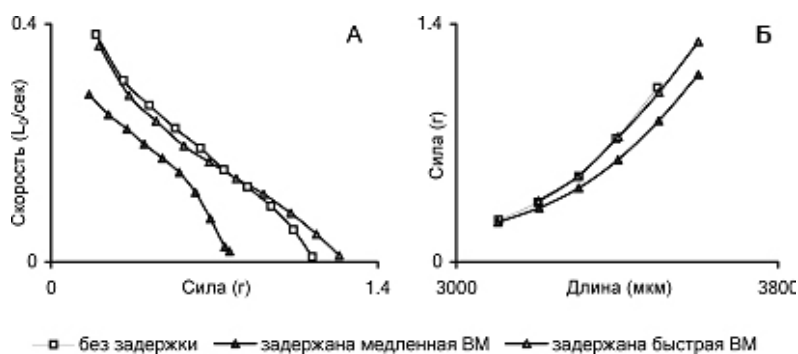


Рис. 32. Влияние задержки возбуждения на характеристики сила-скорость и длина-сила дуплета. **А:** Зависимости сила-скорость дуплета при задержках стимуляции элементов дуплета на 0 и 50 мс **Б:** Зависимость длина-сила для изометрических сокращений дуплета при тех же задержках.

хронной стимуляции практически совпадают, а кривая для задержки стимуляции медленной мышцы лежит значительно ниже. Аналогично ведет себя зависимость максимальной силы изометрического сокращения от начальной длины (рис. 32, Б). Эти результаты еще раз показывают устойчивость сократительной функции дуплета при задержках стимуляции быстрой мышцы.

Приведенные эксперименты подтверждают результаты, полученные на виртуальном дуплете. Качественное совпадение результатов позволяет предположить, что выводы, сделанные в рамках исследования виртуального дуплета, справедливы и для поведения реальных мышц в неоднородной миокардиальной ткани.

10.Расширение метода дуплетов: одномерные модели неоднородной сердечной ткани

Как показали наши исследования, виртуальный дуплет является хорошей моделью для исследования влияния неоднородности на сократительную функцию сердца, позволяющей делать разнообразные эксперименты. Но у него существует ряд недостатков. Во-первых, в нормальном миокарде заметные различия механических характеристик наблюдается у расположенных в существенно удаленных друг от друга регионов (например, субэндокарде и субэпикарде или в кардиомиоцитах базы и верхушки). Во-вторых, задержка стимуляции между смежными кардиомиоцитами хотя и существует, но она составляет доли миллисекунд. В поставленных же нами экспериментах рассматривались задержки стимуляции от 0 до 100 мс. Мы рассматривали результаты, полученные на виртуальном дуплете, как некоторую аппроксимацию взаимодействия двух смежных участков ткани, но остается невыясненным вопрос, насколько такое обобщение правомочно.

Наиболее естественный способ избавиться от вышеописанных недостатков метода - расширение метода мышечных дуплетов на так называемые мышечные цепочки. Здесь мы будем рассматривать только последовательные мышечные цепочки. Сформулируем основные правила, которым подчиняется цепочка из последовательно соединенных мышц.

1. Длина цепочки равна сумме длин элементов входящих в цепочку.
2. Силы, развиваемые элементами цепочки равны между собой и равны силе, развиваемой цепочкой.

Далее возникает вопрос - как распределять параметры модели среди элементов цепочки? Был выбран наиболее простой вариант, в котором каждый параметр модели элемента цепочки задавался следующим образом:

$$P_{i,j} = p_j(1 - \mu_i) + q_j\mu_i, \quad (10-1)$$

где $P_{i,j}$ – j -й параметр i -ого элемента, p_j, q_j – значения j -го параметра из двух различных наборов параметров одиночной модели мышечного сокращения, которые были использованы для быстрого и медленного элемента неоднородного дуплета соответственно, μ_i – число из отрезка от 0 до 1.

В последовательном виртуальном дуплете мы проводили численные эксперименты, когда стимуляция одного из элементов дуплета задерживается. Введем понятие задержки стимуляции для мышечной цепочки. Будем говорить, что в цепочке существует задержка стимуляции T , если T – задержка стимуляции между крайними элементами. Задержка между соседними элементами одинакова для всех элементов и $\Delta T = \frac{T}{N-1}$.

Величины μ_i в принципе могут быть любыми, но далее мы будем использовать два подхода для задания μ_i . Первый подход заключается в том, что μ_i задаются следующим образом $x_i = f\left(\frac{i-1}{N-1}\right)$, где f – некоторая функция, удовлетворяющая условию: $0 \leq f(x) \leq 1$ при $0 \leq x \leq 1$. Этот подход соответствует градуальному изменению свойств элементов. Вторым подходом состоит в том, что в качестве $\{\mu_i\}$ используются случайные величины с фиксированным распределением. Таким образом, мы моделировали цепочку с выраженным асинхронизмом элементов, распределенным либо регулярно, либо случайно. В частности, для имитации участка ткани с монотонно изменяющимися свойствами мы задавали $f(x) = x$. Ранее в последовательном дуплете мы подбирали параметры модели таким образом, чтобы амплитуды сил изометрических сокращений элементов дуплета в изоляции были равны друг другу. Выбор параметров модели с помощью уравнения (10-1) не гаран-

тирует, что амплитуды изометрических сил элементов цепочки будут одинаковы. Для упрощения анализа данных, получаемых в результате экспериментов на цепочках, мы умножали коэффициенты λ , и β_1 в формуле (3-1) каждого элемента цепочки на некоторое число, для того чтобы выровнять амплитуды изометрических сил элементов цепочки в изоляции.

Возникает вопрос – как зависит поведение цепочки с фиксированной функцией f от числа ее элементов. Возьмем в качестве функции f линейную функцию $f=x$. Если количество элементов равно двум, получим последовательный дуплет, рассмотренный нами ранее. Далее при фиксированной задержке стимуляции зарегистрируем изометрические сокращения цепочки при различном количестве ее элементов. Для цепочки с n элементами получим среднеквадратичное отклонение кривой временного хода силы изометрического сокращения

от такой же кривой для цепочки с $n-1$ элементами при задержке стимуляции $T=50$ мс. Зависимость среднеквадратичного отклонения от числа элементов в цепочке показывает, что уже при восьми элементах цепочки среднеквадратичное отклонение меньше 0,125% от максимальной силы дуплета. С дальнейшим увеличением числа элементов в цепочке среднеквадратичное отклонение падает практически до 0.

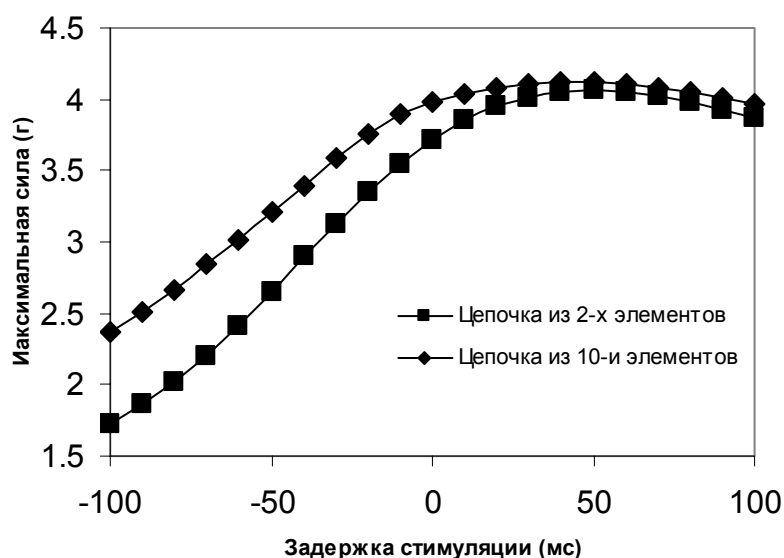


Рис. 33. Зависимости максимальной силы от задержки стимуляции для цепочек состоящих из 2-х (дуплет) и 10-и элементов.

Поэтому в дальнейших экспериментах мы будем использовать цепочку, состоящую из 10 элементов.

Построим зависимость максимальной силы изометрических сокращений цепочки от задержки стимуляции. На рисунке 33 показаны зависимости максимальной силы от задержки стимуляции цепочек состоящих из 2-х и 10-и элементов с $f=x$. Нужно отметить, что для выбранных начальных наборов параметров с увеличением μ_i увеличивается время достижения максимума силы (ВДМ) i -го элемента цепочки, сокращающегося в изоляции. Поэтому чем больше μ_i величина, тем «медленнее» соответствующий элемент.

Видно, что качественно зависимость ПСД цепочек от задержки стимуляции не отличаются. Но для цепочки из 10 элементов кривая лежит несколько выше по сравнению с кривой для цепочки из двух элементов. Кроме того, меняется характер временного хода силы, развиваемой цепочкой. На рисунке 34 показан временной ход силы для дуплета и цепочки из десяти элементов при задержке стимуляции 0 и 50 мс. Можно заметить разницу в расслаблении цепочек при одинаковых задержках стимуляции. С этим на-

блюдением согласуются зависимости t_{30} от задержки стимуляции для обеих цепочек (рис 35). По сравнению с цепочкой из двух элементов, t_{30} для цепочки из десяти элементов с ростом задержки стимуляции изменяется незначительно (в пределах 40 мс), в то время как для цепочки из двух

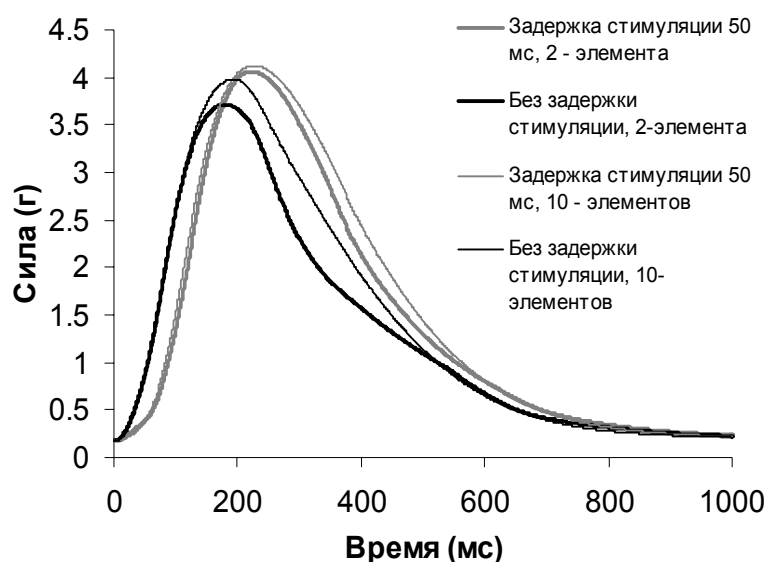


Рис. 34. Временной ход силы для дуплета и цепочки при синхронной стимуляции элементов и с задержкой стимуляции быстрой мышцы на 50 мс.

элементов t_{30} меняется в пределах 170 мс.

Кроме цепочек с детерминированной функцией распределения свойств элементов в цепочке мы рассматривали цепочки со случайным набором свойств элементов. В этом случае в качестве μ_i использовали случайные величины лежащие между 0 и 1 с равномерной функцией распределения.

На рисунке 36 показаны зависимости максимальной силы от задержки стимуляции для однородных цепочек, состоящих из быстрой и медленной мышц дуплета, а также цепочка с равномерным случайным распределением свойств элементов. Видно, что, как и для однородного дуплета, максимальная сила однородных цепочек падает. Кривая для цепочки с равномерным распределением свойств элементов легла между кривыми для однородных дуплетов.

Итак, можно сказать, что качественно результаты, полученные для дуплета и цепочки, не различаются. Мышечные цепочки позволяют исследовать более широкий класс неоднородности в миокардиальной ткани, но

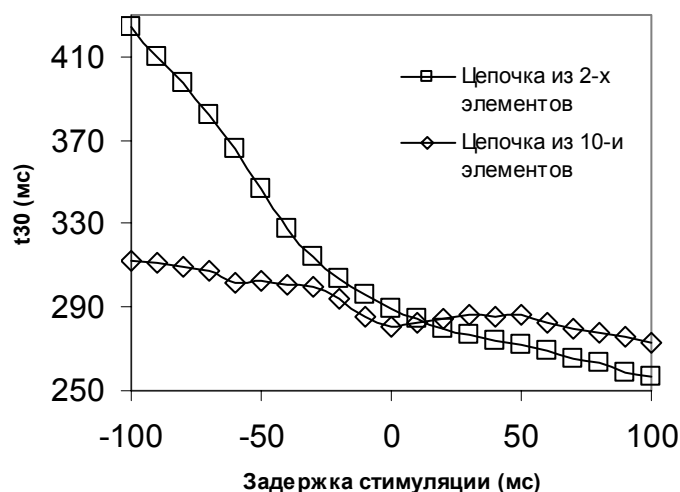


Рис. 35. Зависимости t_{30} от задержки стимуляции для цепочек состоящих из 2-х и 10-и элементов.

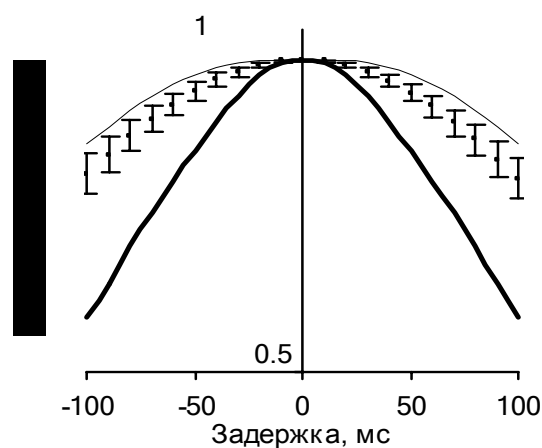


Рис. 36. Зависимости максимальной силы от задержки стимуляции для цепочек с различным распределением свойств элементов. Все элементы - быстрый элемент дуплета (жирная кривая), медленный элемент дуплета (тонкая кривая). Цепочка с равномерным распределением свойств.

мышечный дуэлет в силу своей относительной простоты позволяет выявлять основные закономерности, лежащие в основе взаимодействия неоднородных элементов.

Заключение

Основная проблема, которой посвящена работа, - биомеханика неоднородного миокарда. Эта проблема возникла после того, как экспериментально было выяснено, что в толще стенок желудочков клетки миокарда отличаются по своим биомеханическим, электрофизиологическим и биохимическим характеристикам. Важно, что до этих наблюдений вся биомеханика сердечной мышцы была построена на предположении, что миокард однороден, т.е. состоит из тождественных по своим характеристикам кардиомиоцитов.

Для выяснения фундаментальных закономерностей механического взаимодействия между неоднородными сократительными элементами миокарда потребовалась разработка простейших и вместе с тем фундаментальных экспериментальных и теоретических моделей неоднородного миокарда. Такими экспериментальными моделями стал мышечный дуплет, состоящий всего лишь из двух неоднородных биологических объектов, например, двух мышц, иссеченных из живого сердца экспериментальных животных. Экспериментальная работа, проведенная на таких физиологических моделях, позволила вскрыть ряд закономерностей, присущих неоднородному миокарду. Однако эти исследования не могли дать сведений о природе молекулярно-клеточных механизмов, ответственных за механизмы выясненных закономерностей.

Вместе с тем ко времени проведения работ на дуплетах был известен обширный ряд фактов, вскрывающий молекулярно-клеточные механизмы мышечного сокращения. Была кристаллизована схема этого явления, в рамках которой в пространстве и во времени были упорядочены различные физико-химические процессы, контролирующие сокращение клеток сердечной мышцы и, что особенно важно, с достаточно большой вероятностью были измерены характерные константы этих процессов.

Изучение механизмов мышечного сокращения выявило его необычайную сложность: сложное переплетение процессов, контролирующих сокращение, наличие петель положительной и отрицательной обратной связи. Таким образом, для понимания регуляции сократительного акта в клетках сердечной мышцы требовалось построение математической модели. Такая модель была построена в отделе молекулярно-клеточной биомеханики Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

В рамках данной работы были поставлены задачи разработать теоретическую модель мышечного дуплета и вместе с экспериментаторами создать гибридную модель дуплета, в которой живая мышца в реальном времени взаимодействует с ее виртуальным партнером. Решение этих задач преследовало несколько целей:

1. Убедиться будет ли механическое поведение виртуальных и гибридных дуплетов качественно совпадать с механическим поведением биологических дуплетов? Если да, то какие молекулярно-клеточные процессы ответственны за динамическое взаимодействие между неоднородными элементами дуплета?
2. Выяснить, способны ли виртуальные и гибридные дуплеты предсказывать новые закономерности в неоднородном миокарде, которые в дальнейшем будут подтверждены экспериментально на биологических дуплетах?

Мы полагаем, что представленная работа дала ответы на эти вопросы и позволила сделать следующие выводы.

В диссертационной работе построены модели механически неоднородного миокарда: математические модели – виртуальный дуплет и одномерная модель неоднородной миокардиальной ткани, экспериментально-теоретическая модель – гибридный дуплет. Получены следующие результаты.

1. На основе имеющейся математической модели мышечного сокращения разработаны уравнения для последовательного и параллельного виртуального дуплета. Построенные математические модели неоднородного миокарда – виртуальные дуплеты имитируют механические и химические эффекты, возникающие в мышцах неоднородной миокардиальной системы.
2. Совместно с сотрудниками экспериментальной лаборатории биомеханики мышц Института иммунологии и физиологии УрО РАН была разработана экспериментально-теоретическая модель неоднородного миокарда – последовательный гибридный дуплет, в котором взаимодействие биологического препарата (папиллярной мышцы или трабекулы желудочка сердца) и математической модели мышечного сокращения происходит в реальном времени.
3. Для организации взаимодействия элементов гибридного дуплета разработано и внедрено специальное программное обеспечение. Создан пакет программ управления экспериментальной установкой с использованием HyperKernel - подсистемы реального времени ОС Windows NT. Программа управления в реальном времени обеспечивает обмен сигналами с аппаратной частью установки и параллельный расчет математической модели мышечного сокращения с дискретным входным воздействием.
4. Разработан и внедрен специальный алгоритм организации взаимодействия элементов гибридного дуплета, имитирующий взаимодействие между двумя биологическими объектами. Для этого построена «идеальная» модель гибридного дуплета, в рамках которой найдены условия сходимости рекуррентного метода приближенного решения системы к «идеальному», т.е. решению тождественно удовлетворяющему соответствующим уравнениям связи. Результаты исследования показали, что даже в отсутствии внешних и внутренних помех требуется

регуляризация предложенного метода организации взаимодействия. Кроме того, благодаря анализу разработанного алгоритма, показано, что устойчивость метода зависит от способа управления элементами гибридного дуплета. Так оказалось, что более устойчива схема, в рамках которой быстрая мышца дуплета управляется изменением длины, а медленная мышца - изменением нагрузки. Применение на практике разработанных алгоритмов организации взаимодействия элементов гибридного дуплета показало их удовлетворительное соответствие поставленной задаче.

5. Жесткие ограничения на время расчета математической модели в режиме реального времени в экспериментах на гибридных дуплетах, потребовали исследования жесткости системы дифференциальных уравнений модели. На основе анализа, который показал, что система относится к классу жестких, для ее численного решения реализован явно-неявный метод Эйлера и выбран приемлемый шаг интегрирования, согласующийся с дискретным тактом управления экспериментальной установки гибридного дуплета.
6. Для обработки экспериментальных данных разработана программа, позволяющая находить характеристики сокращения дуплета и его элементов, оформлять графически полученные результаты. Эта программа использовалась для обработки результатов как численных, так и физиологических экспериментов.
7. С помощью виртуального дуплета получены новые в рамках физиологии неоднородного миокарда закономерности. С учетом предсказаний на виртуальных дуплетах, проведены эксперименты на гибридных дуплетах. Качественное совпадение результатов, полученных на виртуальных и гибридных дуплетах, показывает, что математическая модель неоднородного миокарда хорошо воспроизводит результаты физиологических экспериментов.

8. В рамках виртуального дуплета выявлены и проанализированы возможные внутриклеточные механизмы, ответственные за наблюдаемые биомеханические эффекты.
9. Разработана одномерная модель неоднородного миокарда, которая является расширением метода виртуальных последовательных дуплетов. В рамках этой модели исследованы различные типы распределения механических свойств кардиомиоцитов в цепочке: однородные цепочки, цепочки с градуальным изменением свойств элементов и цепочки, в которых механические свойства кардиомиоцитов подчинялись равномерному случайному распределению, как это имеет место при некоторых видах патологии или в стареющем сердце.
10. В рамках построенных математических и экспериментальных моделей неоднородности получены результаты, описывающие связь между градиентами механических свойств миокарда и последовательностью активации клеток. Найдено, что механическая функция неоднородного миокарда обладает наибольшей сократительной устойчивостью к специфической задержке активации элементов только в том случае, если задерживается активация более быстрых элементов неоднородной миокардиальной системы. Это предсказание модели находит подтверждение в экспериментах по изучению связи между последовательностью активации и трансмуральными механическими свойствами кардиомиоцитов левого желудочка теплокровных животных.

Библиографический список использованной литературы

1. *Markhasin V.S., Katsnelson L.B., Nikitina L.V., et al.* Mathematical modeling of the contribution of mechanical inhomogeneity in the myocardium to contractile function // *Gen Physiol Biophys.* - 1997. - Vol. 16(2). - P. 101-37.
2. *Solovyova O., Katsnelson L.B., Guriev S., et al.* Mechanical inhomogeneity of myocardium studied in parallel and serial cardiac muscle duplexes: experiments and models // *Chaos, Solitons & Fractals.* - 2002. - Vol. 13. - P. 1685-1711.
3. *Мархасин В.С., Балакин А.А., Гурьев В. и др.* Электромеханическая неоднородность миокарда // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* - 2004. - №8. – Т. 90. - С. 1060-1076.
4. *Руткевич С. М., Мархасин В.С., Никитина Л.В. и др.* Экспериментальные модели неоднородного миокарда (метод дуплетов) // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* - 1997. - №4. – Т. 83. - С. 131-134.
5. *Wiggers C.J.* Interpretation of the intraventricular pressure curve on the basis of rapidly summated fractionate contractions. // *Am J Physiol.* - 1927. - Vol. 80(1). - P. 12.
6. *Brutsaert D.L.* Nonuniformity: a physiologic modulator of contraction and relaxation of the normal heart // *J Am Coll Cardiol.* - 1987. - Vol. 9(2). - P. 341-8.
7. *Katz A.M., Katz P.B.* Homogeneity out of heterogeneity // *Circulation.* - 1989. - Vol. 79(3). - P. 712-7.
8. *Tyberg J.V., Parmley W.W., Sonnenblick E.H.* In-vitro studies of myocardial asynchrony and regional hypoxia // *Circ Res.* - 1969. - Vol. 25(5). - P. 569-79.
9. *Cazorla O., Le Guennec J.Y., White E.* Length-tension relationships of sub-epicardial and sub-endocardial single ventricular myocytes from rat and ferret hearts // *J Mol Cell Cardiol.* - 2000. - Vol. 32(5). - P. 735-44.
10. *Gordon A.M., Regnier M., Homsher E.* Skeletal and cardiac muscle contractile activation: tropomyosin "rocks and rolls" // *News Physiol Sci.* - 2001. - Vol. 16. - P. 49-55.
11. *Litten R.Z., Martin B.J., Buchthal R.H., et al.* Heterogeneity of myosin isozyme content of rabbit heart // *Circ Res.* - 1985. - Vol. 57(3). - P. 406-14.
12. *Wan X., Bryant S.M., Hart G.* A topographical study of mechanical and electrical properties of single myocytes isolated from normal guinea-pig ventricular muscle // *J Anat.* - 2003. - Vol. 202(6). - P. 525-36.

13. *Bryant S.M., Shipsey S.J., Hart G.* Regional differences in electrical and mechanical properties of myocytes from guinea-pig hearts with mild left ventricular hypertrophy // *Cardiovasc Res.* - 1997. - Vol. 35(2). - P. 315-23.
14. *Cordeiro J.M., Greene L., Heilmann C., et al.* Transmural heterogeneity of calcium activity and mechanical function in the canine left ventricle // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* - 2004. - Vol. 286(4). - P. H1471-9.
15. *Mcintosh M.A., Cobbe S.M., Smith G.L.* Heterogeneous changes in action potential and intracellular Ca^{2+} in left ventricular myocyte sub-types from rabbits with heart failure // *Cardiovasc Res.* - 2000. - Vol. 45(2). - P. 397-409.
16. *Laurita K.R., Katra R., Wible B., et al.* Transmural heterogeneity of calcium handling in canine // *Circ Res.* - 2003. - Vol. 92(6). - P. 668-75.
17. *Bogaert J., Rademakers F.E.* Regional nonuniformity of normal adult human left ventricle // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* - 2001. - Vol. 280(2). - P. H610-20.
18. *Cazorla O., Freiburg A., Helmes M., et al.* Differential expression of cardiac titin isoforms and modulation of cellular stiffness // *Circ Res.* - 2000. - Vol. 86(1). - P. 59-67.
19. *Izakov V., Katsnelson L.B., Blyakhman F.A., et al.* Cooperative effects due to calcium binding by troponin and their consequences for contraction and relaxation of cardiac muscle under various conditions of mechanical loading // *Circ Res.* - 1991. - Vol. 69(5). - P. 1171-84.
20. *Hill A.V.* The heat of shortening and the dynamic constant of muscle // *Proc. R. Soc. Lond.* - 1938. - Vol. B126. - P. 136-195.
21. *Huxley A.F.* Muscle structure and theories of contraction // *Prog Biophys Biophys Chem.* - 1957. - Vol. 7. - P. 255-318.
22. *Panerai R.B.* A model of cardiac muscle mechanics and energetics // *J Biomech.* - 1980. - Vol. 13(11). - P. 929-40.
23. *Peterson J.N., Hunter W.C., Berman M.R.* Estimated time course of Ca^{2+} bound to troponin C during relaxation in isolated cardiac muscle // *Am J Physiol.* - 1991. - Vol. 260(3 Pt 2). - P. H1013-24.
24. *Landesberg A., Sideman S.* Coupling calcium binding to troponin C and cross-bridge cycling in skinned cardiac cells // *Am J Physiol.* - 1994. - Vol. 266(3 Pt 2). - P. H1260-71.
25. *Hunter P.J., Nash M.P., Sands G.P.* Computational mechanics of the heart // *Computational Biology of the Heart* (A. V. Panfilov, A.V. Holden). - 1997. - Vol. - P. 345-408.
26. *Katsnelson L.B., Markhasin V.S.* Mathematical modeling of relations between the kinetics of free intracellular calcium and mechanical function of myocardium // *J Mol Cell Cardiol.* - 1996. - Vol. 28(3). - P. 475-86.
27. *Noble D., Varghese A., Kohl P., et al.* Improved guinea-pig ventricular cell model incorporating a diadic space, IKr and IKs, and length- and tension-dependent processes // *Can J Cardiol.* - 1998. - Vol. 14(1). - P. 123-34.

28. *Guccione J.M., Motabarzadeh I., Zahalak G.I.* Finite element stress analysis of left ventricular mechanics in the beating dog heart // *J. Biomechanics*. - 1998. - Vol. 31. - P. 1069-1073.
29. *Hunter P.J., McCulloch A.D., Ter Keurs H.E.* Modelling the mechanical properties of cardiac muscle // *Prog Biophys Mol Biol*. - 1998. - Vol. 69(2-3). - P. 289-331.
30. *Winslow R.L., Rice J., Jafri S.* Modeling the cellular basis of altered excitation-contraction coupling in heart failure // *Prog Biophys Mol Biol*. - 1998. - Vol. 69(2-3). - P. 497-514.
31. *Rice J.J., Winslow R.L., Hunter W.C.* Comparison of putative cooperative mechanisms in cardiac muscle: length dependence and dynamic responses // *Am J Physiol*. - 1999. - Vol. 276(5 Pt 2). - P. H1734-54.
32. *Rice J.J., Jafri M.S., Winslow R.L.* Modeling short-term interval-force relations in cardiac muscle // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. - 2000. - Vol. 278(3). - P. H913-31.
33. *Nickerson D.P., Smith N.P., Hunter P.J.* A model of cardiac cellular electromechanics // *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* - 2001. - Vol. 359. - P. 1159-1172.
34. *White D.C.S., Thorson J.* The kinetics of muscle contraction. // *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. - 1973. - Vol. 27. -.
35. *Landesberg A., Sideman S.* Mechanical regulation of cardiac muscle by coupling calcium kinetics with cross-bridge cycling: a dynamic model // *Am J Physiol*. - 1994. - Vol. 267(2 Pt 2). - P. H779-95.
36. *Negróni J.A., Lascano E.C.* A cardiac muscle model relating sarcomere dynamics to calcium kinetics // *J Mol Cell Cardiol*. - 1996. - Vol. 28(5). - P. 915-29.
37. *Murray J.D.* Mathematical biology // Springer, Berlin. - 1989. - Vol. -.
38. *Рубин А.Б.* Биофизика. М.: Высш. шк. 1987.- Т. 1. -319 с.
39. *Stienen G.J., Zaremba R., Elzinga G.* ATP utilization for calcium uptake and force production in skinned muscle fibres of *Xenopus laevis* // *J Physiol*. - 1995. - Vol. 482 (Pt 1). - P. 109-22.
40. *Mattiazzi A., Hove-Madsen L., Bers D.M.* Protein kinase inhibitors reduce SR Ca transport in permeabilized cardiac myocytes // *Am J Physiol*. - 1994. - Vol. 267(2 Pt 2). - P. H812-20.
41. *Bers D.M., Berlin J.R.* Kinetics of $[Ca]_i$ decline in cardiac myocytes depend on peak $[Ca]_i$ // *Am J Physiol*. - 1995. - Vol. 268(1 Pt 1). - P. C271-7.
42. *Fabiato A.* Calcium-induced release of calcium from the cardiac sarcoplasmic reticulum // *Am J Physiol*. - 1983. - Vol. 245(1). - P. C1-14.
43. *Snyder S.M., Palmer B.M., Moore R.L.* A mathematical model of cardiocyte $Ca(2+)$ dynamics with a novel representation of sarcoplasmic reticular $Ca(2+)$ control // *Biophys J*. - 2000. - Vol. 79(1). - P. 94-115.

44. *Hofmann P.A., Fuchs F.* Evidence for a force-dependent component of calcium binding to cardiac troponin C // *Am J Physiol.* - 1987. - Vol. 253(4 Pt 1). - P. C541-6.
45. *Swartz D.R., Moss R.L.* Influence of a strong-binding myosin analogue on calcium-sensitive mechanical properties of skinned skeletal muscle fibers // *J Biol Chem.* - 1992. - Vol. 267(28). - P. 20497-506.
46. *Moss R.L., Allen J.D., Greaser M.L.* Effects of partial extraction of troponin complex upon the tension-pCa relation in rabbit skeletal muscle. Further evidence that tension development involves cooperative effects within the thin filament // *J Gen Physiol.* - 1986. - Vol. 87(5). - P. 761-74.
47. *Zou G., Phillips G.N., Jr.* A cellular automaton model for the regulatory behavior of muscle thin filaments // *Biophys J.* - 1994. - Vol. 67(1). - P. 11-28.
48. *Ford L.E., Huxley A.F., Simmons R.M.* Tension transients during steady shortening of frog muscle fibres // *J Physiol.* - 1985. - Vol. 361. - P. 131-50.
49. *Бахвалов Н., Жидков Н., Кобельков Г.* Численные методы. - М.: Лаборатория Базовых Знаний, 2001. С. 396-408.
50. *Timmerman M., Beneden B.V., Uhres L.* Windows NT Real-Time Extensions better or worse? // *Real-Time Magazine.* - 1998. - Vol. 3. - P. 11-19.
51. *Gur'ev V., Lookin O.* Experimental and computer models of mechanically heterogeneous myocardium // *J Physiol.* - 2003. - Vol. 552P. - P. 35.