



АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ СПОСОБЫ КОНТРОЛЯ И ПОДАВЛЕНИЯ ХАОСА СПИРАЛЬНЫХ ВОЛН В МОДЕЛИ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ

Е. А. Павлов, Е. В. Жужома, Г. В. Осипов

Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского

В работе исследуется динамика в сетях элементов, описываемых уравнениями модели Луо–Руди. Изучается влияние различных параметров на свойства хаоса спиральных волн. Анализируется зависимость длительности отклика потенциала действия от (i) малого постоянного внешнего тока, подаваемого в систему, (ii) проводимости кальциевого канала, (iii) проводимости калиевого канала. Приводятся гистограммы средних частот элементов Луо–Руди в 2D-решетке и способы регуляризации хаоса спиральных волн с помощью изменения этих параметров. Исследуется возможность подавления спирального хаоса с помощью комбинированного воздействия. Изучается возможность подавления хаоса спиральных волн с помощью высокочастотного сигнала с экспоненциальным спаданием его амплитуды (такая форма является более близкой к реально реализуемой).

Ключевые слова: Сердечная динамика, модель Луо–Руди, спиральные волны, фибрилляция, высокочастотное воздействие, спиральный хаос.

Введение

Математическое моделирование и методы нелинейной динамики играют сегодня фундаментальную роль при изучении и объяснении процессов, протекающих в разнообразных биологических системах на всех уровнях их описания. Одной из таких наиболее важных задач является исследование сердечной активности. Действительно, изучение механизмов развития различного рода аритмий, разработка методов их диагностики и способов их предотвращения и лечения являются сейчас исключительно важными вследствие того, что в экономически развитых странах сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности. Интенсивные исследования в данном направлении ведутся медицинскими работниками, биологами, физиками, специалистами в области математического моделирования.

Сердце является динамической системой. Происходящие в нем процессы могут быть описаны как эволюция некоторых переменных состояний: электрических мембранных потенциалов, проводимостей ионных каналов, ионных токов. Такое описание можно получить, анализируя соответствующие математические модели. Упрощенно сердечную ткань можно рассматривать как среду, состоящую из автоколебательных и возбудимых элементов – клеток. При этом каждая клетка описывается феноменологическими уравнениями типа Ходжкина–Хаксли. Такие модели

строятся в форме обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ) и включают достаточно большое число динамических переменных. Исследование таких систем невозможно без привлечения методов параллельных вычислений и использования современной вычислительной техники.

Сейчас наступает новый этап исследований сердечной деятельности, обусловленный наличием двух факторов: существованием достаточно реалистических моделей сердечных клеток, базирующихся на новейших электрофизиологических данных, и доступностью высокопроизводительной вычислительной техники, позволяющей эффективно выполнять вычисления, необходимые при моделировании сложных пространственно-временных процессов в сердце. Считается общепринятым, что при одной из сердечных аритмий – тахикардии (а следовательно, и в ее модели) появляется вращающаяся вокруг себя спиральная волна. Частота ее вращения выше частоты нормального следования импульсов возбуждения. Результат – учащенное сердцебиение. При определенных условиях спиральная волна становится неустойчивой и распадается на несколько спиральных волн – в модели наблюдается сложная пространственно-временная динамика – спиральный хаос [1–4]. Поведение сердца становится беспорядочным – возникают различного рода мерцательные аритмии. К таковым относят трепетание и мерцание предсердий, фибрилляцию желудочков, которые в ряде случаев могут привести к смерти пациента. Очевидно, что именно аритмии, связанные с возникновением спирального хаоса, их характеристики, механизмы возникновения и способы борьбы имеют наибольшую важность.

Одним из эффективных способов купирования мерцательных аритмий является дефибрилляция – кратковременное, но очень мощное воздействие на сердце электрическим током (осуществляется с помощью как внешних, так и имплантируемых устройств – дефибрилляторов (деаритмиторов). Подаваемый ими сильный электрический импульс (напряжение 5000 В, ток 10 А, длительность 10 мс при внешней дефибрилляции) приводит к одновременному возбуждению и сокращению всех волокон сердечной мышцы, что способствует возобновлению нормальных сердечных сокращений). Такое воздействие является достаточно болезненным и способно повредить сердечную ткань. Поэтому одной из наиболее перспективных задач в области математического моделирования сердечной активности является разработка альтернативных способов подавления хаоса спиральных волн.

В нелинейной динамике известен ряд способов управления сложными, в том числе хаотическими, процессами с помощью слабых сигналов. В этой связи разработка и применение таких способов управления для сердечных аритмий сигналами, сопоставимыми с сигналами в сердце (амплитудой порядка 0.1 В) – важная современная задача. Очевидно, что протекающие в сердце электрохимические процессы обуславливают возможность трех типов внешнего воздействия: электрического, медикаментозного и их сочетания. Данные воздействия можно реализовать с помощью компьютерного моделирования, добавляя в систему ОДУ стимулирующий ток в первом случае, и изменяя параметры проводимости ионных каналов во втором.

К настоящему времени в данном направлении имеется ряд достижений. Так, в работе [5] экспериментально показано, что с помощью управления с обратной связью можно обнаружить спиральные волны и подавить их. Возможность управлять распространяющимися волнами, изменяя управление по обратной связи, также показана в [6]. Авторы [7] приводят несколько схем управления с обратной связью, позволяющих стабилизировать распространяющуюся плоскую волну в системах типа реакция–диффузия. При этом в работе [8] показано, что внешнее воздействие,

подаваемое на всю среду, будет эффективным только при минимальном количестве возбужденных элементов в сети.

Один из альтернативных способов подавления хаоса спиральных волн состоит в использовании слабого периодического [9, 10] или силового воздействия [11–15], приложенного к некоторой области среды. В частности, метод, предложенный в работе [11], основан на том, что высокочастотные волны с течением времени вытесняют из среды все волны с меньшими частотами распространения. Для достижения этого предложено прикладывать локализованное в среде внешнее периодическое воздействие с частотой выше «средней» частоты спирального хаоса [16–21]. Оказалось, что из-за эффекта бистабильности, то есть возможности сосуществования двух устойчивых решений, такое воздействие не всегда оказывается успешным. Именно так и происходило во множестве реальных экспериментов. Однако в комбинации с применением «виртуальных» лекарств – блокаторов кальциевых каналов [22, 23] (в модели это уменьшение параметра проводимости кальция) – высокочастотное воздействие давало стопроцентный положительный результат.

Эффект подавления спиральных волн в модели Алиева–Панфилова при использовании управления с задержкой в обратной связи продемонстрирован в работе [24]. Еще одним способом подавления фибрилляции [25] является использование синусоидального высокочастотного переменного тока для удержания миокарда в «заблокированном» состоянии в течение длительного промежутка времени. В работе [26] предлагается подавать последовательность из нескольких (5 или 7) электрических импульсов малой амплитуды вместо одного импульса большой амплитуды. Показано, что для достижения эффекта снижение суммарной энергии импульсов составило в среднем 84%. Способ стимуляции сердца путем малых возмущений постоянной амплитуды с чередующимися частотами изложен в работе [27]. Данный способ более устойчив к шумам, чем многие аналогичные методы и поэтому более эффективен с точки зрения реализации экспериментов и применения для лечения аритмий.

В настоящей работе изучается возможность подавления спирального хаоса с помощью комбинированного воздействия в виде слабого локализованного переменного электрического тока и одновременно с этим одного из трех вариантов: (i) слабого постоянного тока, (ii) блокаторов кальциевых каналов [11] (например, верапамил) и (iii) активаторов калиевых каналов (таких как никорандил, миноксидил и др.). Анализируется влияние параметров воздействия на длительность отклика потенциала действия и свойства хаоса спиральных волн. Рассматривается возможность использования высокочастотного сигнала со спадающей амплитудой для подавления спирального хаоса. В отличие от известных ранее способов подавления спирального хаоса, в работе предлагается несколько вариантов комбинированного воздействия для подавления спирального хаоса. Такой подход позволил получить отклик на высокой частоте при достаточно малой амплитуде внешнего воздействия, что дает возможность контролировать процессы в сердце, а в конечном итоге – эффективно бороться со спиральными волнами, а значит, и с аритмией.

1. Описание модели

Для моделирования процессов, происходящих в сердечной мышце, одной из наиболее известных является модель электрической активности сердечных клеток

Луо–Руди [28]. Динамика изменения мембранного потенциала (V_m) описывается дифференциальным уравнением

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = -(I_{ion} + I^{st} + I^{ext}) + D \nabla^2 V_m, \quad (1)$$

где параметр $C_m = 1$ мФ/см² – емкость мембраны; $D = 1.25$ см²/мс – коэффициент диффузии; I^{st} и I^{ext} – стимулирующие (внешние) токи, а I_{ion} – сумма шести ионных токов

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{si} + I_K + I_{K1} + I_{Kp} + I_b,$$

которые определяются следующими выражениями:

$$\begin{aligned} I_{Na} &= G_{Na} m^3 h j (V_m - E_{Na}), \\ I_{si} &= G_{si} d f (V_m - E_{si}(V_m, c)), \\ I_K &= G_K x x_i(V_m) (V_m - E_K), \\ I_{K1} &= G_{K1} k_{1i}(V_m) (V_m - E_{K1}), \\ I_{Kp} &= G_{Kp} k_p(V_m) (V_m - E_{Kp}), \\ I_b &= G_b (V_m - E_b), \end{aligned}$$

где G_i ($i = Na, si, K, K1, Kp, b$) – максимальные постоянные проводимости ионных каналов, E_i – потенциалы реверсии. Воротные переменные $g_i = m, h, j, d, f, x$ определяются выражением вида

$$\frac{dg_i}{dt} = \alpha_{g_i}(V_m)(1 - V_m) - \beta_{g_i}(V_m)V_m.$$

Нелинейные функции $\alpha_{g_i}(V_m)$, $\beta_{g_i}(V_m)$, $E_{si}(V_m, c)$, $x_i(V_m)$, $k_{1i}(V_m)$, $k_p(V_m)$ соответствуют функциям модели Луо–Руди [28]. Наконец, дифференциальное уравнение

$$\frac{dc}{dt} = 10^{-4} I_{si}(V_m, d, f, c) + 0.07(10^{-4} - c)$$

определяет внутриклеточную концентрацию ионов кальция. В качестве начальных значений параметров взяты значения параметров оригинальной модели Луо–Руди [28]: $G_{Na} = 23$, $G_{si} = 0.09$, $G_K = 0.282$, $G_{K1} = 0.6047$, $G_{Kp} = 0.0183$, $G_b = 0.03921$, $E_{Na} = 54.4$, $E_{si} = 118.7$, $E_K = -77$, $E_{K1} = E_{Kp} = -87.23$, $E_b = -59.87$.

В уравнении (1) в зависимости от значения тока I^{ext} можно получить элемент с автоколебательной или возбудимой динамикой. На рис. 1 приведен график зависимости частоты элемента от постоянного тока I^{ext} . В данном случае при $I^{ext} \in [-2.25, -4.00]$ элемент является

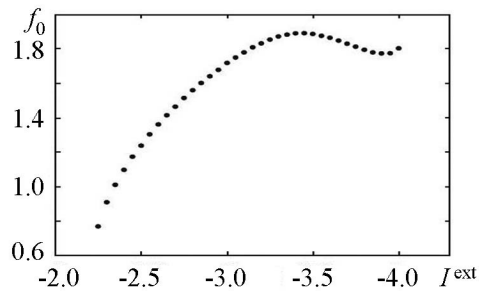


Рис. 1. Зависимость собственной частоты одного элемента Луо–Руди от постоянного тока I^{ext} . По вертикальной оси отложены значения частоты элемента (Гц), по горизонтальной оси – значения тока (мА/см²)

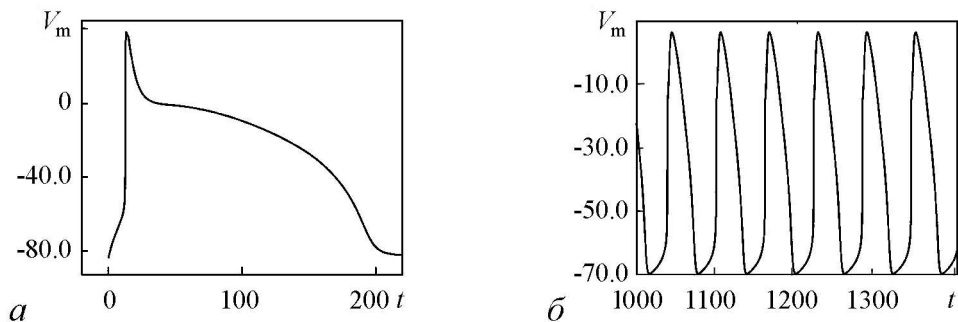


Рис. 2. Зависимости потенциала действия от времени элементов Луо–Руди при различных значениях внешнего тока: $a - I^{\text{ext}} = 0$ (возбудимый элемент), $b - I^{\text{ext}} = -3$ (автоколебательный элемент). По вертикальной оси отложены значения мембранного потенциала (мВ), по горизонтальной оси – значения времени

автоколебательным, а вне его – возбудимым. Для различных начальных условий этот интервал меняется, но на отрезке $[-2.4, -3.5]$ элемент всегда является автоколебательным. Изменение границ, в которых элемент имеет собственную частоту, является следствием наличия бистабильности в системе. Соответствующие зависимости потенциала действия от времени приведены на рис. 2. Здесь рис. 2, a соответствует возбудимому элементу, а рис. 2, b – автоколебательному. Таким образом, подавая высокочастотное воздействие на систему, можно получить либо эффект вынужденной синхронизации (для автоколебательных элементов), либо вынужденные колебания (для возбудимых элементов).

2. Теоретическая база подхода

Приведём основные фундаментальные правила, которым подчиняются волны, взаимодействующие в однородной возбудимой среде.

- Волна с большей частотой в итоге вытесняет все остальные волны [29–31]. Это приводит к тому, что медленные волны постепенно вытесняются более быстрыми.

- Данная среда типично поддерживает взаимодействие спиральных волн одинаковой частоты [30–32]. Когда спиральные волны с различными частотами взаимодействуют в простой среде, волна с наибольшей частотой будет доминировать соответственно первому правилу. Таким образом, только волны одинаковой частоты могут в итоге сосуществовать в данной среде. Эти характеристики являются результатом основных свойств эволюции мембранного потенциала системы, особенно наличия рефрактерного периода.

- Время подавления сталкивающихся периодически волн зависит от двух факторов: разницы частот волн и скорости распространения волны с большей частотой. Таким образом, медленная волна быстрее захватывается быстрой в зависимости от частоты и/или скорости распространения быстрой волны.

Из приведенных правил следует, что частота подаваемого воздействия должна быть как можно больше частоты вращения спиральных волн в среде. Так как подаваемое внешнее воздействие локализовано в пространстве, то в качестве высокочастотной волны для подавления спиральных волн предполагается инициирование концентрических волн, следующих из точки приложения внешнего сигнала [11].

3. Численный анализ

Численные исследования проводились для различных ансамблей элементов – начиная от одного элемента и заканчивая двумерными решетками связанных элементов. Интегрирование правых частей уравнений производилось с использованием метода дробления шага. Граничные условия во всех описанных экспериментах – свободные концы. Связь между элементами – диффузионного типа (каждый элемент связан только с ближайшими соседями). Именно такой тип связи характерен для сердечных клеток (синцития). Частоты элементов вычислялись как частоты пересечения потенциалом действия порогового значения, принимаемого равным -40 мВ, а также усреднялись на длительных интервалах времени.

3.1. Динамика одного элемента. Вначале исследовалась динамика одного элемента, описываемого уравнениями модели Луо–Руди. Изучалось влияние малого внешнего постоянного тока I^{ext} , блокаторов кальциевых каналов и активаторов калиевых каналов на длительность отклика потенциала действия элемента. Моделирование происходило следующим образом: (i) при исследовании влияния малого постоянного тока I^{ext} в уравнении (1) менялось его значение; (ii) при исследовании влияния проводимости кальциевых каналов менялось значение параметра G_{si} [11, 28]; (iii) при исследовании влияния проводимости калиевых каналов менялось значение параметра G_K [28]. Причем в случаях (ii) и (iii) параметр I^{ext} считался равным нулю. Зависимости длительности потенциала действия от тока I^{ext} , проводимостей кальциевого (G_{si}) и калиевого (G_K) каналов приведены на рис. 3. Из рисунков видно, что к уменьшению длительности потенциала действия приводят увеличение значений малого постоянного тока I^{ext} от отрицательных значений к положительным (рис. 3, а), уменьшение значений параметра G_{si} (рис. 3, б), увеличение значений параметра G_K (рис. 3, в). Можно также предположить, что в двумерном случае изменение указанных параметров приведет к тому, что хаос в среде станет более регулярным, что может увеличить шансы его успешного подавления.

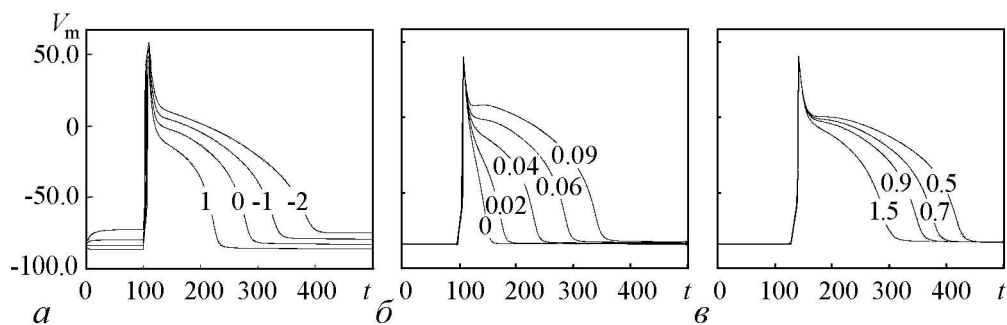


Рис. 3. Зависимость длительности отклика потенциала действия элемента Луо–Руди от малого внешнего постоянного тока I^{ext} (а); от проводимости кальциевого канала G_{si} (б); от проводимости калиевого канала G_K (в). Значения параметров I^{ext} , G_{si} и G_K для каждого из экспериментов приведены непосредственно на графиках. По горизонтали отложены значения времени (мс), по вертикали – значения потенциала (мВ)

3.2. Динамика двумерной решетки элементов Луо–Руди. Рассмотрим коллективную динамику двумерной решетки (300×300) диффузионно-связанных элементов Луо–Руди. В качестве начальных условий в экспериментах загружался хаос спиральных волн. На рис. 4, а–г представлена пространственно-временная динамика

двумерной решетки (спирального хаоса) при различных значениях малого внешнего постоянного тока I^{ext} , подаваемого на систему. Из рисунков видно (левый столбец, сверху вниз), что при увеличении тока I^{ext} динамика становится более регулярной, хаос спиральных волн становится менее «размазанным», что повышает шансы успешного его подавления. Аналогичный эффект наблюдается при уменьшении проводимости кальциевого канала G_{si} (рис. 4, ∂ – $з$) и увеличении проводимости калиевого канала G_{K} (рис. 4, u – $м$).

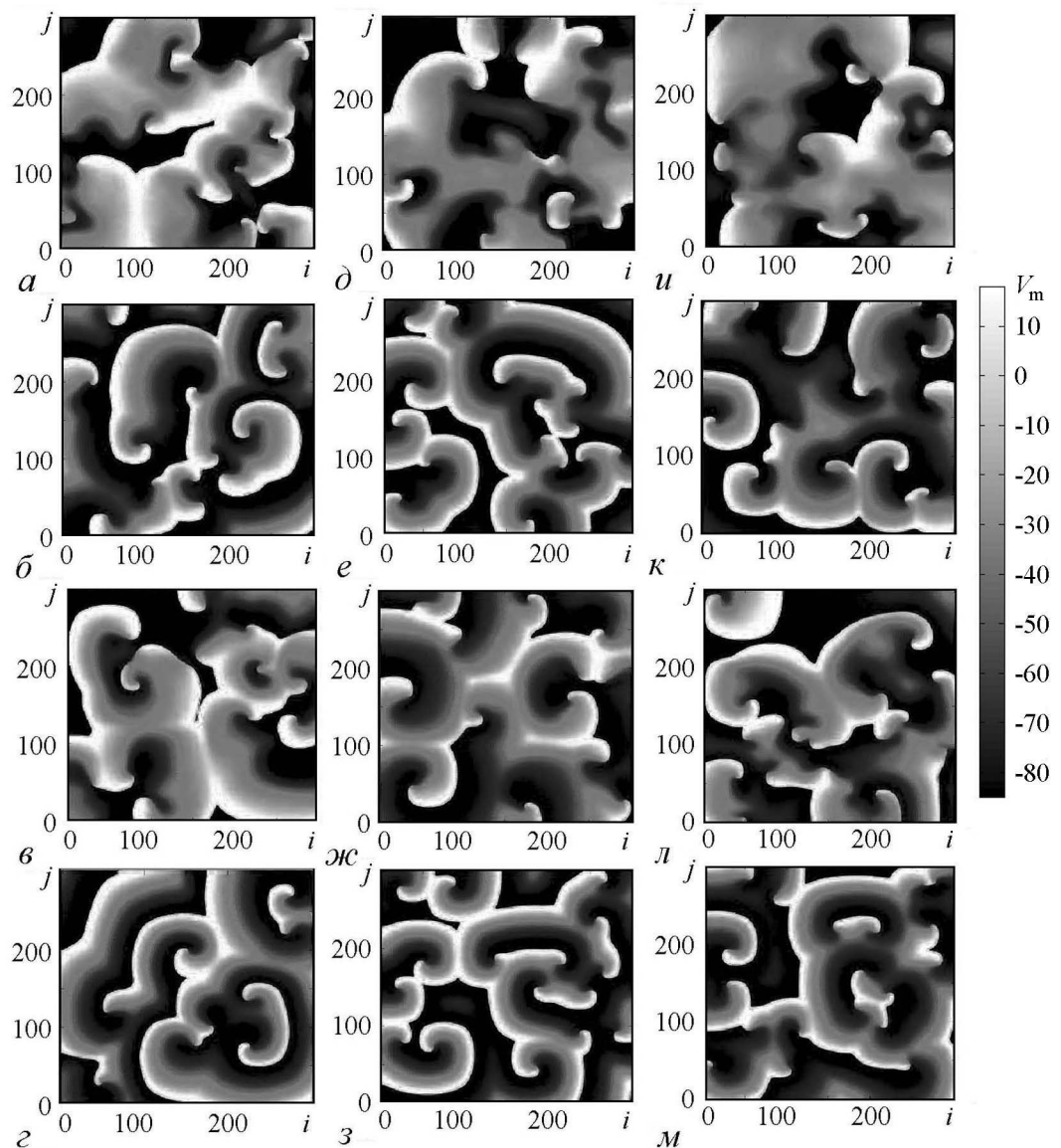


Рис. 4. Пространственно-временная динамика решетки при изменении следующих параметров: (i) малого постоянного тока $I^{\text{ext}} = 0$ (а), 0.4 (б), 0.8 (в), 1.2 (г); (ii) проводимости кальциевого канала $G_{\text{si}} = 0.06$ (д), 0.04 (е), 0.02 (ж), 0 (з); (iii) проводимости калиевого канала $G_{\text{K}} = 0.705$ (u), 0.9 (к), 1.1 (л), 1.4 (м). Приведены мгновенные снимки распределения потенциала в среде

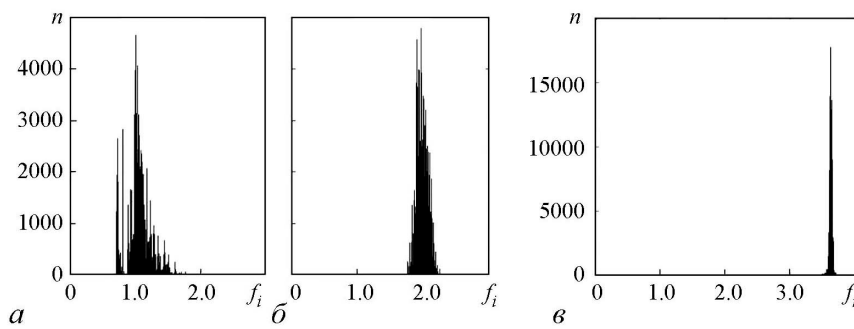


Рис. 5. Гистограммы средних частот элементов Луо–Руди в решетке в условиях существования спирального хаоса в зависимости от величины подаваемого малого постоянного тока $I^{\text{ext}} = -0.5$ (а), 0 (б), 1.0 (в). По вертикали отложено количество элементов, по горизонтали – соответствующее ему значение частоты (Гц)

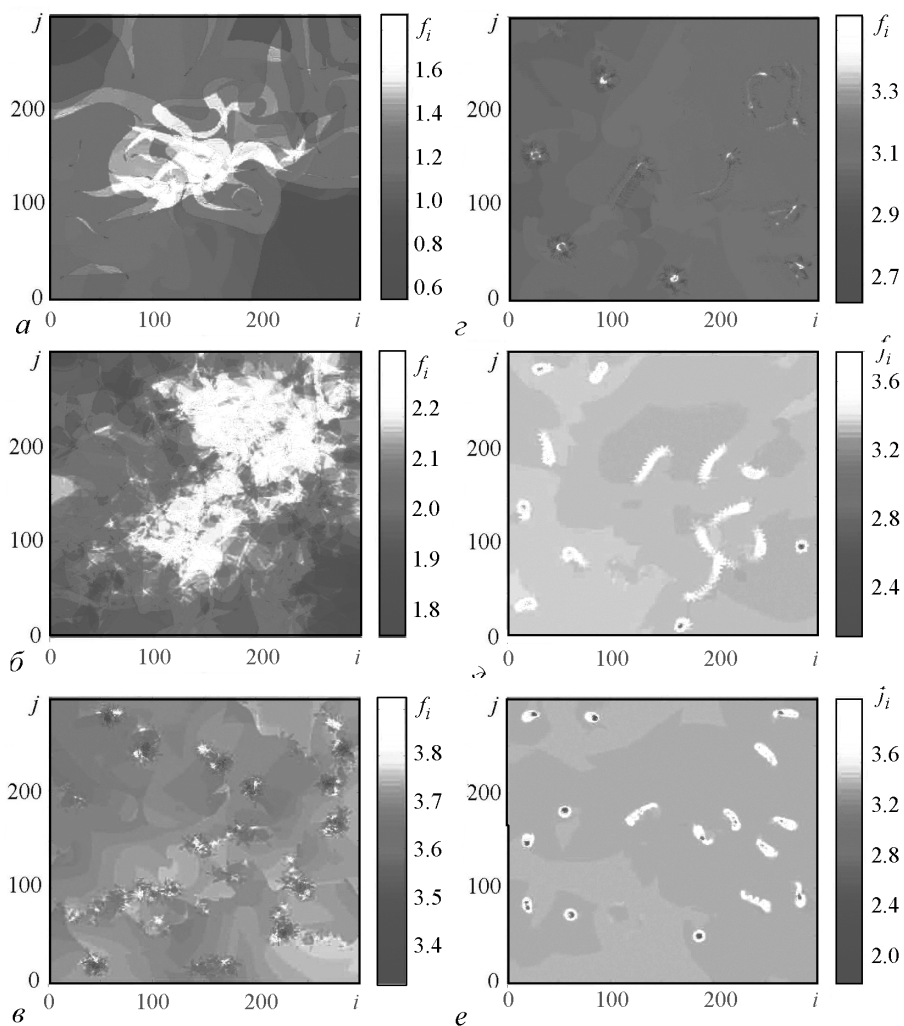


Рис. 6. Распределение средних частот элементов Луо–Руди в решетке в условиях существования спирального хаоса в зависимости от величины подаваемого малого постоянного тока $I^{\text{ext}} = -0.5$ (а), 0 (б), 1.0 (в) и в зависимости от проводимости кальциевого канала $G_{\text{si}} = 0.04$ (г), 0.02 (д), 0 (е). По вертикали и горизонтали представлены соответствующие элементы решетки, значения частот показаны оттенками серого цвета

Были построены гистограммы средних частот элементов для решетки, в которой существует хаос спиральных волн. На рис. 5 представлены гистограммы при изменяющемся малом постоянном токе I^{ext} . Видно, что с ростом I^{ext} разброс частот уменьшается и сдвигается в область более высоких частот. Распределение частот в решетке приведено на рис. 6, а–в. При эволюции параметра I^{ext} меняется пространственное распределение частот элементов, становятся более отчетливо видны области высоких частот. Как известно, таким образом можно определить движение ядра спиральной волны (ему, как правило, соответствуют области максимальных частот). С ростом параметра I^{ext} наблюдается регуляризация хаоса спиральных волн в среде.

На рис. 7 представлены гистограммы при изменяющемся параметре G_{si} . Видно, что разброс частот при уменьшении значений G_{si} также уменьшается и сдвигается в область более высоких частот. Распределение частот в решетке приведено на рис. 6, г–е. Аналогично предыдущему случаю, распределение частот также становится более регулярным.

Таким образом, представленные три способа влияния на свойства хаоса спиральных волн можно объединить по принципу оказываемого ими влияния на свойства потенциала действия клетки и хаоса спиральных волн в целом. А именно уменьшение длительности отклика потенциала действия элемента (вследствие подачи в систему малого постоянного тока или изменения параметров системы) ведет к «регуляризации» хаоса спиральных волн в решетке связанных элементов.

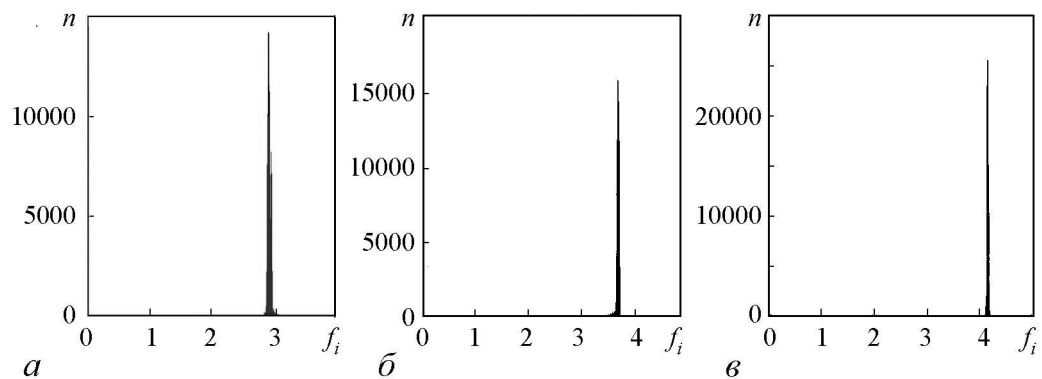


Рис. 7. Гистограммы средних частот элементов Луо–Руди в решетке в условиях существования спирального хаоса в зависимости от проводимости кальциевого канала G_{si} : 0.04 (а), 0.02 (б), 0 (в). По вертикали отложено количество элементов, по горизонтали – соответствующее ему значение частоты (Гц)

3.3. Подавление хаоса спиральных волн с помощью комбинированного воздействия. В экспериментах рассматривалась двумерная решетка 300×300 диффузионно-связанных элементов Луо–Руди, граничные условия – свободные концы. Подавление спирального хаоса проводилось с помощью комбинированного воздействия внешнего периодического сигнала, подаваемого на область в центре решетки размером 50×50 элементов, и эволюции одного из ключевых параметров: (i) внешнего малого постоянного тока ($I^{\text{ext}} = 1$), (ii) блокирования кальциевых каналов ($G_{\text{si}} = 0$), (iii) активации калиевых каналов ($G_{\text{K}} = 1.4$), подаваемых на всю рассматриваемую решетку. Параметры периодического воздействия: сигнал подавался прямоугольной формы, скважность сигнала 2% либо 14% (в различных экспериментах), амплитуда $A = -30$.

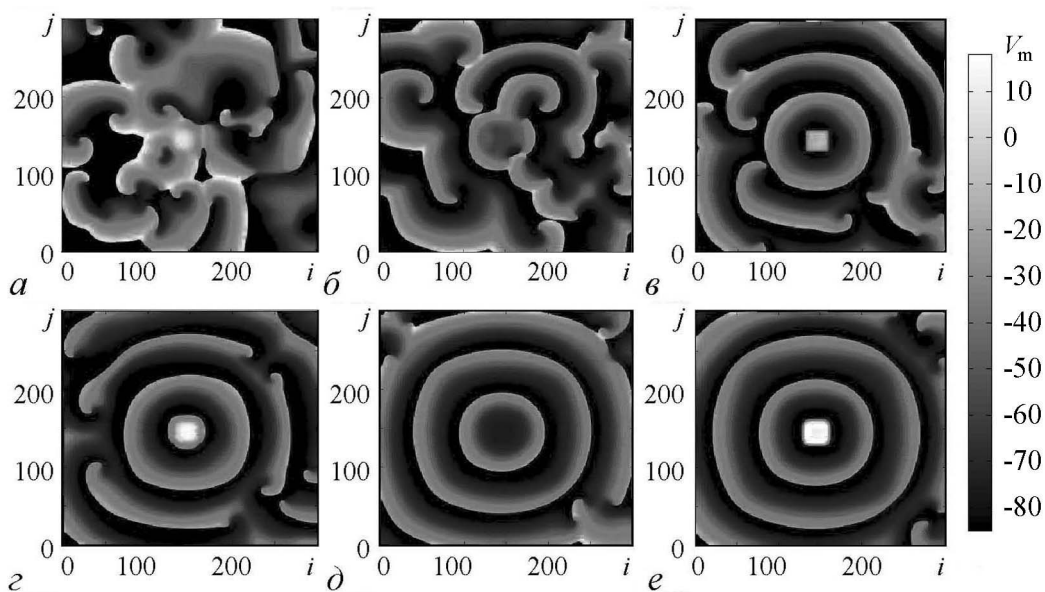


Рис. 8. Подавление хаоса спиральных волн в решетке 300×300 элементов Луо–Руди. Внешний малый постоянный ток, подаваемый на все элементы решетки $I^{\text{ext}} = 1$, частота внешнего периодического воздействия $\omega = 0.16$ (или 25.4 Гц). Амплитуда внешнего периодического сигнала $A = -30$, скважность сигнала 14%. Представлены мгновенные снимки распределения потенциала в среде в моменты времени $t = 1$ (а), 601 (б), 1561 (в), 2001 (г), 3241 (д), 3961 (е)

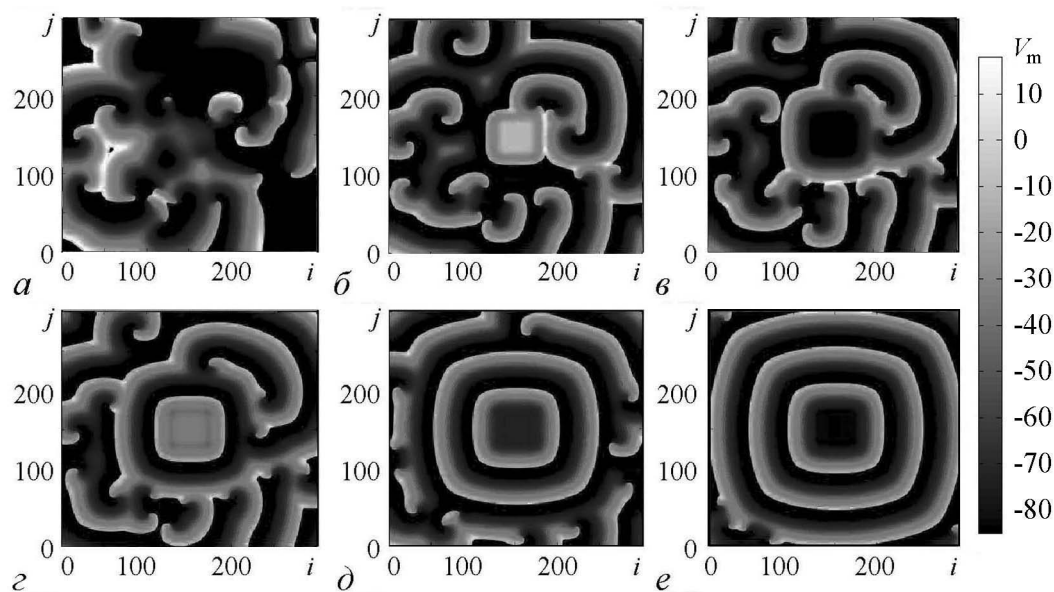


Рис. 9. Подавление хаоса спиральных волн в решетке 300×300 элементов Луо–Руди. Параметр $G_{\text{si}} = 0$. Частота внешнего периодического воздействия $\omega = 0.2$ (или 31.8 Гц). Амплитуда внешнего периодического сигнала $A = -30$, скважность сигнала 14%. Представлены мгновенные снимки распределения потенциала в среде в моменты времени $t = 20$ (а), 260 (б), 1220 (в), 2180 (г), 4260 (д), 7940 (е)

На рис. 8 представлены мгновенные снимки распределения потенциала в решетке в случае подавления с использованием малого постоянного тока ($I^{\text{ext}} = 1$). Подавление хаоса спиральных волн происходит за 4 секунды, частота внешнего сигнала $\omega = 0.16$ (или ≈ 25.4 Гц), скважность сигнала 14%. При скважности сигнала 2% и различных частотах $\omega \in [0.16, 0.22]$ подавление спирального хаоса не происходит.

На рис. 9 представлены мгновенные снимки распределения потенциала в решетке в случае подавления с использованием блокаторов кальциевых каналов ($G_{\text{si}} = 0$). Подавление хаоса спиральных волн происходит за 8 секунд, частота внешнего сигнала $\omega = 0.2$ (или ≈ 31.8 Гц), скважность сигнала 14%. Как и в предыдущем случае, подавление хаоса при скважности сигнала 2% и различных частотах $\omega \in [0.16, 0.22]$ не происходит.

Эксперименты по подавлению хаоса спиральных волн с использованием активаторов калиевых каналов ($G_K = 1.4$) показали, что подавление происходит примерно за 2.2 секунды при частоте внешнего сигнала $\omega = 0.16$ (или ≈ 25.4 Гц). Подавление хаоса в этом случае возможно также с использованием сигнала скважности 2% и частотой $\omega = 0.16$.

3.4. Использование сигнала с экспоненциальным спаданием амплитуды.

В реальных экспериментах высокочастотный сигнал, подаваемый на культуру сердечных клеток с целью подавления хаоса спиральных волн, имеет несколько другую структуру, чем в приведенных выше численных экспериментах. В частности, в месте прикосновения электрода амплитуда его получается больше, а по мере отдаления от этой точки уменьшается по некоторому закону. Далее приведены попытки подавления хаоса спиральных волн в решетке, если электрод – источник высокочастотного сигнала, представленного именно в таком виде. Были рассмотрены три варианта подобных электродов, спадание амплитуды в которых описывается экспоненциальным законом, и проанализированы возможности подавления хаоса спиральных волн в этих случаях в зависимости от скорости спадания амплитуды сигнала.

- Рассмотрим подаваемый высокочастотный сигнал, описываемый следующим выражением:

$$I^{\text{st}}(i, j) = \exp\left(\frac{2 \cos(2i - 300)}{100}\right) \cdot \exp\left(\frac{2 \cos(2j - 300)}{100}\right). \quad (2)$$

Здесь i, j – координаты элемента в решетке 300×300 элементов Луо–Руди, а $I^{\text{st}}(i, j)$ – внешний высокочастотный сигнал малой амплитуды, подаваемый на элемент с соответствующими координатами. В ходе численных экспериментов установлено, что такой сигнал не подходит для подавления хаоса спиральных волн. Воздействие, проводимое одновременно с подачей внешнего постоянного тока малой амплитуды $I^{\text{ext}} = 1.0$, $I^{\text{ext}} = 1.2$, $I^{\text{ext}} = 1.5$ (в соответствии с результатами, описанными выше) для различных частот сигнала $\omega = 0.16$, $\omega = 0.18$, $\omega = 0.2$ не приводило к подавлению хаоса спиральных волн. Численные эксперименты показали, что существующий в решетке хаос практически не изменяется, несмотря на внешний высокочастотный сигнал. Следовательно, такого сигнала недостаточно для подавления хаоса спиральных волн.

- Рассмотрим медленнее спадающий по амплитуде (в сравнении с предыду-

щим случаем) высокочастотный сигнал вида

$$I^{\text{st}}(i, j) = \exp\left(\frac{2 \cos(2i - 300)}{150}\right) \cdot \exp\left(\frac{2 \cos(2j - 300)}{150}\right). \quad (3)$$

Здесь i, j – координаты элемента в решетке 300×300 элементов Луо–Руди, а $I^{\text{st}}(i, j)$ – внешний высокочастотный сигнал малой амплитуды, подаваемый на элемент с соответствующими координатами. Для сигнала (3) амплитуда спадает медленнее относительно предыдущего случая. Здесь возможны различные варианты эволюции пространственно-временной динамики. Пример неуспешного подавления хаоса спиральных волн приведен на рис. 10 (частота воздействия $\omega = 0.18$, $I^{\text{ext}} = 1$, скважность высокочастотного сигнала составляет 14%), когда распространяющиеся в среде спиральные волны практически не реагируют на оказываемое воздействие. Другой результат получается в случае более высоких частот ($\omega = 0.16$, $\omega = 0.2$ или $\omega = 0.22$ и $I^{\text{ext}} = 1.0$, $I^{\text{ext}} = 1.2$, $I^{\text{ext}} = 1.5$, скважность сигнала как 14%, так и 2%). Здесь наблюдается следующий эффект: спиральная волна «зацепляется» за воздействие, и сама уже становится его частью – подавляя хаос спиральных волн, но продолжая существовать в среде. В этом случае также не удастся добиться эффекта подавления хаоса спиральных волн.

- Сигнал с экспоненциальным спаданием амплитуды, с помощью которого удалось добиться желаемого результата, имеет вид

$$I^{\text{st}}(i, j) = \exp\left(\frac{2 \cos(2i - 300)}{175}\right) \cdot \exp\left(\frac{2 \cos(2j - 300)}{175}\right). \quad (4)$$

Здесь i, j – координаты элемента в решетке 300×300 элементов Луо–Руди, а $I^{\text{st}}(i, j)$ – внешний высокочастотный сигнал малой амплитуды, подаваемый на элемент с соответствующими координатами. Вариант успешного подавления хаоса спиральных волн приведен на рис. 11. Частота в этом случае $\omega = 0.18$, постоянный ток $I^{\text{ext}} = 1.5$, скважность сигнала 14%. При использовании других значений параметров, а именно $\omega = 0.16$, $\omega = 0.2$, $\omega = 0.22$, или $I^{\text{ext}} = 1.0$, $I^{\text{ext}} = 1.2$, или скважность сигнала 2%, подавление хаоса спиральных волн не происходит.

Таким образом, можно отметить, что подавление хаоса спиральных волн с помощью высокочастотного сигнала с экспоненциально спадающей амплитудой возможно, однако подбор параметров такого воздействия должен быть достаточно точным для получения успешного результата.

Кроме того, изменение площади подаваемого постоянного сигнала приводит к тому, что вытеснение хаоса спиральных волн происходит только на той площади, на которую подается постоянный ток, а на остальную площадь подаваемое высокочастотное воздействие не оказывает влияния и не приводит к вытеснению хаоса спиральных волн. Отсюда, можно сделать вывод, что для успешного вытеснения хаоса спиральных волн необходимо подавать малый постоянный ток на всю область. При использовании вместо постоянного сигнала малой амплитуды (I^{ext}) других ключевых факторов: блокаторов кальциевых каналов ($G_{\text{si}} = 0$) или активаторов калиевых каналов (увеличение G_{K}), результат будет аналогичен описанному.

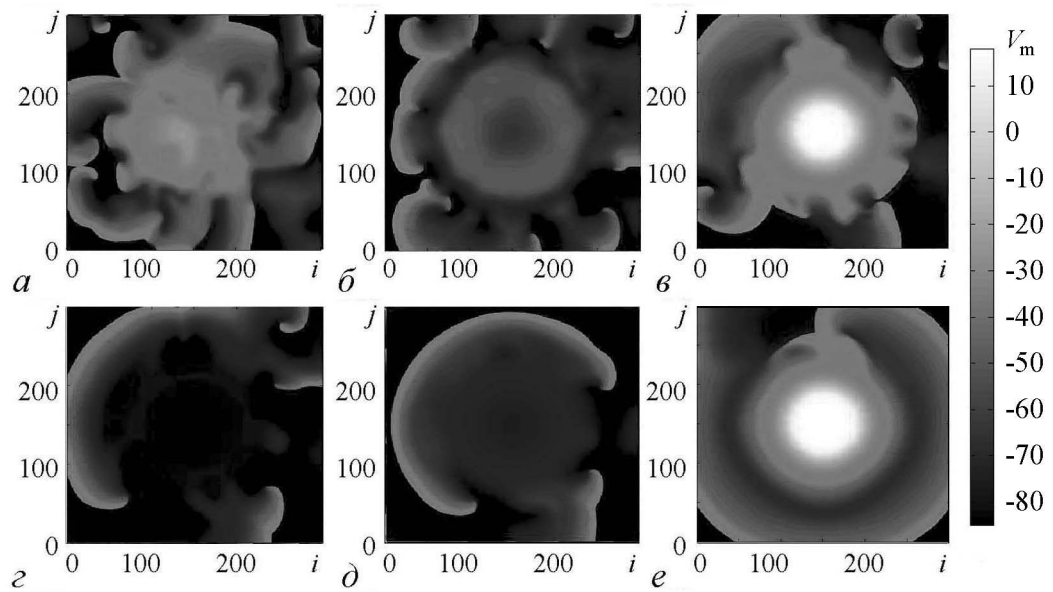


Рис. 10. Попытка подавления хаоса спиральных волн в решетке 300×300 элементов Луо–Руди с использованием относительно медленно спадающего высокочастотного сигнала и малого постоянного тока. Малый постоянный ток $I^{\text{ext}} = 1$ подается на все элементы решетки. А высокочастотный сигнал 14% скважности описывается выражением (7), частота $\omega = 0.18$. Представлены мгновенные снимки распределения потенциала в среде в моменты $t = 10$ (а), 90 (б), 250 (в), 450 (г), 650 (д), 3810 (е)

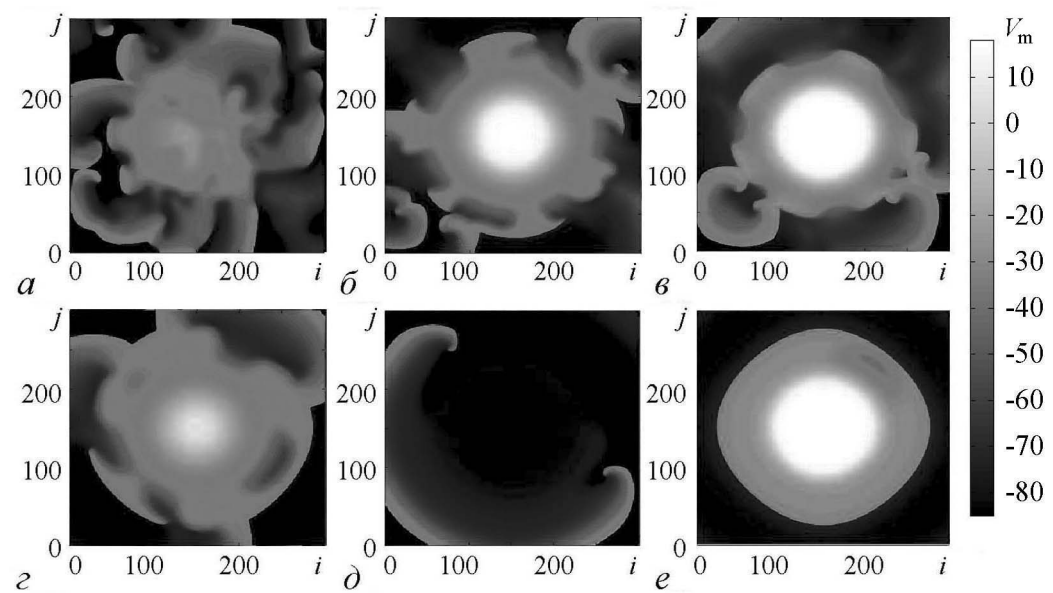


Рис. 11. Подавление хаоса спиральных волн в решетке 300×300 элементов Луо–Руди с использованием относительно медленно спадающего высокочастотного сигнала и малого постоянного тока. Малый постоянный ток $I^{\text{ext}} = 1.5$ подается на все элементы решетки. А высокочастотный сигнал 14% скважности описывается выражением (8), частота его $\omega = 0.18$. Представлены мгновенные снимки распределения потенциала в среде в моменты $t = 10$ (а), 250 (б), 490 (в), 810 (г), 1810 (д), 3250 (е)

Заключение

В работе показано, что существует три способа влияния на длительность отклика потенциала действия элемента: добавление в систему малого постоянного тока, блокирование кальциевых каналов, активация калиевых каналов. Соответствующий подбор параметров приводит к «регуляризации» хаоса спиральных волн в среде, что было показано с помощью как мгновенных снимков потенциала действия элементов решетки, так и на гистограммах средних частот спирального хаоса и распределении средних частот элементов. В соответствии с этим, было предложено три способа комбинированного воздействия для подавления хаоса: предлагается подавать высокочастотный сигнал малой амплитуды (overdrive pacing) и одновременно – один из трех способов воздействия: (i) подавать слабый постоянный сигнал, (ii) использовать блокаторы кальциевых каналов, (iii) использовать активаторы калиевых каналов. Рассмотрена возможность подавления хаоса спиральных волн, когда форма подаваемого высокочастотного сигнала более близка к реальной – с экспоненциально спадающей амплитудой, и показано, что в этом случае подавление хаоса также является возможным. Изменение площади подаваемого постоянного сигнала приводит к вытеснению хаоса только в той области среды, на которую данный сигнал подается. То есть для успешного подавления хаоса спиральных волн малый постоянный сигнал необходимо подавать на всю область, с которой требуется вытеснить спиральный хаос.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-12-00811, раздел 2; проект № 14-11-00693, раздел 3).

Библиографический список

1. *Jalife J., Gray R.A.* Drifting vortices of electrical waves underlie ventricular fibrillation in the rabbit heart // *Acta. Physiol. Scand.* 1996. Vol. 157. P. 123.
2. *Jalife J., Gray R.A., Morley G.E., Davidenko J.M.* Self-organization and the dynamical nature of ventricular fibrillation // *Chaos.* 1998. Vol. 8. P. 79.
3. *Panfilov A.V.* Spiral breakup as a model of ventricular fibrillation // *Chaos.* 1998. Vol. 8. P. 57.
4. *Witkowski F.X., Leon L.J., Penkoske P.A., Giles W.R., Spano M.L., Ditto W.L., Winfree A.T.* Spatiotemporal evolution of ventricular fibrillation // *Nature.* 1998. Vol. 392. P. 78.
5. *Guo W., Quio C., Zhang Z., Ouyang Q., Wang H.* Spontaneous suppression of spiral turbulence based on feedback strategy // *Phys. Rev. E.* 2010. Vol. 81. 056214.
6. *Sakurai T., Mihaliuk E., Chirila F., Showalter K.* Design and control of wave propagation patterns in excitable media // *Science.* 2002. Vol. 296. P. 2009.
7. *Vilas C., Garcia M.R., Banga J.R., Alonso A.A.* Robust feedback control of distributed chemical reaction systems // *Chem. Eng. Sc.* 2007. Vol. 62. P. 2941.
8. *Yoneshima H., Konishi K., Kokame H.* Symposium on Nonlinear Theory and its applications // *Chaos.* 2008. Vol. 21. 023101.
9. *Alonso S., Sagues F., Mikhailov A.S.* Taming Winfree turbulence of scroll waves in excitable media // *Science.* 2003. Vol. 299. P. 1722.
10. *Ковалева Н.А., Лоскутов А.Ю.* Стабилизация диффузионно индуцированных

хаотических процессов // Доклады РАН. 2004. Vol. 396. P. 68.

11. *Stamp A.T., Osipov G.V., Collins J.J.* Suppressing arrhythmias in cardiac models using overdrive pacing and calcium channel blockers // *Chaos*. 2002. Vol. 12. P. 931.
12. *Osipov G.V., Collins J.J.* Using weak impulses to suppress traveling waves in excitable media // *Phys. Rev. E*. 1999. Vol. 60. P. 54.
13. *Zhang H., Hu B., Hu G.* Suppression of spiral waves and spatiotemporal chaos by generating target waves in excitable media // *Phys. Rev. E*. 2003. Vol. 68. 026134.
14. *Лоскутов А.Ю., Черемин Р.В., Высоцкий С.А.* Стабилизация турбулентной динамики возбудимых сред внешним точечным воздействием // Доклады РАН. 2005. Vol. 404. P. 1.
15. *Лоскутов А.Ю., Высоцкий С.А.* Новый подход к проблеме дефибрилляции: подавление спирально-волновой активности сердечной ткани // Письма в ЖЭТФ. 2006. Vol. 84. P. 616.
16. *Allessie M., Kirchhof C., Scheffer G.J., Chorro F., Brugada J.* Regional control of atrial fibrillation by rapid pacing in conscious dogs // *Circulation*. 1991. Vol. 84. P. 1689.
17. *Capucci R.A., Ravelli F., Nollo G., Montenero A.S., Biffi M., Villani G.Q.* Capture window in human atrial fibrillation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1999. Vol. 10. P. 319.
18. *Daoud E.G., Pariseau B., Niebauer M., Bogun F., Goyal F., Harvey M., Man K.C., Strickberger S.A., Morady F.* Response of type I atrial fibrillation to atrial pacing in humans // *Circulation*. 1996. Vol. 94. P. 1036.
19. *Kalman J.M., Olgin J.E., Karch M.R., Lesh M.D.* Regional entrainment of atrial fibrillation in man // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1996. Vol. 7. P. 867.
20. *Kirchhof C., Chorro F., Scheffer G.J., Brugada J., Konings K., Zetelaki Z., Allessie M.* Regional entrainment of atrial fibrillation studied by high-resolution mapping in open-chest dogs // *Circulation*. 1993. Vol. 88. P. 736.
21. *KenKnight B.H., Bayly P.V., Gerstle R.J., Rollins D.L., Wolf P.D., Smith W.M., Ideker R.E.* Regional capture of fibrillating ventricular myocardium: evidence of an excitable gap // *Circ. Res.* 1995. Vol. 77. P. 849.
22. *Bassett A.L., Chakko S., Epstein M.* Are calcium antagonists proarrhythmic? // *J. Hypertens.* 1997. Vol. 15. P. 915.
23. *Chay T.R.* Why are some antiarrhythmic drugs proarrhythmic? Cardiac arrhythmia study by bifurcation analysis // *J. Electrocardiol.* 1995. Vol. 28. P. 191.
24. *Sakaguchi H., Nakamura Y.* Sample entropy of GPi neurons dependence on the level of alertness in 6OHDA rats // *J. of the Phys. Soc. Jap.* 2010. Vol. 79. 074802.
25. *Tandri H., Weinberg S.H., Chang K.C., Zhu R., Trayanova N.A., Tung L., Berger R.D.* Reversible cardiac conduction block and defibrillation with high-frequency electric field // *Sc. Trans. Med.* 2011. Vol. 102. 102ra96.
26. *Luther S., Fenton F.H., Kornreich B.G., Squires A., Bittihn P.* Low-energy control of electrical turbulence in the heart // *Nature*. 2011. Vol. 7355. P. 235.
27. *Sridhar S., Duy-Manh L., Yun-Chieh M., Sinha S., Pik-Yin L., Chan C.K.* Suppression of cardiac alternans by alternating-period-feedback stimulations // *Phys. Rev. E*. 2013. Vol. 87. 042712.

28. Luo C.H., Rudy Y. A model of the ventricular cardiac action potential // Circ. Res. 1991. Vol. 68. P. 1501.
29. Krinsky V.I., Agladze K.I. Interaction of rotating waves in an active chemical medium // Physica D. 1983. Vol. 8. P. 50.
30. Lee K.J. Wave pattern selection in an excitable system // Phys. Rev. Lett. 1997. Vol. 79. P. 2907.
31. Xie F., Qu Z., Weiss J.N., Garfinkel A. Interactions between stable spiral waves with different frequencies in cardiac tissue // Phys. Rev. E 1999. Vol. 59. P. 2203.
32. Zykov V.S. Spiral waves in two-dimensional excitable media // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1990. Vol. 591. P. 75.

ALTERNATIVE METHODS FOR SPIRAL WAVE CHAOS CONTROL AND SUPPRESSING IN CARDIAC MODELS

E. A. Pavlov, E. V. Zhuzhoma, G. V. Osipov

Nizhny Novgorod State University

We investigate elements, which describes the Luo–Rudy model equations. We analyze the influence of different parameters for the spiral wave chaos properties. We analyze the effect of (i) constant current influence, (ii) calcium channels blocking, (iii) potassium channels activating. We present the histograms of the middle frequencies of elements, when the spiral wave chaos takes place. We describe the ability of using complex impact for suppressing spiral wave chaos and the ability of using high-frequency signal with exponential reverse amplitude for suppressing (which is more really for using in in-vitro experiments).

Keywords: Cardiac dynamics, Luo–Rudy model, spiral waves, fibrillation, overdrive pacing, spiral chaos.

References

1. Jalife J., Gray R.A. Drifting vortices of electrical waves underlie ventricular fibrillation in the rabbit heart // Acta. Physiol. Scand. 1996. Vol. 157. P. 123.
2. Jalife J., Gray R.A., Morley G.E., Davidenko J.M. Self-organization and the dynamical nature of ventricular fibrillation // Chaos. 1998. Vol. 8. P. 79.
3. Panfilov A.V. Spiral breakup as a model of ventricular fibrillation // Chaos. 1998. Vol. 8. P. 57.
4. Witkowski F.X., Leon L.J., Penkoske P.A., Giles W.R., Spano M.L., Ditto W.L., Winfree A.T. Spatiotemporal evolution of ventricular fibrillation // Nature. 1998. Vol. 392. P. 78.
5. Guo W., Quio C., Zhang Z., Ouyang Q., Wang H. Spontaneous suppression of spiral turbulence based on feedback strategy // Phys. Rev. E. 2010. Vol. 81. 056214.
6. Sakurai T., Mihaliuk E., Chirila F., Showalter K. Design and control of wave propagation patterns in excitable media // Science. 2002. Vol. 296. P. 2009.
7. Vilas C., Garcia M.R., Banga J.R., Alonso A.A. Robust feedback control of distributed chemical reaction systems // Chem. Eng. Sc. 2007. Vol. 62. P. 2941.

8. Yoneshima H., Konishi K., Kokame H. Symposium on Nonlinear Theory and its applications // *Chaos*. 2008. Vol. 21. 023101.
9. Alonso S., Sagues F., Mikhailov A.S. Taming Winfree turbulence of scroll waves in excitable media // *Science*. 2003. Vol. 299. P. 1722.
10. Kovaleva N. A., Loskutov A. Yu. Stabilization of diffusion-induced chaotic processes// *Doklady–Physical Chemistry*. 2004. Vol. 396, №1. P. 105.
11. Stamp A.T., Osipov G.V., Collins J.J. Suppressing arrhythmias in cardiac models using overdrive pacing and calcium channel blockers // *Chaos*. 2002. Vol. 12. P. 931.
12. Osipov G.V., Collins J.J. Using weak impulses to suppress traveling waves in excitable media // *Phys. Rev. E*. 1999. Vol. 60. P. 54.
13. Zhang H., Hu B., Hu G. Suppression of spiral waves and spatiotemporal chaos by generating target waves in excitable media // *Phys. Rev. E*. 2003. Vol. 68. 026134.
14. Loskutov A. Yu., Cheremin R. V., Vysotsky S. A. Stabilization of turbulent dynamics in excitable media by an external point action// *Doklady–Physics*. 2005. Vol. 50, №10. P. 490.
15. Loskutov A. Yu., Vysotsky S. A. New approach to the defibrillation problem: Suppression of the spiral wave activity of cardiac tissue // *Journal of Experimental and Theoretical Physics Letters*. 2006. Vol. 84, №9. P. 524.
16. Allesie M., Kirchhof C., Scheffer G.J., Chorro F., Brugada J. Regional control of atrial fibrillation by rapid pacing in conscious dogs // *Circulation*. 1991. Vol. 84. P. 1689.
17. Capucci R.A., Ravelli F., Nollo G., Montenero A.S., Biffi M., Villani G.Q. Capture window in human atrial fibrillation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 1999. Vol. 10. P. 319.
18. Daoud E.G., Pariseau B., Niebauer M., Bogun F., Goyal F., Harvey M., Man K.C., Strickberger S.A., Morady F. Response of type I atrial fibrillation to atrial pacing in humans // *Circulation*. 1996. Vol. 94. P. 1036.
19. Kalman J.M., Olgin J.E., Karch M.R., Lesh M.D. Regional entrainment of atrial fibrillation in man // *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 1996. Vol. 7. P. 867.
20. Kirchhof C., Chorro F., Scheffer G.J., Brugada J., Konings K., Zetelaki Z., Allesie M. Regional entrainment of atrial fibrillation studied by high-resolution mapping in open-chest dogs // *Circulation*. 1993. Vol. 88. P. 736.
21. KenKnight B.H., Bayly P.V., Gerstle R.J., Rollins D.L., Wolf P.D., Smith W.M., Ideker R.E. Regional capture of fibrillating ventricular myocardium: evidence of an excitable gap // *Circ. Res*. 1995. Vol. 77. P. 849.
22. Bassett A.L., Chakko S., Epstein M. Are calcium antagonists proarrhythmic? // *J. Hypertens*. 1997. Vol. 15. P. 915.
23. Chay T.R. Why are some antiarrhythmic drugs proarrhythmic? Cardiac arrhythmia study by bifurcation analysis // *J. Electrocardiol*. 1995. Vol. 28. P. 191.
24. Sakaguchi H., Nakamura Y. Sample entropy of GPi neurons dependence on the level of alertness in 6OHDA rats // *J. of the Phys. Soc. Jap*. 2010. Vol. 79. 074802.
25. Tandri H., Weinberg S.H., Chang K.C., Zhu R., Trayanova N.A., Tung L., Berger R.D. Reversible cardiac conduction block and defibrillation with high-frequency electric field // *Sc. Trans. Med*. 2011. Vol. 102. 102ra96.
26. Luther S., Fenton F.H., Kornreich B.G., Squires A., Bittihn P. Low-energy control of electrical turbulence in the heart // *Nature*. 2011. Vol. 7355. P. 235.
27. Sridhar S., Duy-Manh L., Yun-Chieh M., Sinha S., Pik-Yin L., Chan C.K. Suppression of cardiac alternans by alternating-period-feedback stimulations // *Phys. Rev. E*.

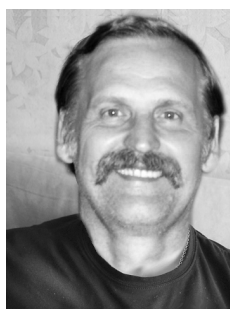
2013. Vol. 87. 042712.
28. Luo C.H., Rudy Y. A model of the ventricular cardiac action potential // Circ. Res. 1991. Vol. 68. P. 1501.
 29. Krinsky V.I., Agladze K.I. Interaction of rotating waves in an active chemical medium // Physica D. 1983. Vol. 8. P. 50.
 30. Lee K.J. Wave pattern selection in an excitable system // Phys. Rev. Let. 1997. Vol. 79. P. 2907.
 31. Xie F., Qu Z., Weiss J.N., Garfinkel A. Interactions between stable spiral waves with different frequencies in cardiac tissue // Phys. Rev. E 1999. Vol. 59. P. 2203.
 32. Zykov V.S. Spiral waves in two-dimensional excitable media // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1990. Vol. 591. P. 75.

Поступила в редакцию 24.07.2015
После доработки 9.10.2015



Павлов Евгений Александрович – родился в 1985 году, окончил Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского (2008). Ассистент кафедры теории управления и динамики систем Института ИТММ ННГУ. Область научных интересов: математическое моделирование, нелинейная динамика и хаос, теория бифуркаций, синхронизация и управление в нелинейных активных средах. Имеет 11 научных публикаций.

603950 Россия, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23
 Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского
 E-mail: eugene-pavlov@mail.ru



Жужома Евгений Викторович – родился в Дзержинске (1951), окончил Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского (1973). Защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата (1981) и доктора физико-математических наук в ННГУ (2001). С 1990 года работает в ННГУ, с 2013 года – профессор кафедры Теории управления и динамики систем. Опубликовал 80 научных статей (в том числе 7 обзоров) и 2 монографии по теории динамических систем.

603950 Россия, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23
 Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского
 E-mail: zhuzhoma@mail.ru



Осипов Григорий Владимирович – родился в Нижнем Новгороде (1960), окончил Нижегородский государственный университет (ННГУ) им. Н.И. Лобачевского (1982). В 1986-1988 годах учился в аспирантуре Научного совета по комплексной проблеме «Кибернетика» (НСК) АН СССР. Защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук в НСК (1988) по математическому моделированию и доктора физико-математических наук в ННГУ (2004) по радиофизике. С 1988 года работает в ННГУ, с 2007 года в качестве заведующего кафедрой «Теории управления и динамики систем». Соавтор монографий «Устойчивость, структуры и хаос в нелинейных сетях синхронизации» и «Synchronization in oscillatory networks». Опубликовал 140 научных статей (в том числе 2 обзора) по теории колебаний и волн и математическому моделированию.

603950 Россия, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23
 Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского
 E-mail: osipov@vmk.unn.ru