

МОДЕЛИРОВАНИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО МЕХАНИЗМА ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ПОДАВЛЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ АРИТМИИ

Зорин Н.М., Шевченко М.И., Москвин А.С.

Уральский федеральный университет

ул. Мира, 19, г. Екатеринбург, 620002, РФ; e-mail: maria.shevchenko@urfu.ru

Поступила в редакцию: 08.09.2019

Аннотация. В рамках обобщенной «двухосцилляторной» модели Мальцева-Лакатты, включающей электронно-конформационную модель рианодинных рецепторов, рассмотрена стохастическая модель ионной динамики сердечной клетки водителя ритма. Показано, что формирование потенциала действия существенно зависит от характера взаимодействия внешнего мембранного и внутриклеточного («Ca²⁺-часы») осцилляторов. Конструктивное взаимодействие осцилляторов приводит к формированию устойчивого потенциала действия, тогда как деструктивное взаимодействие приводит к паразитным эффектам, в частности, аритмии. Исследовано влияние параметров модели, характерных для синоатриального узла сердца кролика, на качественный вид временной зависимости мембранного потенциала клетки. Найдены условия и описан механизм спонтанного перехода колебаний в аномально быстрый режим, тем самым фактически смоделировано поведение клетки водителя ритма при тахикардии. Показано что подавление быстрого калиевого тока нормализует колебательный режим ионной динамики клетки водителя ритма, что соответствует действию антиаритмических препаратов III класса.

Ключевые слова: клетка водителя ритма, аритмия, модель Мальцева-Лакатты, электронно-конформационная модель, компьютерное моделирование.

Термином «аритмии» объединяются различные по механизму возникновения, проявлениям и прогнозу расстройства зарождения и проведения электрических импульсов сердца, при котором происходят нарушения частоты, ритмичности и последовательности возбуждения и сокращения сердца. Их возникновение связано с нарушениями проводящей системы сердца, обеспечивающей согласованные и регулярные сокращения миокарда – синусовый ритм. Аритмии могут вызывать тяжелые нарушения деятельности сердца или функций других органов, а также сами являться осложнениями различных серьезных патологий [1].

К настоящему времени антиаритмические средства делятся на четыре основных класса: I класс (блокаторы быстрых натриевых каналов), II класс (бета-адреноблокаторы), III класс (блокаторы калиевых каналов), IV класс (блокаторы медленных кальциевых каналов). I класс дополнительно делится на 3 подкласса. В основе этой классификации лежит действие препаратов на электрофизиологические свойства сердца, то есть на способность его клеток вырабатывать и проводить электрические сигналы. Препараты каждого класса действуют на свои «точки приложения», поэтому их эффективность при разных аритмиях отличается.

Активное развитие знаний в области антиаритмических препаратов привело к повышенному интересу к антиаритмическим средствам III класса. Широко известные исследования CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) [2, 3] показали, что наряду с высокой эффективностью в лечении угрожающих жизни аритмий, препараты этого класса демонстрируют возможность снижения смертности от желудочковых нарушений ритма и положительное влияние на выживаемость больных, перенесших инфаркт миокарда.

Одним из важных преимуществ антиаритмических препаратов данного класса является и меньшее воздействие побочных эффектов в сравнении с представителями других классов. Эти же препараты увеличивают длительность QT-интервала (длительность потенциала действия). Основным механизмом действия антиаритмиков данного класса является блокировка быстрого калиевого тока задержанного выпрямления (I_{Kr}).

Очевидно, что разработка молекулярно-клеточных моделей, описывающих как механизм возникновения аритмии, так и ее подавления с помощью антиаритмических препаратов III класса является актуальной задачей биофизики. В данной работе рассмотрена стохастическая модель ионной динамики сердечной клетки водителя ритма, основанная на обобщенной модели Мальцева-Лакатты (ML), включающей электронно-конформационную (EC) модель рианодин-чувствительных (RyR) каналов, являющихся основными молекулярными детерминантами Ca²⁺-гомеостаза. Найдены условия и описан механизм спонтанного возникновения «клеточной тахикардии» и переход в нормальный колебательный режим клетки водителя ритма за счет подавления быстрого калиевого тока, что соответствует действию антиаритмических препаратов III класса.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ И МЕТОДЫ

Базовая модель Мальцева-Лакатты активности клетки водителя ритма.

За основу развиваемой нами модели клетки водителя ритма взята модель Мальцева-Лакатты (ML-модель) [6], предполагающая стандартное упрощенное строение клетки, включающее четыре основных компонента: диадное пространство, цитозоль, сеть саркоплазматического ретикулума (CP) и высвобождающий отдел терминальных цистерн CP (люмен) (рис. 1). Для описания внешнего мембранного осциллятора авторы

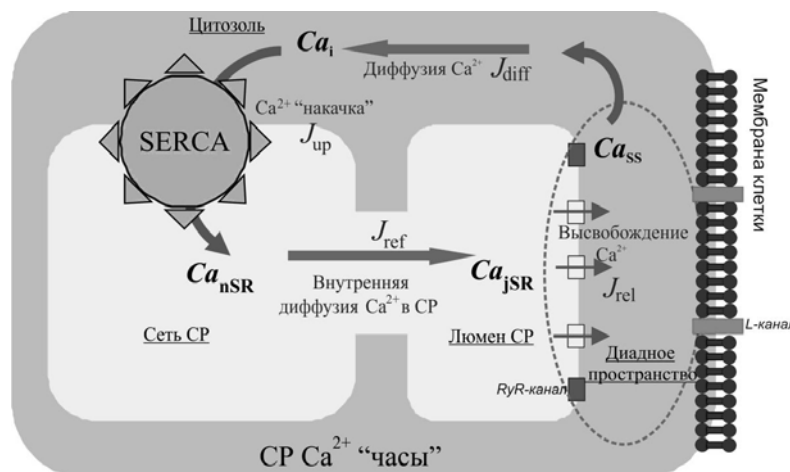


Рисунок 1. Схематическое изображение клетки водителя сердечного ритма кролика: Ca_i — концентрация Ca^{2+} в цитозоле, Ca_{nSR} — в сети СР, Ca_{jSR} — в люмене СР. J_{rel} — поток Ca^{2+} , высвобождающегося из СР, J_{diff} — поток диффузии кальция из диадного пространства в цитозоль, J_{up} — поток поглощения (закачки) кальция из цитозоля в сеть СР

применили теорию мембранных токов ионов Ca^{2+} , Na^{2+} , Mg^{2+} и K^{+} (модель Кураты) [9, 10], а для описания кинетики внутриклеточного Ca^{2+} - модель Шэннона [11, 12], что при объединении привело к системе 29 дифференциальных уравнений.

Концентрации Ca^{2+} в диадном пространстве и в люмене СР (Ca_{ss} и Ca_{jSR} соответственно) являются главными управляющими величинами МЛ-модели, подчиняющимися стандартным кинетическим уравнениям с учетом псевдо-стационарной диффузии между диадным пространством, саркоплазмой и отделами СР.

Потенциал действия (ПД) формируется совокупностью трансмембранных ионных токов и определяется уравнением:

$$\frac{dV}{dt} = - \frac{\sum I_{membrane}}{C_m},$$

где C_m — мембранная электроёмкость; $\sum I_{membrane}$ — сумма мембранных токов.

Одним из важнейших токов, определяющих мембранный потенциал, является так называемый «забавный ток» («funny current», I_f). Экспериментально продемонстрировано участие I_f тока в формировании процесса медленной диастолической деполяризации (ДД) и в регуляции скорости протекания этого процесса под влиянием химических агентов [13]. Показано, что снижение I_f снижает скорость ДД и увеличивает время достижения порогового значения мембранного потенциала для инициации потенциала действия, что обуславливает снижение частоты сердечных сокращений.

Проводимость риадиноновых каналов RyR-каналов, играющих важнейшую роль в определении динамики Ca^{2+} , рассматривалась в упрощенном виде как некая функция концентрации Ca^{2+} , высвобождающегося в диадном пространстве.

В работе [6] показано, что изолированный СР действительно может вести себя как самоподдерживающийся осциллятор (« Ca^{2+} -часы»), который можно описать простейшим механизмом «накопление-сброс». В МЛ-модели малое «первичное» спонтанное высвобождение Ca^{2+} из люмена в диадное пространство является своеобразным триггером, инициирующим колебательную динамику всей системы. Когда концентрация Ca_{ss} достигает некоторого критического значения, она усиливает процесс «вторичного» высвобождения Ca^{2+} посредством механизма КВВК. Это достаточно сильное высвобождение Ca^{2+} в свою очередь резко уменьшает уровень Ca_{jSR} , а высвобожденный Ca^{2+} поглощается сетью СР (Ca_{nSR}). Длительность задержки между высвобождениями определяется скоростью закачки Ca^{2+} из цитозоля в сеть СР, диффузии из сети СР в люмен, высвобождения из люмена в диадное пространство и диффузии из диадного пространства в цитозоль. В процессе заполнения люмена и достаточно медленного увеличения Ca_{jSR} происходит постепенное открытие RyR-каналов, затем имеет место следующее высвобождение и т.д.

Результаты численных экспериментов по исследованию самосогласованного поведения кальциевых и мембранных «часов», проведенных в рамках МЛ-модели для параметров, характерных для синоатриального узла сердца кролика (рис. 2), хорошо согласуются с экспериментальными данными [4, 5] по частоте осцилляций Ca^{2+} -«часов», форме и амплитуде ПД.

Динамика всех переменных МЛ-модели описывается детерминированными уравнениями, поэтому в рамках этой модели при постоянных параметрах может быть описана только регулярная аритмия типа синусовой тахикардии или синусовой брадикардии. Очевидно, что для описания эффектов нерегулярной аритмии требуется

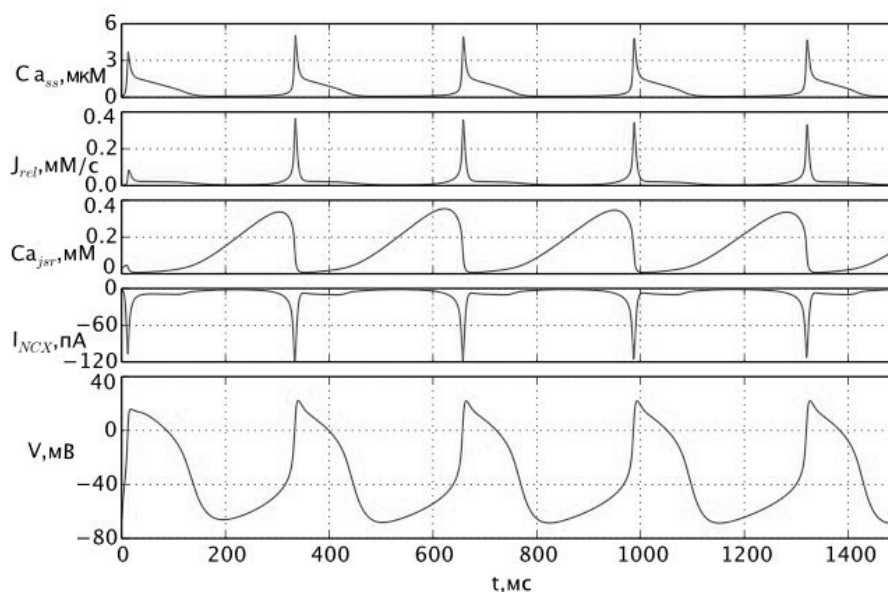


Рисунок 2. Графики временной зависимости основных электрических характеристик, полученные в ходе численного эксперимента на оригинальной модели Мальцева-Лакатты: Ca_{ss} – концентрация кальция в диадном пространстве, J_{rel} – ток высвобождения кальция из люмена СР, I_{NCX} – ток натрий-кальциевого обменника, V_M – мембранный потенциал

более реалистичное моделирование Ca^{2+} -осцилляторов в клетках САУ, которое должно включать в себя биофизически обоснованную стохастическую модель динамики изолированных RyR-каналов и соответствующих кластеров, определяющих стохастический характер локальных Ca^{2+} -высвобождений.

Электронно-конформационная модель динамики RyR-каналов.

Современные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что одной из основных причин возникновения хронических заболеваний сердца (аритмия, сердечная недостаточность и пр.) является нарушение внутриклеточной динамики ионов кальция [14]. По современным представлениям именно динамика ионов Ca^{2+} является центральным звеном электро-механического сопряжения в рабочих кардиомиоцитах и формирования сердечного ритма в клетках синоатриального узла (SANC).

Важнейшими элементами внутриклеточной регуляции динамики ионов кальция являются лиганд-активируемые рианодин-чувствительные рецепторы (каналы) RyR. Рецепторы сердечного типа (RyR2) являются общими основными каналами высвобождения Ca^{2+} в SANC и желудочковых миоцитах. Нарушения нормального функционирования RyR2 каналов является основной причиной многих сердечных патологий, таких как унаследованная аритмия, сердечная недостаточность и кардиомиопатия. RyR2 рассматривается как важнейший новый элемент медикаментозной терапии.

В работах [14-17] была предложена и развита электронно-конформационная (ЭК) модель одиночного RyR-канала и кластера RyR-каналов, способная описать важнейшие особенности поведения изолированных и взаимодействующих RyR-каналов как в рабочих кардиомиоцитах, так и в клетках водителя сердечного ритма.

Этот гигантский ($\sim 30 \times 30 \times 15$ нм) макромолекулярный белковый комплекс, содержащий 4 субъединицы 565 kDa каждый, имеет огромное число внутренних электронных и конформационных степеней свободы. В ЭК-модели огромное число степеней свободы RyR-канала сводится к двум – быстрой и медленной, условно названных соответственно электронной и конформационной. В простейшем варианте модели предполагается существование только двух электронных состояний канала: условно «закрытого» и «открытого», то есть неактивированного и активированного лигандом, соответственно, а единственная конформационная координата Q определяет «сечение» RyR-канала и считается классической переменной.

Принципиально новым элементом ЭК-модели является «энергетический» подход, то есть введение энергии как важнейшей характеристики состояния RyR-канала, меняющейся в процессе функционирования канала.

Состояния канала описываются двухъямным конформационным потенциалом (КП) (рис. 3), минимумы которого соответствуют открытому и закрытому состояниям RyR-канала:

$$E_{\pm}(Q) = \frac{K}{2}Q^2 - pQ \pm \frac{1}{2}\sqrt{(\Delta - aQ)^2 + h^2},$$

где Q – конформационная координата; K – коэффициент упругости канала ($\frac{K}{2}Q^2$ – «упругая» энергия RyR канала); p – параметр эффективного давления, a – константа электронно-конформационного взаимодействия; Δ , h – эффективные электронные параметры [12].

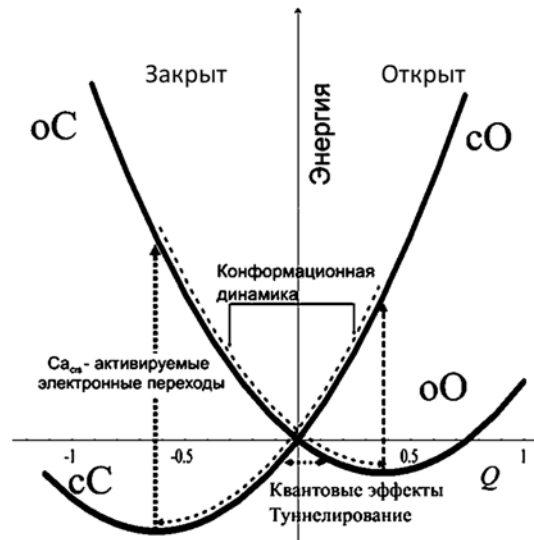


Рисунок 3. Схематическое изображение ветвей двухъямного конформационного потенциала электронно-конформационной модели

Динамика RyR-канала включает быстрые («франк-кондоновские») электронные переходы между ветвями (±) КП, классическую «ланжевенговскую» конформационную динамику, а также классические термоактивируемые и квантовые туннельные резонансные «не-франк-кондоновские» переходы. Вероятность электронной активации RyR-каналов P_{el} зависит в ЭК-модели от концентрации Ca^{2+} в диадном пространстве. В данной работе эта вероятность полагалась пороговой:

$$P_{el} = \lambda_{el}^{max} \frac{Ca_{SS}}{Ca_{SS} + Ca_{crit}}$$

при $Ca_{SS} > Ca_{SS}^{cr}$ и $P_{el}=0$ при $Ca_{SS} < Ca_{SS}^{cr}$, где $\lambda_{el}^{max} = 0,01$ (в безразмерных единицах) – амплитуда вероятности электронных переходов, $Ca_{crit} = 1.2$ мкМ, Ca_{SS}^{cr} – пороговое значение концентрации Ca_{SS} ионов Ca^{2+} в диадном пространстве, при котором начинается активация каналов.

Ранее было показано, что ЭК-модель способна описать следующие известные на сегодняшний день эффекты (см., например, статьи [14, 15]): стохастический характер динамики каналов при стационарных условиях, изменение вероятности процессов открытия закрытия каналов при различном уровне концентрации Ca^{2+} со стороны диадного пространства и со стороны люмена CP, процесс адаптации канала и др.

На основе ЭК-модели RyR-канала была разработана модель высвобождающей единицы сердечной клетки, включающей кластер структурно и функционально сопряженных RyR-каналов (от десятков до сотен каналов, образующих, как правило, фрагмент квадратной решетки), люмен CP и соответствующее диадное пространство, и включены в модель динамики кальция в сердечной клетке [18, 19].

В процессе проведения компьютерных экспериментов на базе ЭК-модели было показано, что изолированная от мембранных «часов» высвобождающая единица в клетке водителя сердечного ритма может вести себя как самоподдерживающийся осциллятор с различными значениями частоты и амплитуды концентрации Ca^{2+} во всех отделах высвобождающей единицы [17], даже в условиях стохастической динамики выделения кальция RyR каналами. Включение простой биофизически обоснованной ЭК-модели RyR-каналов в модель высвобождающей единицы позволяет объяснить формирование и свойства спонтанного колебательного режима как в клетке водителей сердечного ритма при нормальных физиологических условиях, так и в рабочем кардиомиоците при перегрузке люмена CP кальцием [22]. Перегрузка определяется соотношением $Ca_{jSR} > K_{Ca}$, где K_{Ca} – параметр ЕС-модели.

Нами был дан детальный анализ различных динамических режимов работы высвобождающей единицы при изменении скорости заполнения люмена и константы конформационного взаимодействия между соседними RyR-каналами, анализ влияния параметров системы на частоту и амплитуду осцилляций [17]. В целом ЭК-модель предлагает новый взгляд на основные механизмы, управляющие потоками внутриклеточного кальция, и может служить отправной точкой для дальнейших исследований физических принципов формирования регулярной динамики сердечных клеток и ее нарушений *in vitro* и *in vivo*.

Обобщенная ML+ЕС модель динамики ионов Ca^{2+} в клетке водителя сердечного ритма.

В работе [17] предложена обобщенная ML+ЕС модель клетки водителя сердечного ритма, объединяющая ML-модель электрической активности клеток с электронно-конформационной моделью Ca^{2+} - высвобождающей системы [6].

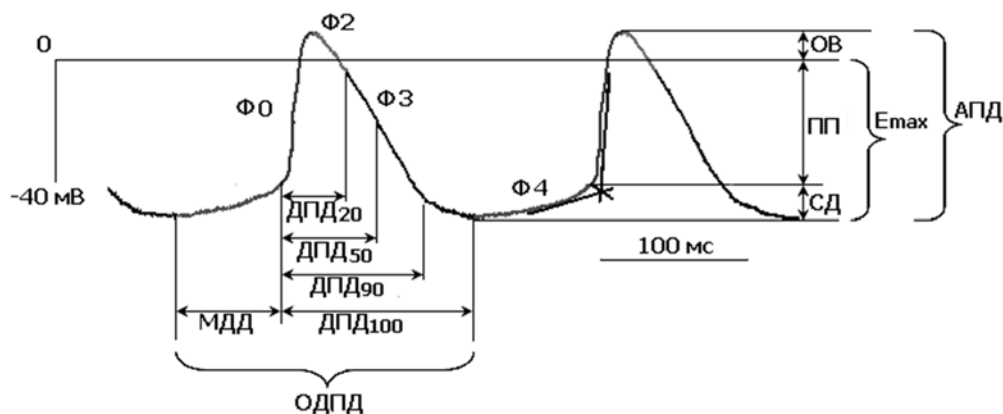


Рисунок 4. Основные амплитудные и временные параметры потенциала действия клеток водителя сердечного ритма: Φ_0 – фаза быстрой деполяризации; Φ_2 – фаза «плато»; Φ_3 – фаза реполяризации; Φ_4 – фаза медленной диастолической деполяризации; E_{\max} – максимальный диастолический потенциал; ПП – потенциал порога; СД – амплитуда спонтанной деполяризации; ОВ – овершут; АПД – амплитуда ПД; ДПД20, ДПД50, ДПД90, ДПД100 – длительность потенциала действия на уровне 20, 50, 90 и 100% реполяризации; МДД – длительность фазы медленной диастолической деполяризации; ОДПД – общая длительность ПД

Полная система кластеров RyR -каналов сердечной клетки сводилась к одному эффективному кластеру, моделируемому квадратной решеткой 10×10 каналов. Число открытых каналов в кластере $N_{\text{open}} \in [0, 100]$, связывалось с величиной параметра O модели Мальцева-Лакатты, характеризующего способность рианодинчувствительных каналов пропускать кальциевый ток. В обобщенной модели была предположена линейная связь:

$$O = k_{RyR} \cdot N_{\text{open}},$$

где коэффициент k_{RyR} принимался равным 10^{-7} , что обеспечивало средние значения величины O порядка 10^{-6} , типичные для модели Мальцева-Лакатты.

Для проведения компьютерного эксперимента был разработан программный комплекс, позволяющий моделировать динамику кальциевых потоков в клетке с учетом взаимодействия кальциевого и мембранного осцилляторов.

Таблица 1. Основные амплитудные и временные параметры потенциала действия, рассчитанные в ML-модели при различных значениях g_{Kr}

g_{Kr} , nS/pF	0.04	0.06	0.08	0.10	0.12
АПД, мВ	53.29	67.73	74.92	79.00	81.46
ДПД ₁₀₀ , мс	186.71	178.71	157.50	137.43	122.17
ДПД ₂₀ , мс	44.71	54.00	54.25	48.86	45.33
ДПД ₅₀ , мс	85.86	93.86	87.13	77.00	69.50
ДПД ₉₀ , мс	137.43	134.00	118.88	103.43	91.83
E_{\max} , мВ	45.85	55.66	62.13	65.91	68.53
СД, мВ	28.16	38.44	27.70	18.09	19.98
МДД, мс	127.57	136.43	112.25	101.00	108.33
ОВ, мВ	7.44	12.08	12.79	13.09	12.93
ПП, мВ	17.69	17.21	34.44	47.82	48.54
ОДПД, мс	330.52	327.00	315.25	361.29	373.17

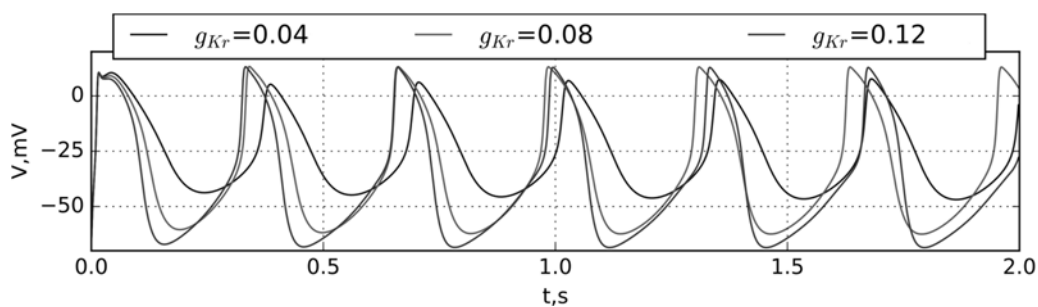


Рисунок 5. Графики временной зависимости мембранного потенциала в оригинальной ML-модели при различных значениях амплитуды быстрого калиевого тока g_{Kr}

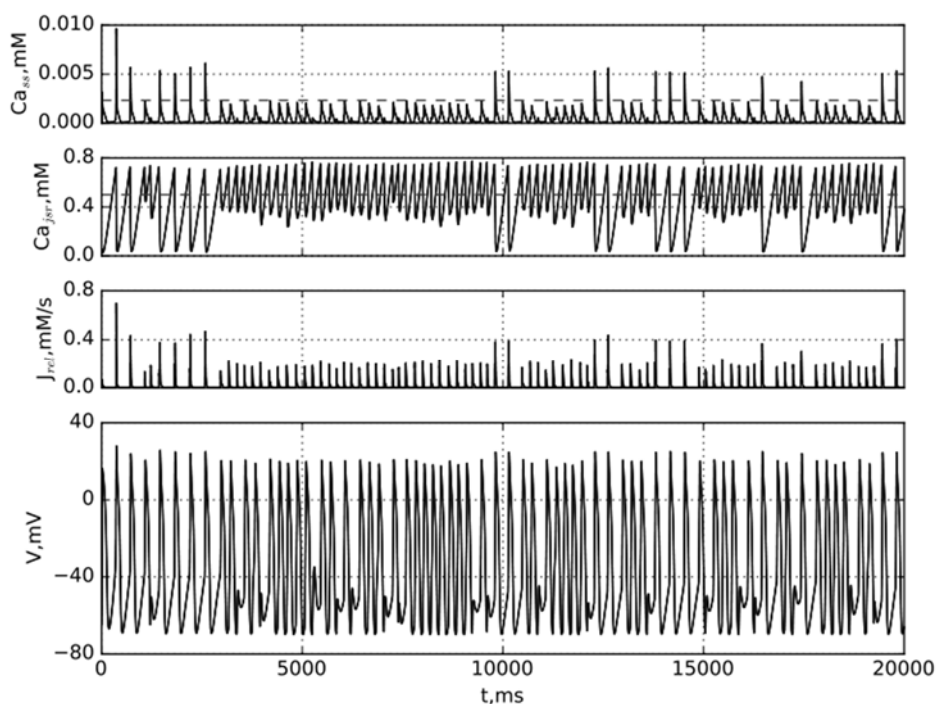


Рисунок 6. Графики временной зависимости основных электрических характеристик, полученные в ходе численного эксперимента на обобщенной ML+EC модели: Ca_{SR} – концентрация ионов Ca^{2+} в диадном пространстве, Ca_{SR} – в люмене CP, J_{rel} – ток высвобождения из люмена CP в диадное пространство, V – мембранный потенциал

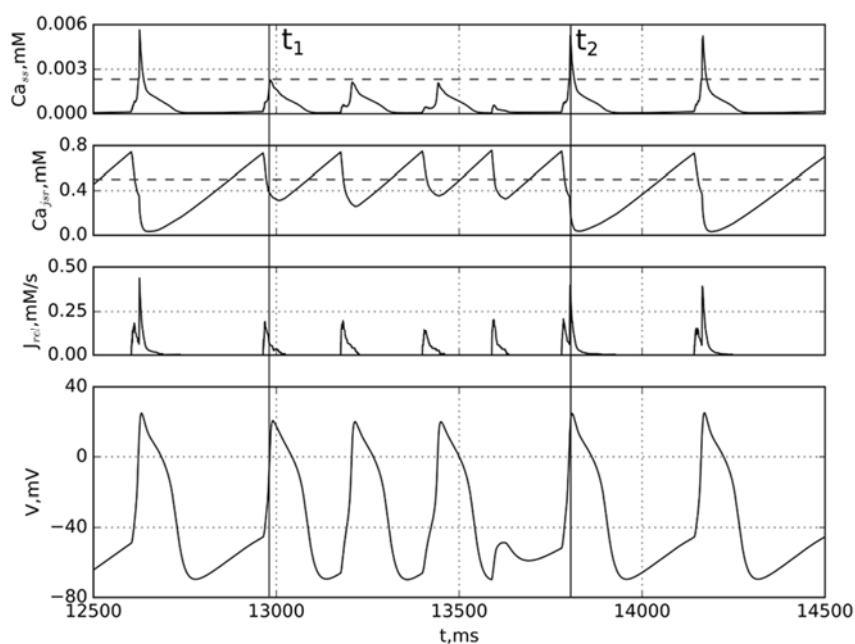


Рисунок 7. Фрагмент данных с рисунка 6 в интервале от 12500 до 14500 мс

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе настоящей работы была проведена серия численных экспериментов как на оригинальной ML-модели, так и на объединённой ML+ЕС модели с целью выяснения роли величины быстрого калиевого тока, прямо пропорциональной параметру модели g_{Kr} , а также стохастической динамики RyR каналов. Параметры ЕС-модели выбирались в соответствии с данными работы [22].

Прежде всего, в рамках ML-модели были рассчитаны основные временные и амплитудные параметры ПД, представленные на рисунке 4, при различных значениях g_{Kr} (табл. 1). Графики временной зависимости мембранного потенциала при различных значениях g_{Kr} представлены на рисунке 5 [18]. Как видно из графиков и таблицы, с ростом g_{Kr} повышается амплитуда колебаний $V(t)$, снижается длительность потенциала действия (ДПД), но ОДПД минимально при значении g_{Kr} , близком к 0,08 nS/pF, что соответствует значению этого параметра, принятому по умолчанию в работе [6].

В работе [17] было показано, что варьирование параметров обобщённой модели позволяет переключать ведущую роль с внешнего мембранного осциллятора на внутренний («Ca²⁺-часы») и наоборот. Прежде всего, это касается величины критической концентрации кальция в диадном пространстве, варьируя Ca_{SS}^{cr} можно качественно изменить форму временной зависимости мембранного потенциала и сделать внутренний кальциевый осциллятор ведущим или напротив, ведомым. Наряду с достаточно широкой областью параметров ML+ЕС модели, обеспечивающих конструктивное взаимодействие осцилляторов и устойчивый режим колебаний, существует «паразитная» область параметров, приводящих к деструктивному взаимодействию осцилляторов с нестабильным поведением объединённого осциллятора, то есть к аритмии. Временная зависимость основных электрических характеристик в условиях такой аритмии представлена рисунке 6 при $g_{Kr} = 0,08$ nS/pF, $K_{Ca} = 0,5$ mM и $Ca_{SS}^{cr} = 0,0023$. Фрагмент этой зависимости в большем масштабе изображён на рисунке 7. В момент времени t_1 из люмена CP высвобождается количество ионов кальция, не достаточное для вторичного высвобождения, малое количество открытых каналов закрывается быстрее, чем в случае с вторичным высвобождением и таким образом уменьшается продолжительность высвобождения. В связи с этим сети и люмену CP требуется меньшее время для заполнения, и частота высвобождений повышается, повышение концентрации ионов кальция в диадном пространстве вызывает быструю деполяризацию мембраны и так частота колебаний мембранного потенциала повышается до частоты внутреннего кальциевого осциллятора. Затем в момент времени t_2 из люмена CP высвобождается количество ионов, достаточное для вторичного высвобождения. Это увеличивает продолжительность высвобождения, а также время заполнения CP, что приводит к снижению частоты колебаний внутреннего осциллятора и к нормализации временной зависимости мембранного потенциала.

Затем аналогичный численный эксперимент был проведен при $g_{Kr} = 0,045$ nS/pF, результат этого численного эксперимента представлен на рисунке 8. Как видно из этого рисунка, при понижении снижается вероятность перехода системы в режим быстрых колебаний внутреннего осциллятора.

Как видно из рисунка 5 и таблицы 1, изменения g_{Kr} в широком диапазоне не оказывают существенного влияния на качественный вид временной зависимости мембранного потенциала клетки в ML-модели. В

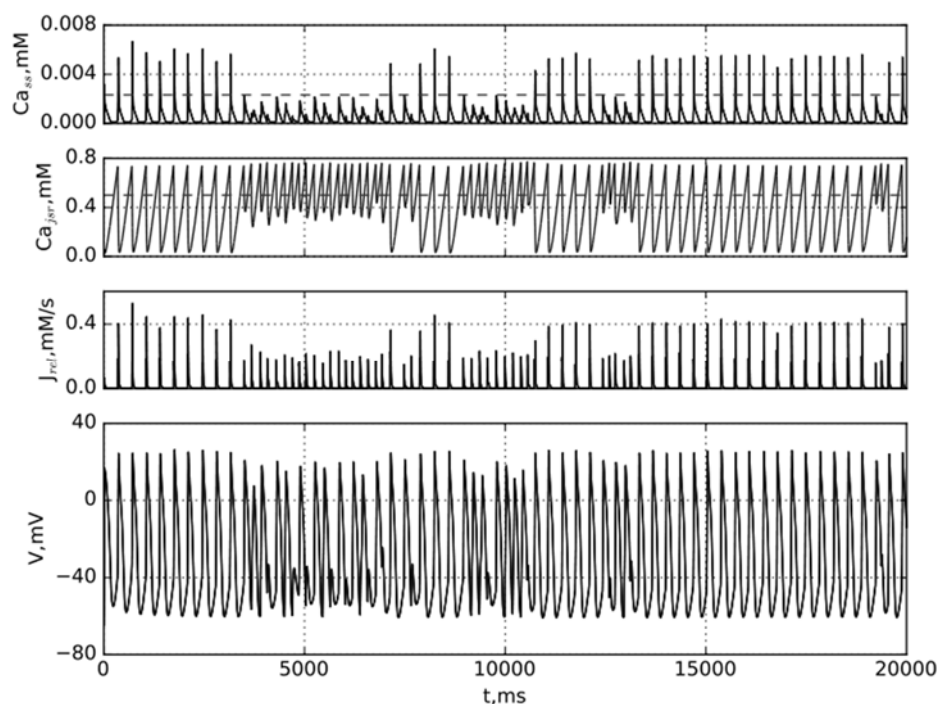


Рисунок 8. Графики временной зависимости основных электрических характеристик, полученные в ходе численного эксперимента на обобщенной ML+ЕС-модели при $g_{Kr} = 0,045$ nS/pF

объединенной ML+EC-модели спонтанный переход в аномально быстрый колебательный режим обусловлен параметрами одиночного RyR-канала и влияние на частоту колебаний $V(t)$ происходит именно за счёт подавления этого случайно возникающего режима, который не мог быть описан в рамках оригинальной МЛ модели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе представлены результаты анализа стохастической модели ионной динамики сердечной клетки водителя ритма в рамках обобщения известной модели Мальцева-Лакатты, включающего электронно-конформационную модель рианодиновых рецепторов, являющихся основными молекулярными детерминантами Ca^{2+} гомеостаза. На оригинальной ML-модели рассмотрены основные амплитудные и временные характеристики потенциала действия при различных значениях параметра g_{Kr} , определяющего амплитуду быстрого калиевого тока в сердечной клетке. Показано, что при снижении g_{Kr} эти характеристики ведут себя так же, как и при блокировании калиевых каналов блокатором E-4031 [18]. В рамках объединённой ML+EC-модели был смоделирован случайный переход сердечной клетки водителя ритма из нормального режима работы в аномально быстрый, что соответствует тахикардии. Аналогичный переход не мог быть описан большинством существовавших ранее моделей, в которых не учитывается стохастический характер кальциевой динамики. Компьютерное моделирование показало, что снижение амплитуды быстрого калиевого тока под действием антиаритмических препаратов III класса приводит к снижению вероятности перехода системы в аномально быстрый автоколебательный режим.

Таким образом, в рамках объединённой ML+EC-модели была смоделирована спонтанно возникающая тахикардия и частичное её излечение антиаритмическими препаратами III класса.

Работа выполнена при поддержке Программы 211 Правительства Российской Федерации, соглашение № 02.A03.21.0006, и проекта №5719 Министерства Образования и Науки Российской Федерации.

Список литературы / References:

1. Мандела В.Дж. *Аритмии сердца. Механизмы. Диагностика. Лечение.* Медицина, М., 1996. [Heart arrhythmias. Translated from English under the editorship of V.J. Mandela. M.: Medicine, 1996 (In Russ.)]
2. The Cardiac Arrhythmias Suppression Trial Investigators (CAST). *N. Engl. J. Med.*, vol. 321, 406 (1989).
3. The Cardiac Arrhythmias Suppression Trial Investigators (CAST). *N. Engl. J. Med.* vol. 327, 233 (1992).
4. Vinogradova T.M., Zhou Y.Y., Maltsev V.A. et al. Rhythmic Ryanodine Receptor Ca^{2+} Releases During Diastolic Depolarization of Sinoatrial Pacemaker Cells Do Not Require Membrane Depolarization. *Circ. Res.*, 2004, vol. 94, no. 6, p. 802.
5. Bogdanov K.Y., Maltsev V.A., Vinogradova T.M. et al. Membrane potential fluctuations resulting from submembrane Ca^{2+} releases in rabbit sinoatrial nodal cells impart an exponential phase to the late diastolic depolarization that controls their chronotropic state. *Res.*, 2006, vol. 99, p. 979.
6. Maltsev V.A., Lakatta E.G. Synergism of coupled subsarcolemmal Ca^{2+} clocks and sarcolemmal voltage clocks confers robust and flexible pacemaker function in a novel pacemaker cell model. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2009, vol. 296, p. 594.
7. Bozler E. The Initiation of Impulses in Cardiac Muscle. *Amer. J. Physiol.*, 1943, vol. 138, p. 273.
8. Sobie E.A., Dilly K.W., Jafri M.S. Termination of cardiac of Ca^{2+} sparks: an investigative mathematical model of calcium-induced calcium release. *Biophys. J.*, 2002, vol. 83, p. 59.
9. Gyorke I., Gyorke S. Regulation of the cardiac ryanodine receptor channel by luminal Ca^{2+} involves luminal Ca^{2+} sensing sites. *Biophys. J.*, 1998, vol. 75, no. 6, p. 2801.
10. Wilders R., Jongsma H.J., van Ginneken A.C.G. Pacemaker activity of the rabbit sinoatrial node: a comparison of mathematical models. *Biophys. J.*, 1991, vol. 60, no. 5, p. 1202.
11. Shannon T.R., Pogwizd S.M., Bers D.M. Elevated sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} leak in intact ventricular myocytes from rabbits in heart failure. *Circ. Res.*, 2003, vol. 93, no. 7, p. 592.
12. Shannon T.R., Wang F., Puglisi J. A Mathematical Treatment of Integrated Ca Dynamics within the Ventricular Myocyte. *Biophys. J.*, vol. 87, no. 5, p. 3351.
13. Kurata Y., Hisatome I., Imanishi S., Shibamoto T. Dynamical description of sinoatrial node pacemaking: improved mathematical model for primary pacemaker cell. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2002, vol. 283, no. 5, p. H2074.
14. Bers D. Excitation-Contraction Coupling and Cardiac Contractile Force. *Springer*, New York, 2001.
15. Kurata Y., Hisatome I., Imanishi S., Shibamoto T. Roles of L-type Ca^{2+} and delayed-rectifier K^{+} currents in sinoatrial node pacemaking: insights from stability and bifurcation analyses of a mathematical model. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2003, vol. 285, no. 6, p. H2804.
16. Baruscotti M., Bucchi A., Difrancesco D. Physiology and pharmacology of the cardiac pacemaker ("funny") current. *Pharmacol. Ther.*, 2005, vol. 107, p. 59.
17. Moskvina A.S., Philipiev M.P., Solovyova O.E., Markhasin V.S. Electron-conformational model of nonlinear dynamics of the ryanodine channel lattice in cardiomyocytes. *Dokl. Biochem. Biophys.*, 2005, vol. 400, p. 32.

18. Moskvin A.S., Philipiev M.P., Solovyova O.E., Markhasin V.S. Electron-conformational model of ryanodine receptor lattice dynamics. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 2006, vol. 90, p. 88.
19. Moskvin A.S., Iaparov B.I., Ryvkin A.M., Solovyova O.E., Markhasin V.S. Electron-conformational transformations govern the temperature dependence of the cardiac ryanodine receptor gating. *JETP Letters*, 2015, vol. 102, no. 1, p. 67.
20. Рывкин А.М., Москвин А.С., Соловьева О.Э., Мархасин В.С. Моделирование автоволновой кальциевой динамики в кардиомиоцитах в рамках электронно-конформационной теории. *Докл. РАН*, 2012, т. 444, № 5, с. 572. [Ryvkin A.M., Moskvin A.S., Solovyova O.E., Markhasin V.S. Simulation of autowave calcium dynamics in cardiomyocytes in the framework of electron-conformational theory. *Proceedings of the Academy of Sciences*, 2012, vol. 444, no. 5, p. 572. (In Russ.)]
21. Moskvin A.S., Ryvkin A.M., Solovyova O.E., Markhasin V.S. Electron-conformational transformations in nanoscopic RyR channels govern both the heart's contraction and beating. *JETP Letters*, 2011, vol. 93, no. 7, pp. 403-408.
22. Ryvkin A.M., Zorin N.M., Moskvin A.S., Solovyova O.E., Markhasin V.S. The Interaction Of The Membrane And Calcium Oscillators In Cardiac Pacemaker Cells: Mathematical Modeling. *Biofizika*, 2015, vol. 60, no. 6, p. 946.
23. Гонотков М.А. Дис. ... канд. биол. наук (Ин-т физиологии Коми науч. центра УрО РАН, Сыктывкар, 2015. [Gonotkov M.A. Diss. ... Cand. Biol. Sciences (Institute of physiology of Komi). center Uro RAS, Syktyvkar, 2015. (In Russ.)]
24. Malev V.V., Kaulin Y.A., Bezrukov S.M., Gurnev P.A., Takemoto J.Y., Shchagina L.V. Kinetics of opening and closure of syringomycin E channels formed in lipid bilayers. *Membr. Cell Biol.*, 2001, vol. 14, pp. 813-829.

COMPUTER SIMULATION OF THE INTRACELLULAR MECHANISM OF THE CARDIAC ARRHYTHMIA CREATION AND SUPPRESSION

Zorin N.M., Shevchenko M.I., Moskvin A.S.

Ural Federal University, Institute of Natural Sciences and Mathematics
620002, 19 Mira Str., Ekaterinburg, Russia, e-mail: maria.shevchenko@urfu.ru

Abstract. We consider a stochastic model of the ion dynamics of the pacemaker's heart cell based in the generalized Maltsev-Lakatta model of two oscillators including the electron-conformational model of ryanodine receptors. It is shown that the formation of the action potential significantly depends on the nature of interactions between the external membrane and intracellular ("Ca²⁺ clock") oscillators. The constructive interaction between oscillators leads to the formation of a stable action potential, while a destructive interaction leads to parasitic effects, in particular, arrhythmias. We examined the influence of the model parameters characteristic of the rabbit sinoatrial heart node on the qualitative aspect of the time dependence of the cell membrane potential. The conditions under which spontaneous transition of oscillations to the abnormally fast mode occurs have been found and this mechanism has been described, thereby the behavior of the pacemaker cell during tachycardia has actually been modeled. Computer simulation shows that the suppression of fast potassium current normalizes the oscillatory mode of the ion dynamics of the pacemaker cell, that corresponds to the action of class III antiarrhythmic drugs.

Key words: pacemaker cell, arrhythmia, Maltsev-Lakatta model, electron-conformational model, computer simulation.