ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЕТАЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ ИОННЫХ ТОКОВ В ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЕ НЕИНВАЗИВНОЙ КАРДИОДИАГНОСТИКИ

О. Н. Бодин¹, Н. А. Сержантова², М. В. Едемский³, Н. Э. Кручинина⁴

^{1,2,4} Пензенский государственный технологический университет, Пенза, Россия ³ Пензенский государственный университет, Пенза, Россия ¹ bodin o@inbox.ru, ² itmmbspgta@yandex.ru, ³ misha.f.2015@mail.ru, ⁴kruchininane@gmail.com

Аннотация. Актуальность и цели. В настоящее время существует чрезвычайно высокая потребность не только в разработке новых методов лечения и диагностики, но и в их более широком применении на практике из-за распространенности сердечно-сосудистых заболеваний. Повышение эффективности неинвазивных методов диагностики является одной из ключевых задач, решение которой значительно поможет в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Достижения современной науки, в частности биологии, биофизики и кибернетики, открывают широкие возможности для решения этой проблемы путем разработки математических моделей электрической активности сердца. Материалы и методы. Исследование выполнено на основе анализа известных детальных моделей ионных токов. Результаты. Предложена система неинвазивной кардиодиагностики, использующая детальные модели ионных токов для определения электрофизиологических характеристик сердца. Выводы. Полученные результаты повышают эффективность существующих методов и средств определения электрофизиологических характеристик сердца.

Ключевые слова: трансмембранный потенциал действия, модель Ходжкина – Хаксли, модель Luo – Rudy, Moдель Tusscher – Noble – Noble – Panfilov, Модель Iyer – Mazhari – Winslow, система неинвазивной кардиодиагностики

Для цитирования: Бодин О. Н., Сержантова Н. А., Едемский М. В., Кручинина Н. Э. Использование детальных моделей ионных токов в информационной системе неинвазивной кардиодиагностики // Измерение. Мониторинг. Управление. Контроль. 2023. № 3. С. 70–76. doi: 10.21685/2307-5538-2023-3-8

USE OF DETAILED MODELS OF ION CURRENTS IN THE INFORMATION SYSTEM OF NON-INVASIVE CARDIAC DIAGNOSIS

O.N. Bodin¹, N.A. Serzhantova², M.V. Edemsky³, N.E. Kruchinina⁴

^{1,2,4} Penza State Technological University, Penza, Russia
³ Penza State University, Penza, Russia
¹ bodin_o@inbox.ru, ² itmmbspgta@yandex.ru, ³ misha.f.2015@mail.ru, ⁴kruchininane@gmail.com

Abstract. *Background.* Currently, there is an extremely high need not only for the development of new methods of treatment and diagnosis, but also for their wider application in practice due to the prevalence of cardiovascular diseases. Improving the effectiveness of non-invasive diagnostic methods is one of the key tasks, the solution of which will significantly help in the treatment of cardiovascular diseases. The achievements of modern science, in particular biology, biophysics and cybernetics, open up wide opportunities for solving this problem by developing mathematical models of the electrical activity of the heart. *Materials and methods.* The study is based on the analysis of known detailed models of ion currents. *Results.* A system of noninvasive cardiodiagnostics using detailed models of ion currents to determine the electrophysiological characteristics of the heart is proposed. *Conclusions.* The results obtained increase the effectiveness of existing methods and means for determining the electrophysiological characteristics of the heart.

Keywords: transmembrane action potential, Hodgkin – Huxley model, Luo – Rudy model, Tusscher – Noble – Noble – Panfilov model, Iyer – Mazhari – Winslow model, noninvasive cardiodiagnostics system

For citation: Bodin O.N., Serzhantova N.A., Edemsky M.V., Kruchinina N.E. Use of detailed models of ion currents in the information system of non-invasive cardiac diagnosis. *Izmerenie. Monitoring. Upravlenie. Kontrol' = Measuring. Monitoring. Management. Control.* 2023;(3):70–76. (In Russ.). doi: 10.21685/2307-5538-2023-3-8

© Бодин О. Н., Сержантова Н. А., Едемский М. В., Кручинина Н. Э., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Введение

В кардиологии очень давно проводятся измерения электрофизиологии сердца. Электрические сигналы, которые могут быть измерены, охватывают диапазон от неинвазивных измерений электрокардиографии (ЭКГ) и поверхностных потенциалов тела до подробных инвазивных измерений локальной электрофизиологии тканей. Эти электрофизиологические измерения формируют важнейший компонент диагностики и мониторинга пациентов, однако для современных клинических методов лечения аритмий этой информации недостаточно. Для диагностики того или иного заболевания зачастую используют информацию, включающую прямое распределение электрических полей по внешней или внутренней поверхности сердца.

Важным является современное понимание основ заболеваний сердца и внутриклеточных механизмов действия препаратов от аритмий, которое зависит от системы формирования трансмембранного потенциала действия (ТМПД), его фаз и задействованных ионных токов. Электрофизиологические свойства миокарда и проводящей системы сердца определяются основными характеристиками потенциала действия. Изменения этих свойств, вызванные патологическими процессами, дисбалансом электролитов или фармакологическими эффектами, могут привести к нарушению сердечного ритма или закупорке. В работах Л. И. Титомира [1, 2] приведены фундаментальные основы образования электрического поля миокарда во внешней проводящей среде. Ионные токи, генерируемые клетками миокарда, протекают в окружающей среде миокарда и вызывают изменение электрического поля в ней. Они могут быть выявлены и количественно оценены с помощью объемной плотности дипольных моментов.

Материалы и методы

Современные системы диагностики сердца [3–7] предлагают неинвазивное исследование электрофизиологических характеристик сердца, расширяя тем самым возможности стандартных методов электрокардиографии (ЭКГ). Именно такие способы организации функционирования кардиодиагностических систем (КДС) (рис. 1) позволяют объединять решения обратной и прямой задач электрокардиографии [8].



Рис. 1. Этапы функционирования КДС

Одним из недостатков существующих методов определения электрофизиологических характеристик сердца является отсутствие данных о составляющих ионных токов эпикарда.

Актуальные детальные модели расширяют и углубляют подход Ходжкина – Хаксли, пополняясь новыми данными специфики сердца. Рассмотрим подробнее модели ионных токов, которые используются для анализа входящих в состав ионных токов во время развития ТМПД.

1. Модель Luo – Rudy (LR) описывает ТМПД [9] и содержит основные структурные элементы для описания проводимости через мембрану. Модель содержит несколько нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ), описывающих динамическое изменение внутриклеточной концентрации ионов и кинетические изменения ионных каналов, которые используются для получения макроскопических ионных токов через каналы. Скорость изменения мембранного потенциала (v) определяется следующим образом:

$$\frac{dV}{dt} = -\left(\frac{1}{C_m}\right) (I_{ion} + I_{st}),$$

где V – мембранный потенциал; C_m – мембранная емкость; I_{ion} – сумма шести ионных токов; I_{st} – стимулирующий ток (внешнее воздействие). Эта модель завоевала популярность благодаря своему элегантному и практичному формализму и, что наиболее важно, реалистичному моделированию электрофизиологического и патологического поведения сердечной клетки.

Измерение. Мониторинг. Управление. Контроль. 2023. № 3

2. Модель Priebe – Beuckelmann (PB), состоящая из 22 переменных, была разработана для изучения клеточных электрофизиологических последствий сердечной недостаточности и аномального автоматизма и была получена из модели LR с пятью ионными токами, основанной на экспериментах с человеческими миоцитами [10, 11]. Пять основных ионных токов, включая быструю (I_{Kr}) и медленную (I_{Ks}) составляющие тока K, ток Ca^{2+} L-типа (I_{Ca}), переходный внешний ток K (I_{io}) и внутренний выпрямительный ток K (I_{K1}) основаны на экспериментальных данных, полученных на миоцитах человека. Кроме того, обработка параметров внутриклеточной концентрации Ca^{2+} была изменена таким образом, чтобы смоделированные переходные процессы были сопоставимы с наблюдаемыми экспериментальными данными о миоцитах человека. Оставшиеся входные токи были скорректированы на основе модели LR, а их амплитуда масштабирована в соответствии с данными клеток человека. Прибе и Бекельманн разработали свою модель для сравнения электрофизиологических свойств отказывающих и неработающих миоцитов желудочков. Она может быть использована для точного моделирования ионных токов и концентраций в одной ячейке во время электрической активности.

3. Модель Tusscher – Noble – Noble – Panfilov (TNNP) [12]. В этой модели используются формулы для всех основных ионных токов, основанные на гораздо более широкой базе экспериментальных данных, преимущественно из экспериментов с клетками желудочков человека. Модель TNNP была сконструирована таким образом, чтобы сформировать компромисс между значительным уровнем физиологической детализации и вычислительной эффективностью. Здесь:

$$\frac{dV}{dt} = -\left(\frac{I_{ion}}{C_m}\right)$$

где $C_m = 2$ мк Φ/c м2 – емкость ячейки на единицу площади поверхности; $I_{ion} = I_{Na} + I_{K1} + I_{io} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{CaL} + I_{NaCa} + I_{PCa} + I_{pK} + I_{bCa} + I_{bNa}$, где I_{Na} – быстрый ток Na^+ ; I_{CaL} – ток $Ca^{2+}L$ -типа; I_{io} – переходный внешний ток; I_{Kr} – ток выпрямления с быстрой задержкой; I_{Ks} – ток выпрямителя с медленной задержкой; I_{K1} – ток внутреннего выпрямления K^+ ; I_{NaCa} – ток обменника Na^+ / Ca^{2+} ; I_{NaK} – ток накачки Na^+ / K^+ ; I_{pCa} и I_{pK} – это токи Ca^{2+} и K^+ на плато, а I_{bCa} и I_{bNa} – фоновые токи Ca^{2+} и Na^+ .

4. Модель Iyer – Mazhari – Winslow (IMW) [9, 13] обеспечивает описание эпикардиального желудочкового миоцита человека и примечательна тем, что включает представления цепи Маркова для шести трансмембранных токов, а также рианодин-чувствительного канала (RyR). Из-за широкого использования марковских описаний используется большое количество переменных, всего 67: напряжение; 13 состояний для быстрого Na^+ канала; по 10 состояний для быстрого и медленного переходных внешних K^+ каналов; 5 состояний для быстрой составляющей K^+ канала выпрямления; 11 состояний для канала Ca^{2+} L-типа; 4 состояния для канала RyR; 1 стробирующая переменная; концентрации Ca^{2+} в цитоплазме, 2 во утриклеточных накопителях и ограниченном подпространстве; внутриклеточные концентрации Na^+ и K^+ и фракция Ca^{2+} -связанных высокоаффинных и низкоаффинных тропониновых участков.

Детальные модели LR, PB, TNNP и IMW позволяют решить прямую задачу – определение развития ТМПД по известным значениям ионных токов. При решении обратной задачи – определение значений ионных токов по известной фме ТМПД – может существовать большое количество решений, зависящих от случайных величин. Детальные модели LR, PB, TNNP и IMW также требуют объема проводимых вычислений, что ограничивает их применение при рассмотрении распространения потенциала и возникновения риентри в миокарде.

5. Упрощенная модель образования ТМПД при риентри [14] моделирует аритмические процессы на основе учета особенностей рефрактерного периода возбуждения миокарда и функционирования ионных каналов миокарда. В этой модели трансмембранный потенциал \tilde{V} удовлетворяет уравнению

Measuring. Monitoring. Management. Control. 2023;(3)

$$\frac{\partial \tilde{V}}{\partial t} = (\nabla \cdot D\nabla) - \frac{I_{ion} - I_{stim}}{C_m},$$

где ∇ – оператор Набла; D – тензор анизотропной диффузии; I_{ion} – представляет собой сумму ионных токов, протекающих через клеточную мембрану; I_{stim} – представляет собой ток внешнего воздействия; C_m – мембранная емкость.

6. Применение вероятностных (стохастических) моделей для описания компонентов ионных токов, протекающих через эпикард [13]. Так как с помощью одних и тех же ионов генерируются токи, формирующие ТМПД и проходящие через эпикард, то возможно использование токов детальных моделей для формирования стохастической модели тока. В данной модели определения составляющих ионных токов вводится понятие формы плотности распределения информационно-измерительного кванта (ИИК) γ стохастических моделей ионных токов, которая аналогична форме плотности распределения ионных токов реполяризации эпикарда. Благодаря этому для построения стохастических моделей возможно использование детальных моделей ионных токов. ИИК определяется для выборок значений потенциала эпикарда в опорных точках компьютерной модели сердца для одного кардиоцикла: $\gamma = \Delta \varphi \Delta t$, где

 Δt – время, необходимое для получения одного отсчета; $\Delta \phi = \frac{\phi_{max} - \phi_{min}}{\sqrt{N}}$ – мера ИИК, ϕ_{max} , ϕ_{min} –

максимальное и минимальное значение, N – число отсчетов в выборке значений потенциала эпикарда в опорных точках компьютерной модели сердца. С помощью аппроксимирующей функции соответствующей формы возможно построение вероятностной модели распределения составляющих ионного тока реполяризации эпикарда.

Результаты и обсуждение

Возможность получения потенциала эпикардиальной поверхности с помощью ЭКГисследования, посредством решения обратной задачи, позволяет оценить компоненты ионных токов в миокарде.

Предлагаемый алгоритм работы системы неинвазивной диагностики сердца (рис. 2) дает возможность улучшить качество диагностики, предоставляя медицинским работникам новую диагностическую информацию.



Рис. 2. Алгоритм работы предлагаемой кардиодиагностической системы

Реализация этой возможности осуществляется с помощью построения детальных моделей ионных токов и последующего определения электрофизиологических характеристик сердца с новыми исходными данными.

Анализ потенциала на эпикардиальной поверхности во время возбужденного состояния сердца, по мнению авторов, дает возможность получить данные об ионном обмене в клетках миокарда. Эта информация имеет важное значение для постановки медицинского диагноза и лечения. Результаты моделирования тока реполяризации эпикарда представлены на рис. 3.



Рис. 3. Результаты моделирования тока реполяризации эпикарда: $I'_{K1}(t)$ – ток аномального выпрямления; $I'_{st}(t)$ – замедленный деполяризующий ток кальция; $I'_{sol}(t)$ – ток быстрого задержанного выпрямления; $I'_{so2}(t)$ – ток медленного задержанного выпрямления; $I'_{ion}(t)$ – ток реполяризации эпикарда; $I'_{io}(t)$ – переходной транзитный ток эпикарда

Предлагаемую кардиодиагностическую систему можно разделить на три блока: блок измерения, в котором регистрируется электрокардиосигнал (ЭКС) и измеряются потенциалы, генерируемые сердцем; блок расчетов, в котором формируются данные для детальной модели ионных токов и определяются составляющие ионных токов, синтезируется модельный ЭКС, моделируется распространение волны возбуждения в эпикарде; блок проверки, в котором сравнивается смоделированный ЭКС с зарегистрированным ЭКС, проводится корректировка параметров модели и с помощью средств компьютерной обработки изображений электрофизиологические характеристики сердца визуализируются на трехмерной модели сердца.

Заключение

Для успешной реализации нового методологического подхода к диагностике, безусловно, необходимо наличие глубоких теоретических и практических исследований, в том числе широкого спектра математических методов анализа, обработки электрокардиографических данных, моделирования и визуализации сердечных заболеваний, а также клинической валидации. Моделирование ТМПД стало ценным инструментом для изучения и понимания сложных явлений электрофизиологии сердца. Модели сыграли важную роль в этой области и поддерживают испытания новых лекарств, разработку новых медицинских устройств и неинвазивных методов диагностики.

Список литературы

- 1. Титомир Л. И., Кнеппо П., Трунов В. Г., Айду Э. А. И. Биофизические основы электрокардиофизических методов. М. : Физматлит, 2009. 224 с.
- 2. Титомир Л. И. Электрический генератор сердца. М. : Наука, 1980. 371 с.

- 3. Кардиоанализаторы девятиканальные компьютеризированные ЭК9Ц-01-"КАРД". URL: https://allpribors.ru/opisanie/26135-03-ek9ts-01-kard-24315 (дата обращения: 20.06.2023).
- 4. Кардиоанализаторы Анкар-131. URL: https://all-pribors.ru/opisanie/17127-98-ankar-131-10911 (дата обращения: 21.06.2023).
- 5. Электрокардиографы компьютерные восьмиканальные «Поли-Спектр-8». URL: https://allpribors.ru/opisanie/27961-04-poli-spektr-8-poli-spektr-8-evns-ritm-vns-mikro-26788 (дата обращения: 21.07.2023).
- 6. Электрокардиоанализаторы компьютерные ЭК12К-01 «Альтон». URL: https://all-pribors.ru/opisanie/24246-09-ek12k-01-alton-21642 (дата обращения: 21.06.2023).
- 7. Кардиоанализаторы Анкар-131. URL: https://all-pribors.ru/opisanie/17127-98-ankar-131-10911 (дата обращения: 19.07.2023).
- 8. Бодин О. Н. Методы и средства обработки кардиографической информации. Пенза, 2008.
- Modelsofcardiaccell. URL: http://www.scholarpedia.org/article/Models_of_cardiac_cell#Iyer-Mazhari-Winslow_model_.282004.29_.5B_67_variables.5D (дата обращения: 25.06.2023).
- 10. Ten Tusscher K. H. W. J., Bernus O., Hren R., Panfilov A. V. Comparison of electrophysiological models for human ventricular cells and tissues // Progress in Biophysics and Molecular Biology. 2006.
- 11. Shuaiby M., Hassan M. A., Sharkawy A.-B., Gadelmoula A. A Finite Element Model for the Electrical Activity in Human Cardiac Tissues // Journal of Ecology of Health & Environment. 2013. Vol. 1, № 1.
- 12. Bernus, Wilders, Zemlin, Verschelde, Panfilov. 2002. URL: https://models.cellml.org/e/5/view, свободный (дата обращения: 26.06.2023).
- 13. Патент 2615286 Российская Федерация, А61В 5/0402 (2006.01), А61В 6/00 (2006.01). Способ неинвазивного определения электрофизиологических характеристик сердца / Бодин О. Н. [и др.]. № 2016120449 ; заявл. 25.05.2016 ; опубл. 04.04.2017.
- 14. Pecaranda A., Cantalapiedra I. R., Bragard J., Echebarria B. Cardiac dynamics: a simplified model for action potential propagation // Theoretical Biology and Medical Modelling. 2012.

References

- 1. Titomir L.I., Kneppo P., Trunov V.G., Aydu E.A.I. *Biofizicheskie osnovy elektrokardiofizicheskikh metodov* = *Biophysical foundations of electrocardiophysical methods*. Moscow: Fizmatlit, 2009:224. (In Russ.)
- 2. Titomir L.I. *Elektricheskiy generator serdtsa = Electric generator of the heart*. Moscow: Nauka, 1980:371. (In Russ.)
- Kardioanalizatory devyatikanal'nye komp'yuterizirovannye EK9Ts-01-"KARD" = Cardioanalyzers ninechannel computerized EK9TS-01-"CARD". (In Russ.). Available at: https://all-pribors.ru/opisanie/26135-03-ek9ts-01-kard-24315 (accesed 20.06.2023).
- 4. *Kardioanalizatory Ankar-131 = Cardiac analyzers Ankara-131*. (In Russ.). Available at: https://all-pribors.ru/opisanie/17127-98-ankar-131-10911 (accessed 21.06.2023).
- Elektrokardiografy komp'yuternye vos'mikanal'nye «Poli-Spektr-8» = Electrocardiographs computer eightchannel "Poly-Spectrum-8". (In Russ.). Available at: https://all-pribors.ru/opisanie/27961-04-poli-spektr-8poli-spektr-8-evns-ritm-vns-mikro-26788 (accessed 21.07.2023).
- Elektrokardioanalizatory komp'yuternye EK12K-01 «Al'ton» = Electrocardioanalysts computer EK12K-01 "Alton". (In Russ.). Available at: https://all-pribors.ru/opisanie/24246-09-ek12k-01-alton-21642 (accessed: 21.06.2023).
- 7. *Kardioanalizatory Ankar-131 = Cardiac analyzers Ankara-131*. (In Russ.). Available at: https://all-pribors.ru/opisanie/17127-98-ankar-131-10911 (accessed 19.07.2023).
- 8. Bodin O.N. *Metody i sredstva obrabotki kardiograficheskoy informatsii = Methods and means of processing cardiographic information*. Penza, 2008. (In Russ.)
- 9. *Modelsofcardiaccell*. Available at: http://www.scholarpedia.org/article/Models_of_cardiac_cell#Iyer-Mazhari-Winslow_model_.282004.29_.5B_67_variables.5D (accessed 25.06.2023).
- 10. Ten Tusscher K.H.W.J., Bernus O., Hren R., Panfilov A.V. Comparison of electrophysiological models for human ventricular cells and tissues. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2006.
- 11. Shuaiby M., Hassan M.A., Sharkawy A.-B., Gadelmoula A. A Finite Element Model for the Electrical Activity in Human Cardiac Tissues. *Journal of Ecology of Health & Environment*. 2013;1(1).
- 12. *Bernus, Wilders, Zemlin, Verschelde, Panfilov.* 2002. Available at: https://models.cellml.org/e/5/view, svo-bodnyy (accessed 26.06.2023).
- 13. Patent 2615286 Russian Federation, A61B 5/0402 (2006.01), A61V 6/00 (2006.01). Method of noninvasive determination of electrophysiological characteristics of the heart. Bodin O.N. et al. No. 2016120449; appl. 25.05.2016; publ. 04.04.2017. (In Russ.)
- 14. Pesaranda A., Cantalapiedra I.R., Bragard J., Echebarria B. Cardiac dynamics: a simplified model for action potential propagation. *Theoretical Biology and Medical Modelling*. 2012.

Измерение. Мониторинг. Управление. Контроль. 2023. № 3

Информация об авторах / Information about the authors

Олег Николаевич Бодин

доктор технических наук, профессор, профессор кафедры технического управления качеством, Пензенский государственный технологический университет (Россия, г. Пенза, проезд Байдукова/ ул. Гагарина, 1а/11) E-mail: bodin_o@inbox.ru

Наталья Александровна Сержантова

кандидат технических наук, доцент кафедры биомедицинской инженерии, Пензенский государственный технологический университет (Россия, г. Пенза, проезд Байдукова/ ул. Гагарина, 1a/11) E-mail: itmmbspgta@yandex.ru

Михаил Вячеславович Едемский

аспирант, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40) E-mail: misha.f.2015@mail.ru

Наталья Эдуардовна Кручинина

аспирант, Пензенский государственный технологический университет (Россия, г. Пенза, проезд Байдукова/ ул. Гагарина, 1a/11) E-mail: kruchininane@gmail.com

Oleg N. Bodin

Doctor of technical sciences, professor, professor of the sub-department of technical quality management, Penza State Technological University (1a / 11 Baidukova passage/ Gagarina street, Penza, Russia)

Natalya A. Serzhantova

Candidate of technical sciences, associate professor of the sub-department of biomedical technology, Penza State Technological University (1a / 11 Baidukova passage/ Gagarina street, Penza, Russia)

Mikhail V. Edemskiy

Postgraduate student, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Natalya E. Kruchinina

Postgraduate student, Penza State Technological University (1a / 11 Baidukova passage/ Gagarina street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию/Received 22.06.2023 Поступила после рецензирования/Revised 24.07.2023 Принята к публикации/Accepted 21.08.2023