

# Сравнение процессов деполяризации и реполяризации в компьютерных моделях левого желудочка и миокардиального среза

А.Е. Бажутина  
УрФУ (Екатеринбург)  
bazhutina.anastasia@urfu.ru

К.С. Ушенин  
УрФУ (Екатеринбург)  
Институт иммунологии и  
физиологии УрО РАН  
(Екатеринбург)  
konstantin.ushenin@urfu.ru

А.А. Головин  
УрФУ (Екатеринбург)  
rick.alex@yandex.ru

А.Д. Хохлова  
УрФУ (Екатеринбург)  
Институт иммунологии и  
физиологии УрО РАН  
(Екатеринбург)  
a.d.khokhlova@urfu.ru

## Аннотация

В данном исследовании при помощи численных экспериментов мы сравниваем процессы активации, деполяризации и реполяризации, происходящие в левом желудочке (ЛЖ) сердца и в тонком срезе ЛЖ. В компьютерных моделях геометрия ЛЖ и направление волокон являются реалистичными, персонифицированными по данным диффузионно-тензорной магнито-резонансной томографии. Было показано общее сходство электрофизиологических процессов в тонком срезе и в трехмерном теле. Наблюдаемые различия во времени активации было более явным, чем во времени реполяризации, причем данные различия были наиболее выражены в отдельных регионах. Значительное расхождение было получено в значениях потенциалов внеклеточного домена во время распространения волны возбуждения. Основываясь на полученных результатах, мы можем предположить, что различия в геометрии и ходе волокон влияют на процессы деполяризации и реполяризации в миокарде.

---

*Copyright © by the paper's authors. Copying permitted for private and academic purposes.*

In: A.A. Makhnev, S.F. Pravdin (eds.): Proceedings of the International Youth School-conference «SoProMat-2017», Yekaterinburg, Russia, 06-Feb-2017, published at <http://ceur-ws.org>

## 1 Введение

Тонкие срезы миокардиальной ткани (100-200 мкм) в экспериментальных исследованиях электрофизиологических свойств сердца начали использовать в конце 20 века. Так, Бурнашевым и соавт. был применен метод локальной фиксации потенциала (patch-clamp) для записи ионных токов на одиночных калиевых каналах на тонком срезе сердца новорожденных крыс без ферментативной обработки миокарда [2].

Позднее было показано, что тонкие срезы сердечной ткани у новорожденных крыс обладают более репрезентативными электрофизиологическими характеристиками, чем монослойные культуры [3]. В настоящее время тонкие срезы применяют для исследования вклада различных типов клеток в функцию сердечной ткани, а также для разработки биологических кардиостимуляторов и методов регенерации сердечной ткани с использованием стволовых клеток [4, 5, 6, 11]. Было показано, что такие срезы могут являться адекватной экспериментальной моделью для изучения сложных процессов, происходящих в миокарде, представляя собой компромисс между моделью изолированных клеток и исследованием сердца *in vivo* [13, 14, 24, 25, 27, 28].

Тем не менее, при исследовании на тонких срезах возникает ряд новых эффектов. Потенциал покоя клеток в тонком срезе выше, чем в других препаратах [2]. Также для анализа процессов имеет значение толщина среза [1]. У исследователей часто возникает вопрос, насколько записи на тонком, практически плоском срезе соответствуют процессам, протекающим в трехмерном сердце.

При помощи математических моделей сердца, построенных на основании экспериментальных данных, поведение сердца можно проанализировать на различных уровнях организации – от клеточного до органного. При этом, в экспериментах *in silico* появляется возможность контролировать все внешние условия и регистрировать все интересующие исследователя параметры, что невозможно в исследованиях *ex vivo* и *in vivo*. Таким образом, математическое моделирование выступает в роли метода для оценки отличий электрофизиологических характеристик в тонком срезе и в интактном органе. Также при помощи математических моделей можно построить новые протоколы физиологических экспериментов для коррекции внешних условий (температуры, частоты стимулирующего тока, концентрации ионов в растворе в перфузируемой ванне и др.) таким образом, чтобы поведение среза можно было интерпретировать на уровне целого органа с меньшей ошибкой.

Современные компьютерные трехмерные (3D) модели электрической функции левого желудочка (ЛЖ) сердца могут учитывать такие анатомические и физиологические особенности, как реалистичную геометрию, направление волокон, пространственную неоднородность свойств клеток, а также включать свойства среды, в которой находится орган. Дальнейшее развитие таких 3D моделей выявило недостатки существующих численных методов для решения дифференциальных уравнений, на основании этих исследований были выработаны тестовые примеры для верификации таких моделей [17]. Большинство исследований, проведенных на двумерных (2D) моделях, выполнены в методологии редуционизма и не учитывают реалистичную геометрию, направление волокон и т.д. Такие 2D модели, учитывающие неоднородность электрофизиологических свойств клеток, могут найти применение при разработке новых численных методов.

В настоящей статье мы предлагаем компьютерную модель 2D миокардиального среза ЛЖ для сравнения процессов деполяризации и реполяризации, происходящих в таком срезе и трехмерном ЛЖ. Наша модель включает анизотропию среды, соответствующую реалистичному ходу волокон в миокарде, полученному на основании данных диффузионно-тензорной магнито-резонансной томографии (ДТ МРТ).

## 2 Методы

### 2.1 Расчетная сетка

Мы воспользовались данными ДТ МРТ сердца собаки, полученными *ex vivo* и предоставленными в открытый доступ университетом Джонса Хопкинса (Johns Hopkins University) [26].

Данные ДТ МРТ представляют собой дискретное трехмерное тензорное поле, полученное на основе измерения величины и направления диффузии молекул воды в миокарде. Каждый тензор является симметричным диадическим тензором диффузии, описывающим диффузию молекул воды в точке измерения. Расстояние между точками измерения по осям  $X$  и  $Y$  составляет 0.3 мм. Расстояние между точками измерения по оси  $Z$  составляет 0.8 мм. Общий размер трехмерного массива в элементах составляет  $256 \times 256 \times 130$ .

Направление оси сердца в данных приблизительно совпадает с осью  $Z$ . Предполагается, что преимущественный ход волокон в миокарде в точке совпадает с направлением главной компоненты тензора диффузии в ней.

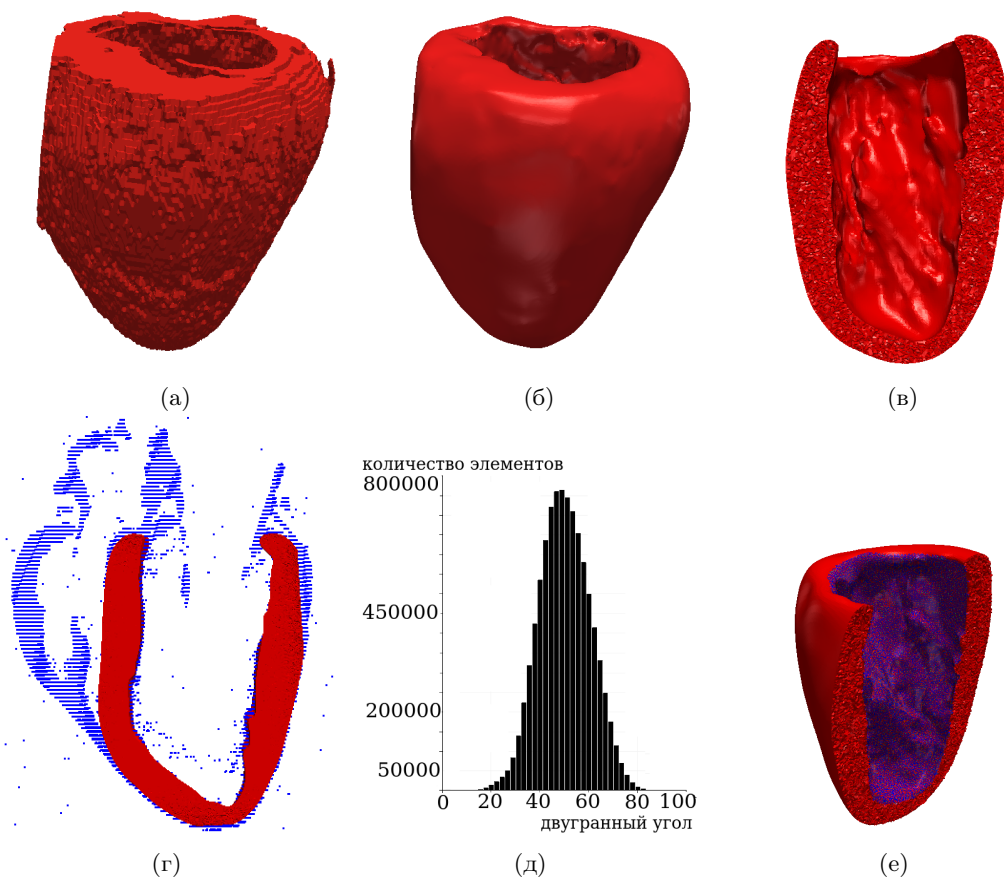


Рис. 1: (а) Поверхностная сетка, полученная применением алгоритма шагающих кубов, (б) поверхностная сетка, сглаженная с помощью пакета Blender, (в) часть тетраэдральной сетки, построенной в пакете GMSH, (г) совмещение исходных данных с построенной конечноэлементной сеткой, (д) распределение значений двугранных углов в градусах в трехмерной сетке, (е) разметка субэндокарда для дальнейшей активации током стимуляции в 3D модели (выделена фиолетовым цветом).

Для построения 3D расчетной сетки было сделано следующее. Была проведена очистка данных ДТ МРТ от шумов, из данных были удалены предсердия и правый желудочек, затем была получена воксельная геометрия ЛЖ сердца. У каждого тензора диффузии в точках, оставшихся после очистки от шумов, была взята длина главной компоненты, которая позволяет судить о принадлежности точки миокарду или окружающему пространству. Таким образом, 3D тензорное поле было преобразовано в 3D скалярное поле с сохранением местоположения точек измерения. Предсердия и правый желудочек были удалены из данных отсечением по плоскостям. Получившийся трехмерный массив обрабатывался по срезам вдоль оси  $Z$ . Таким образом, 3D воксельное изображение представлялось как серия 2D изображений, к которым можно применять классические методы обработки изображений без их модификации.

Значения тех пикселей, которые на изображении соответствовали сердечной ткани, отделялись от пикселей, соответствующих внешней среде, с помощью порогового метода Отсу [10]. Значение порога составило  $3.737e-06$ . К получившемуся бинарному изображению были применены последовательно методы математической морфологии: удаление связанных областей с площадью менее 300 пикселей, заливка замкнутых областей с площадью менее 6 пикселей, эрозия с квадратным окном  $9 \times 9$ , заливка замкнутых областей с площадью менее 500 пикселей, эрозия с квадратным окном  $5 \times 5$ , дилатация с квадратным окном  $5 \times 5$  пикселей.

Первая поверхностная сетка строилась алгоритмом шагающих кубов (marching cube), рис. 1а. Затем поверхностная сетка, полученная на предыдущем этапе и отвечающая за геометрию ЛЖ, была улучшена применением фильтров Blender, рис. 1б. Конечноэлементная тетраэдральная сетка была построена в программе GMSH [8], рис. 1в. В полученной таким образом тетраэдральной сетке якобианы всех элементов положительны, двугранные углы тетраэдров лежат в диапазоне  $17^\circ - 82^\circ$ . Максимальная длина ребра –

0.07 см, количество тетраэдров в сетке – 9 630 862.

Для построения 2D расчетной сетки в качестве тонкого среза миокарда был взят продольный срез ЛЖ. Для этого поверхностная сетка ЛЖ была рассечена плоскостью, проходящей через верхушку ЛЖ и параллельной плоскости  $OYZ$ . На полученном 2D срезе была построена треугольная конечноэлементная сетка в программе GMSH. В полученной таким образом 2D модели тонкого среза максимальная длина ребра составила – 0.07 см, а количество треугольников – 22406. Геометрическое соответствие исходных данных и построенных сеток представлено на рис. 1г.

Для каждого элемента тетраэдральной и треугольной конечноэлементной сетки было задано направление волокна в нем путем покомпонентной интерполяции главных компонент ближайших тензоров диффузии на середину элемента. Для плоской треугольной сетки векторы, задающие направления волокон, были спроецированы на плоскость.

## 2.2 Протокол численных экспериментов

В качестве электрофизиологической модели кардиомиоцита использовалась модель генерации потенциала действия (ПД) клетками ЛЖ собаки Luo-Rudy I [15], описывающая 6 трансмембранных токов:  $I_{Na}$  – быстрый натриевый ток,  $I_{si}$  – медленный входящий кальциевый ток,  $I_K$  – исходящий калиевый ток,  $I_{K1}$  – ток аномального выпрямления,  $I_{Kp}$  – исходящий калиевый ток во время фазы плато,  $I_b$  – ток утечки. Вместе со стимулирующим током  $I_{stim}$  эти токи составляют общий ток  $I_{ion} = I_{Na} + I_{si} + I_K + I_{K1} + I_{Kp} + I_b + I_{stim}$ .

Миокардиальная ткань представлена как непрерывная среда, описываемая уравнениями бидоменной модели без бассейна [21]:

$$\nabla \cdot D_i(\nabla V + \nabla \phi) = \beta_m(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion}(V, w)), \quad (1)$$

$$\nabla \cdot ((D_i + D_e)\nabla \phi) = -\nabla \cdot (D_i \nabla V), \quad (2)$$

где емкость мембраны  $C_m = 0.7 \frac{\text{мкФ}}{\text{см}^2}$  [23];  $V$  – трансмембранный потенциал;  $w$  – вектор фазовых переменных;  $\phi$  – внеклеточный потенциал; отношение площади поверхности мембраны к объему  $\beta_m = 700 \frac{1}{\text{см}}$ ;  $D_e$  – тензор проводимости во внеклеточной среде; внеклеточная проводимость вдоль волокна  $D_e^{11} = 3.4 \frac{\text{мСм}}{\text{см}}$ ; поперек волокна  $D_e^{22} = 0.6 \frac{\text{мСм}}{\text{см}}$ ;  $D_i$  – тензор проводимости во внутриклеточной среде; внутриклеточная проводимость вдоль волокна  $D_i^{11} = 1.2 \frac{\text{мСм}}{\text{см}}$ ; поперек волокна  $D_i^{22} = 0.8 \frac{\text{мСм}}{\text{см}}$  [22, 20]. При данных параметрах скорость проведения вдоль волокна  $0.76 \frac{\text{м}}{\text{с}}$  и поперек волокна  $0.44 \frac{\text{м}}{\text{с}}$ , что соответствует экспериментальным данным по здоровому миокарду [7]. На границе  $\partial\Omega$  расчетной области  $\Omega$  устанавливали граничные условия Неймана с нулевым потоком через границу  $\frac{\partial V}{\partial n} = 0$ ,  $\frac{\partial \phi}{\partial n} = 0$ .

Активация длительностью 2 мс проводилась в начальный момент времени. В физиологических экспериментах и при помощи математического моделирования было показано, что при активации возбудимых тканей, если деполярирующий потенциал больше порогового значения, развивается ПД, амплитуда и длительность которого не зависит от амплитуды стимулирующего тока [12]. Поэтому в нашей работе плотность стимулирующего тока была подобрана таким образом, чтобы довести деполярирующий потенциал до порогового значения, и составила  $-13.5 \frac{\text{мА}}{\text{см}^2}$  для каждого узла, попадающего в область стимуляции, в 2D и 3D моделях. Процедура подбора выполнялась вручную отдельно на 2D и 3D моделях с использованием метода деления пополам на отрезке от  $-70 \frac{\text{мА}}{\text{см}^2}$  до  $-3 \frac{\text{мА}}{\text{см}^2}$ . В качестве зоны активации для 3D модели ЛЖ и 2D модели тонкого среза были взяты точки, лежащие на глубине  $R = 0.1$  см от размеченной ранее поверхности эндокарда (рис. 1е).

Для проведения вычислительных экспериментов был использован пакет Chaste [16]. Метод дискретизации уравнения и техническая реализация, используемые в этом пакете, подробно описаны в статье [18].

Для сравнения результатов моделирования в 2D и 3D моделях ЛЖ значения трансмембранного потенциала с тетраэдральной сетки ЛЖ были интерполированы на треугольную сетку среза ЛЖ методом линейной интерполяции. Таким образом, мы сравнивали два скалярных поля  $V_{t,i}^{2D}$  и  $V_{t,i}^{3D}$ , где  $t$  – момент времени, а  $i$  – номер узла,  $V_{t,i}^{2D}$  – значение трансмембранного потенциала в  $i$ -м узле в момент времени  $t$  в 2D модели,  $V_{t,i}^{3D}$  – интерполированное значение трансмембранного потенциала в  $i$ -м узле в момент времени  $t$  в срезе 3D модели ЛЖ.

Для оценки различий в значениях трансмембранных потенциалов  $\Delta V_t$  и потенциалов во внеклеточной среде  $\Delta \phi_t$  в 3D и 2D моделях в момент времени  $t$ , мы сравнивали значения потенциалов в узлах конечно-

элементной сетки, используя нормированное на максимум Евклидово расстояние:

$$\Delta V_t = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (V_{t,i}^{3D} - V_{t,i}^{2D})^2}{\max_t \sum_{i=1}^N (V_{t,i}^{3D} - V_{t,i}^{2D})^2}},$$

$$\Delta \phi_t = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (\phi_{t,i}^{3D} - \phi_{t,i}^{2D})^2}{\max_t \sum_{i=1}^N (\phi_{t,i}^{3D} - \phi_{t,i}^{2D})^2}},$$

где  $N$  – количество узлов в двумерной модели,  $t$  – момент времени.

### 3 Результаты

Различие в значениях трансмембранного потенциала  $\Delta V_t$  и потенциала во внеклеточном домене  $\Delta \phi_t$  между 2D и 3D моделями в каждый момент времени представлено на рис. 2. Максимальная разница наблюдалась в момент времени 13 мс, а минимальная – в момент времени 50 мс. Помимо этого, наблюдалось значительное возрастание ошибки на промежутке от 300 до 345 мс. Карты различий в значениях трансмембранных потенциалов в отдельные моменты времени (где они наиболее значительны) представлены на рис. 3.

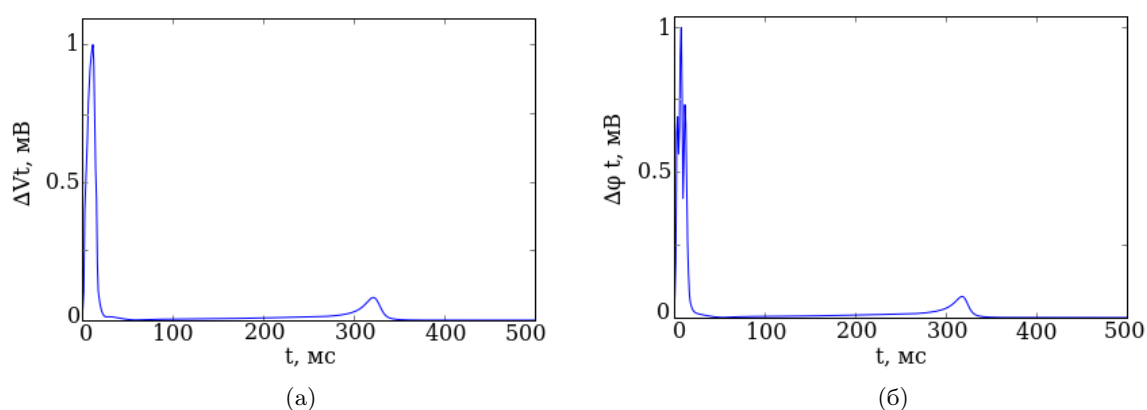


Рис. 2: (а) Различие трансмембранных потенциалов в плоском срезе 3D модели и 2D модели в момент времени  $t$  ( $\Delta V_t$ ), (б) различие в потенциалах во внеклеточном домене ( $\Delta \phi_t$ ).

Общие различия времени активации и реполяризации в 2D модели, 3D модели, срезе, полученном интерполяцией значений с трехмерного тела на двумерное, представлены в таблице. Карты активации, длительности потенциала действия на 90 % реполяризации (ДПД<sub>90</sub>) и карты реполяризации в каждой точке (узле сетки) для 2D модели и двумерного среза 3D модели показаны на рис. 4. Максимальная и минимальная разница во времени активации между моделями составляет  $-9 \dots 5$  мс, реполяризации  $-9 \dots 3$  мс, а длительности ПД  $-3 \dots 3$  мс.

Таблица. Электрофизиологические характеристики, полученные в двумерной (2D), трехмерной (3D) модели и на двумерном срезе трехмерной модели интерполяцией значений из трехмерной модели на плоский срез (3D→2D).

Характеристика	2D	3D	3D→2D
Время полной активации (мс)	17	19	18
Время полной реполяризации (мс)	331	333	332
Дисперсия реполяризации (мс)	13	16	14
Дисперсия ДПД <sub>90</sub> (мс)	6	8	5

Отдельного внимания заслуживает карта потенциалов во внеклеточном домене, представленная на рис. 5. Максимальное различие между моделями составило 57 мВ в момент времени  $t = 6$  мс.

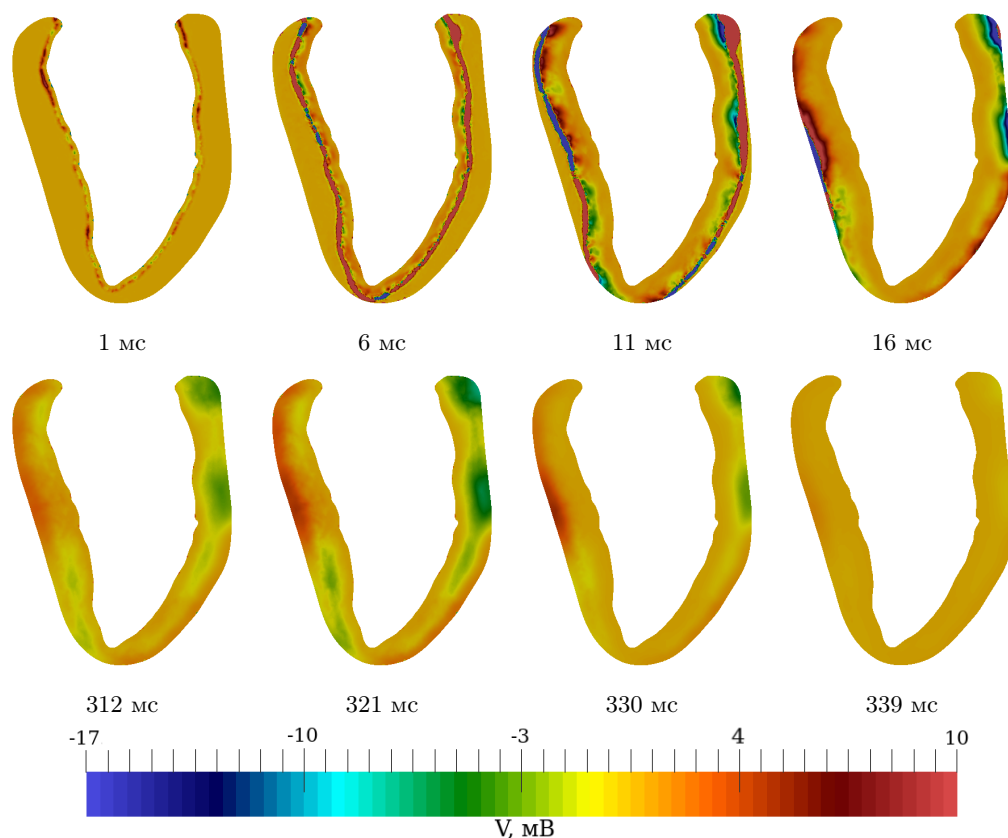


Рис. 3: Разница значений трансмембранного потенциала ( $V$ ) в плоском срезе 3D и 2D модели в разные моменты времени. Показаны в те моменты времени, когда эта разница была наиболее значительна.

#### 4 Обсуждение

В данной работе мы сравнили электрофизиологические характеристики компьютерных моделей ЛЖ и тонкого среза ЛЖ, основанных на данных ДТ МРТ *ex vivo*. Были построены карты трансмембранного потенциала, потенциала во внеклеточном домене, карты активации, длительности ПД и карты реполяризации, которые показывают разницу в поведении системы в определенные моменты времени и в определенных регионах модели.

Общее время активации, длительности ПД и времени реполяризации отличаются не более чем на 1-2 мс между 2D моделью миокардиального среза и 3D моделью ЛЖ (см. таблицу) и не более чем на 3-5 мс для отдельных точек в 2D модели и срезе 3D модели ЛЖ (рис. 4). Полученные отличия в 1-2 мс являются не столь значимыми для физиологических экспериментов: так, экспериментально измеряемые время активации, длительность ПД и др. имеют дисперсию более 1-2 мс [9, 19]. Тем не менее, по рис. 2 и рис. 4 видно, что отличия могут быть более выраженными в отдельных регионах на 2D срезе и 3D модели. В целом, плоские срезы достаточно близко повторяют процессы в трехмерном теле, однако объемная геометрия и ход волокон приводят к количественным различиям в электрофизиологических свойствах. На картах активации можно заметить зоны, в которых разница максимальна, они локализованы небольшими группами, примерно по 1 см в длину (рис. 4). Данные различия, скорее всего, вызваны влиянием хода волокон. Заметим, что на карте реполяризации таких зон с максимальным отклонением значений не было обнаружено.

Так как в работе использовалась бидоменная модель без бассейна, то не учитывалась утечка заряда из внеклеточного домена. Этим можно объяснить существенную разницу в потенциалах внеклеточного домена (рис. 5). Данный результат должен быть учтен в постановке задач для будущих исследований.

Отметим, однако, что в физиологическом эксперименте можно воспроизвести ситуацию, когда поток

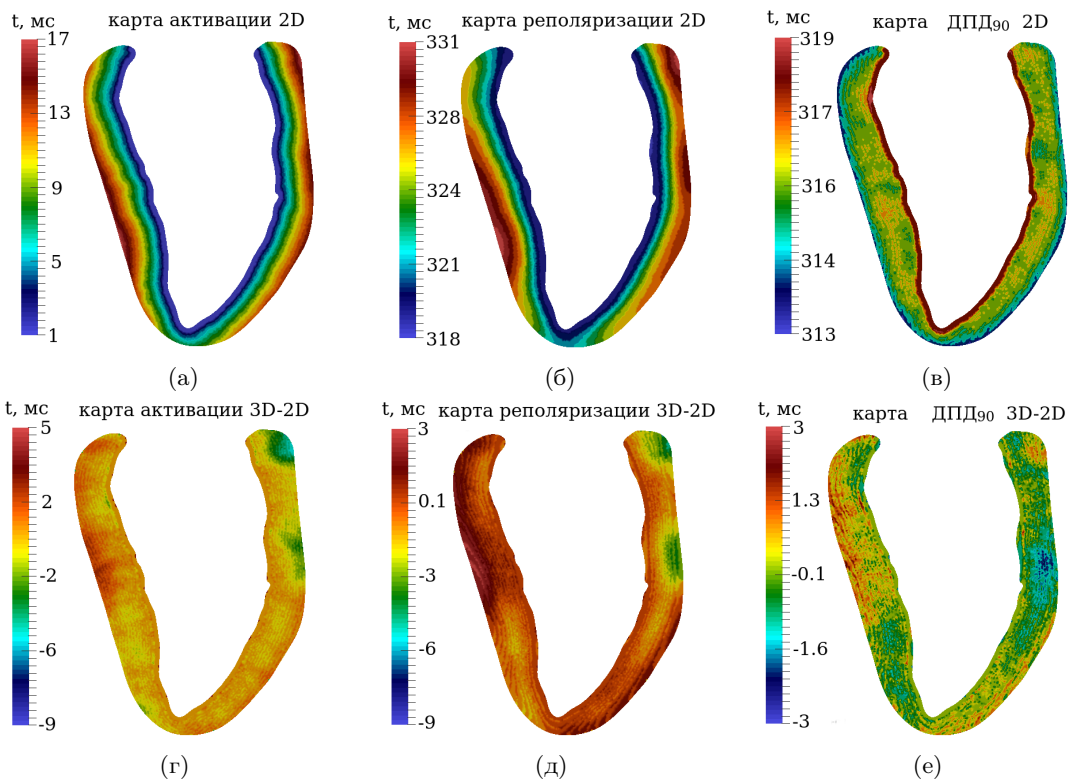


Рис. 4: (а) Карта активации в 2D модели, (б) карта реполяризации в 2D модели, (в) ДПД<sub>90</sub> в 2D модели, (г) разница между картами активации плоского среза 3D модели и 2D модели, (д) разница времени реполяризации между плоским срезом 3D модели и 2D модели, (е) разница ДПД<sub>90</sub> между плоским срезом 3D модели и 2D модели.

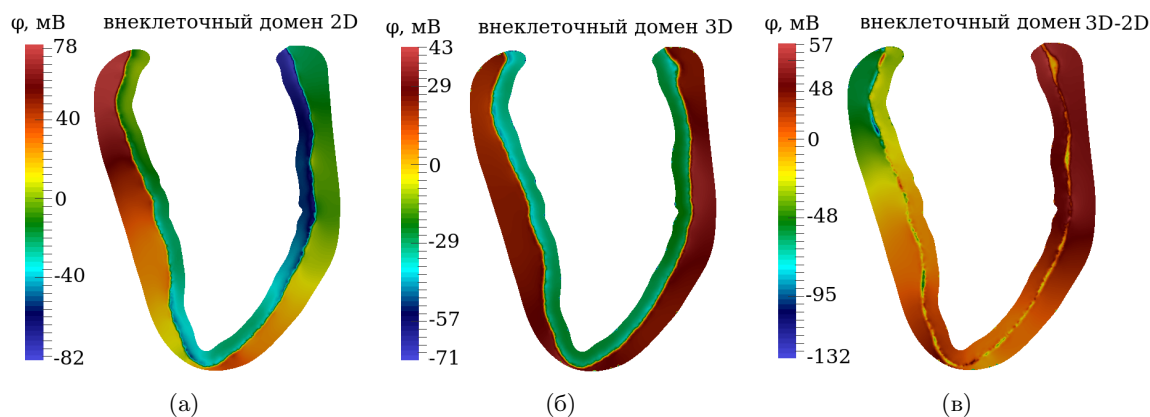


Рис. 5: (а) Карта потенциалов во внеклеточном домене в момент времени  $t = 6$  мс в 2D модели, (б) в плоском срезе 3D модели, (в) разница потенциалов во внеклеточном домене между моделями.

потенциалов через границу можно считать равным нулю, так же как и в нашей модели. В случае препарата Лангендорфа (изолированного сердца) внутри сердца оказывается вещество с высокой проводимостью, при этом эпикард граничит с воздухом. В экспериментах на тонких миокардиальных срезах обычно препарат погружен в жидкость целиком. Значит, разные граничные условия могут приводить к разным значениям потенциалов во внеклеточной среде в эксперименте. Таким образом, для сравнения результатов моделирования в 2D модели, 3D модели с экспериментальными данными *in vitro* и *in vivo* необходимо соответствующим образом выбирать граничные условия.

Насколько нам известно, разработанные до настоящего времени 2D модели не учитывают реалистичную

геометрию, направление волокон в миокарде. Поэтому сравнение 2D и 3D моделей электрической активности ЛЖ, подробно учитывающих геометрию желудочка, может являться одним из методов для анализа влияния формы желудочка и хода волокон в нем на электрические процессы в миокарде.

## 5 Заключение

В данном исследовании мы сравнили процессы деполяризации и реполяризации в компьютерных моделях ЛЖ сердца и тонкого среза ЛЖ, в которых реалистичный ход волокон задавался на основании данных ДТ МРТ.

Мы показали, что электрофизиологические процессы в трехмерном теле и срезе схожи, однако существуют промежутки времени и регионы миокарда с существенными отличиями. Процесс активации проявляет больше различий, чем процесс реполяризации. Нами была обнаружена значительная разница в потенциалах во внеклеточном домене в момент распространения волны возбуждения.

Основываясь на полученных результатах, мы полагаем, что различия в геометрии и ходе волокон влияют на процессы деполяризации и реполяризации в миокарде.

## Благодарности

Работа поддержана грантом Президиума РАН I.33П. и Постановлением Правительства РФ № 211 от 16.03.2013. Расчеты выполнялись на суперкомпьютере Уральского федерального университета и суперкомпьютере «Уран» Института математики и механики Уральского отделения Российской академии наук.

## Список литературы

- [1] Martin J Bishop, Blanca Rodriguez, Fujian Qu, and Igor R Efimov. The role of photon scattering in optical signal distortion during arrhythmia and defibrillation. *Biophysical journal*, 93(10):3714–3726, 2007.
- [2] Nail A Burnashev, Frances A Edwards, and Alexej N Verkhatsky. Patch-clamp recordings on rat cardiac muscle slices. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, 417(1):123–125, 1990.
- [3] Nenad Bursac, Maria Papadaki, John A White, and Solomon Eisenberg. Cultivation in rotating bioreactors promotes maintenance of cardiac myocyte electrophysiology and molecular properties. *Tissue engineering*, 9(6):1243–1253, 2003.
- [4] Patrizia Camelliti, Colin R Green, Ian LeGrice, and Peter Kohl. Fibroblast network in rabbit sinoatrial node. *Circulation research*, 94(6):828–835, 2004.
- [5] Teun P de Boer, Marcel AG van der Heyden, Martin B Rook, and Ronald Wilders. Pro-arrhythmogenic potential of immature cardiomyocytes is triggered by low coupling and cluster size. *Cardiovascular research*, 71(4):704–714, 2006.
- [6] Teun P de Boer, Toon AB van Veen, Malin KB Jonsson, and Bart GJM Kok. Human cardiomyocyte progenitor cell-derived cardiomyocytes display a matured electrical phenotype. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 48(1):254–260, 2010.
- [7] Paramdeep S Dhillon, Rosaire Gray, Pipin Kojodjojo, and Rita Jabr. The relationship between gap junction conductance and conduction velocity in mammalian myocardium. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, pages CIRCEP–113, 2013.
- [8] Christophe Geuzaine and Jean-François Remacle. Gmsh: A 3-D finite element mesh generator with built-in pre- and post-processing facilities. *International Journal for Numerical Methods in Engineering*, 79(11):1309–1331, 2009.
- [9] Alexey V Glukhov, Vadim V Fedorov, Paul W Kalish, and Vinod K Ravikumar. Conduction remodeling in human end-stage nonischemic left ventricular cardiomyopathy: clinical perspective. *Circulation*, 125(15):1835–1847, 2012.
- [10] R.C. Gonzalez, R.E. Woods, and S.L. Eddins. *Digital Image processing using MATLAB*. Pearson/Prentice Hall, 2004.



- [11] Tobias Hannes, Marcel Halbach, Rewa Nazzal, and Lukas Frenzel. Biological pacemakers: characterization in an in vitro coculture model. *Journal of electrocardiology*, 41(6):562–566, 2008.
- [12] Alan L Hodgkin and Andrew F Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of physiology*, 117(4):500, 1952.
- [13] Hisaharu Kohzuki, Hiromi Misawa, Susumu Sakata, and Yoshimi Ohga. Energy expenditure by  $\text{Ba}^{2+}$  contracture in rat ventricular slices derives from cross-bridge cycling. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 46(1):H74, 1999.
- [14] Hisaharu Kohzuki, Hiromi Misawa, Susumu Sakata, and Yoshimi Ohga. Sustained high  $\text{O}_2$  use for  $\text{Ca}^{2+}$  handling in rat ventricular slices under decreased free shortening after ryanodine. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 281(2):H566–H572, 2001.
- [15] Ching-hsing Luo and Yoram Rudy. A model of the ventricular cardiac action potential. Depolarization, repolarization, and their interaction. *Circulation research*, 68(6):1501–1526, 1991.
- [16] Gary R Mirams, Christopher J Arthurs, Miguel O Bernabeu, et al. Chaste: an open source C++ library for computational physiology and biology. *PLoS Comput Biol*, 9(3):e1002970, 2013.
- [17] Steven A Niederer, Eric Kerfoot, Alan P Benson, et al. Verification of cardiac tissue electrophysiology simulators using an N-version benchmark. *Phil. Trans. R. Soc. A*, 369(1954):4331–4351, 2011.
- [18] Pras Pathmanathan, Miguel O Bernabeu, Rafel Bordas, and Jonathan Cooper. A numerical guide to the solution of the bidomain equations of cardiac electrophysiology. *Progress in biophysics and molecular biology*, 102(2):136–155, 2010.
- [19] Espen W Remme, Steven Niederer, Ola Gjesdal, and Kristoffer Russell. Factors determining the magnitude of the pre-ejection leftward septal motion in left bundle branch block. *EP Europace*, 18(12):1905–1913, 2016.
- [20] David E Roberts and Allen M Scher. Effect of tissue anisotropy on extracellular potential fields in canine myocardium in situ. *Circulation Research*, 50(3):342–351, 1982.
- [21] Bradley J Roth. A comparison of two boundary conditions used with the bidomain model of cardiac tissue. *Annals of Biomedical Engineering*, 19(6):669–678, 1991.
- [22] Bradley J Roth. Electrical conductivity values used with the bidomain model of cardiac tissue. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 44(4):326–328, 1997.
- [23] Masahiro Sokabe, Frederick Sachs, and ZQ Jing. Quantitative video microscopy of patch clamped membranes stress, strain, capacitance, and stretch channel activation. *Biophysical journal*, 59(3):722–728, 1991.
- [24] Miyako Takaki, Hisaharu Kohzuki, Yuki Kawatani, and Aki Yoshida. Sarcoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$  pump blockade decreases  $\text{O}_2$  use of unloaded contracting rat heart slices: thapsigargin and cyclopiazonic acid. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 30(3):649–659, 1998.
- [25] Tadayuki Uetani, Daisuke Yamashita, Juichiro Shimizu, et al. Heart slice NMR. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 292(2):H1181–H1186, 2007.
- [26] Johns Hopkins University. DTMRI Data From Ex-Vivo Canine and Human Hearts. Normal Canine Hearts. [http://gforge.icm.jhu.edu/gf/project/dtmri\\_data\\_sets/docman/?subdir=45](http://gforge.icm.jhu.edu/gf/project/dtmri_data_sets/docman/?subdir=45), 2009. Accessed: 2017-05-10.
- [27] Daisuke Yamashita, Hisaharu Kohzuki, Yutaka Kitagawa, Tamiji Nakashima, Akio Kikuta, and Miyako Takaki.  $\text{O}_2$  consumption of mechanically unloaded contractions of mouse left ventricular myocardial slices. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 287(1):H54–H62, 2004.
- [28] S Yasuhara, M Takaki, A Kikuta, and H Ito. Myocardial  $\text{VO}_2$  of mechanically unloaded contraction of rat ventricular slices measured by a new approach. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 270(3):H1063–H1070, 1996.

# Comparison of depolarization and repolarization in mathematical models of the left ventricle and a thin myocardial slice

*Anastasia E. Bazhutina*<sup>1</sup>, *Konstantin S. Ushenin*<sup>1,2</sup>, *Alexey A. Golovin*<sup>1</sup>, *Anastasia D. Khokhlova*<sup>1,2</sup>

1 – Ural Federal University (Yekaterinburg, Russia)

2 – Institute of Immunology and Physiology (Yekaterinburg, Russia)

**Keywords:** heart simulation, fiber orientation, heart slice, conduction velocity, repolarization.

In this simulation study we compare activation, depolarization and repolarization in the left ventricle (LV) of the heart and in a thin slice of the LV. In these models LV geometry and fiber orientations are realistic and personalized by diffusion tensor magnetic resonance imaging data. We show the general similarity of electrophysiological processes between the LV slice and the three-dimensional LV. The difference in the activation time was more pronounced than the difference in repolarization time, moreover, these differences were most pronounced in individual regions. A significant discrepancy between the models was found in values of the extracellular domain potentials during the excitation wave propagation. Based on the results obtained, we can assume that the differences in the heart geometry and fiber orientation affect the processes of depolarization and repolarization in the myocardium.