

Разработка модели человеческой желудочковой ткани с учетом морфологии

А. К. Бережной^{1,*}, К. Р. Балясникова^{1,†}, Е. А. Логвиненко¹, М. М. Слотвицкий^{1,2,‡},

А. В. Заяц¹, А. И. Калинин¹, В. А. Цвеляя^{1,2}, К. И. Агладзе^{1,2}

¹Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет),
физтех-школа биологической и медицинской физики,

Лаборатория биофизики возбудимых систем МФТИ

Россия, 141701, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский пер., 9

²ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-

исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина 61/2, корпус 1, «Административный» подъезд

(Поступила в редакцию 20.05.2022; подписана в печать 19.10.2022)

Кардиомиоциты, полученные дифференцировкой из плюрипотентных стволовых клеток человека, служат незаменимой платформой для фундаментального изучения механизмов сердечно-сосудистых заболеваний. В то время как возможность воспроизведения редких патологий, индивидуальный подбор препаратов и другие вопросы, касающиеся электрофизиологических свойств одиночных кардиомиоцитов, хорошо изучены, мало внимания уделено свойствам синцития дифференцированных клеток. Так, одним из важных свойств оказалось воспроизведение гомогенного проводящего синцития при пересадке на новый субстрат, находящееся в строгой зависимости от этапа дифференцировки клеток: попадая на новый субстрат, одиночные клетки способны формировать проводящую ткань, но теряют это свойство после 20 дня дифференцировки. Целью данной работы является теоретическое объяснение этой зависимости, базирующееся на морфологии дифференцированных клеток. Для моделирования процесса формирования ткани использовалась клеточная модель Поттса, базирующаяся на иммуноцитохимических снимках одиночных кардиомиоцитов на разных этапах дифференцировки. Проведение волны возбуждения по таким виртуальным кардиослоям воспроизводилось при помощи электрофизиологической модели ten-Tusscher Panfilov. По результатам работы удалось установить связь между морфологией одиночных клеток и свойствами проведения ткани, образующейся из них, что позволяет объяснить связь этапа дифференцировки со свойствами проведения ткани, пересаженной на новый субстрат.

PACS: 87.85.Tu

УДК: 577.3.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, аритмия, кардиомиоциты, математическое моделирование, электрофизиология.

ВВЕДЕНИЕ

В основе синхронной работы сердца лежит распространение электромеханической волны возбуждения. Нарушения распространения волны могут приводить к возникновению сердечных аритмий. Согласно отчету, опубликованному Всемирной организацией здравоохранения [1], на сердечно-сосудистые заболевания приходится наибольшее количество смертей в мире, среди которых около 40% ассоциированы со смертельными аритмиями. Таким образом, понимание принципа распространения волн необходимо для снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Так как сердечная ткань человека недоступна для лабораторных исследований, все большую значимость обретают исследования, проводимые на слоях человеческих кардиомиоцитов, полученных направленной дифференцировкой из стволовых клеток *in vitro*. С открытием индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК), сделанным Шинья Яманака в 2006 г. [2],

и разработкой протоколов для направленной дифференцировки ИПСК в кардиомиоциты желудочкового типа [3] открылись возможности для выращивания лоскутов проводящей ткани, пригодных для исследований свойств волны возбуждения.

Определяющую роль в поведении и устойчивости волны возбуждения играет морфология ткани, так, ремоделирование миокарда (изменение текстуры ткани, состоящей из сердечных клеток) считается одной из основных детерминант аритмогенности [4, 5]. Возникновение функциональных неоднородностей имеет место и в монослоях кардиомиоцитов, полученных направленной дифференцировкой [6]. Хотя развитие отдельных клеток в процессе дифференцировки изучено достаточно хорошо [7], сам процесс формирования проводящей ткани и его ключевые этапы не имеют исчерпывающего описания. Основной интерес представляет этап дифференцировки, связываемый с так называемым перинатальным окном — кратковременный этап дифференцировки кардиомиоцитов, при котором они сохраняют возможность формировать новые электрофизиологические связи с соседними клетками [8, 9]. После завершения этого временного окна клетки теряют такую способность и не могут образовать достаточно однородную проводящую ткань. Ранее экспериментально было опровергнуто предпо-

* berezhnoi.ak@phystech.edu

† baliasnikova.ks@phystech.edu

‡ mikhaill.slotvitskiy@phystech.edu

ложение о том, что наличие перинатального окна может объясняться изменением экспрессии белков-коннексинов, ответственных за формирование щелевых контактов между клетками [10]. Для этого было проведено исследование проводимости в монослоях человеческой сердечной ткани, пересаженной до и после 20 дня с начала дифференцировки. Были зафиксированы четкие различия между группами: при пересадке до 20 дня в ткани образовывались проводящие пути, волна распространялась нормально, при пересадке после наблюдалось образование кластеров, проведение было нарушено. В той же работе [10] показано, что в рассматриваемых образцах процент проводящих клеток сохранялся от образца к образцу. Также было показано, что при переходе 20 дня с начала дифференцировки этот процент не изменяется, однако отличия в проведении существенны.

Целью данной работы является проверка гипотезы о том, могут ли морфологические особенности отдельных кардиомиоцитов, меняющиеся во время дифференцировки, объяснить феномен перинатального окна. Для выявления морфологических различий использовались иммуноцитохимические снимки кардиомиоцитов, изолированных на разных этапах дифференцировки: во время перинатального окна и после его окончания. Формализация полученных данных проводилась при помощи модели Поттса (Глейзера–Гранера–Хогевега) [11, 12], описывающей процессы роста тканей. С помощью этой модели были описаны различные процессы клеточного и тканевого морфогенеза, например, процесс роста корней [13], ангиогенез [14], формирование эпидермиса [15], развитие сосудистой системы [16] и т.д. Полученные при помощи модели виртуальные кардиослои использовались в качестве проводящей среды в электрофизиологической модели человеческих желудочковых миоцитов ten-Tusscher Panfilov [17] для получения траектории волны возбуждения. Одной из опорных работ являлась модель Поттса для формирования неонатальной сердечной ткани [19]. С помощью модифицированной версии этой модели удалось пронаблюдать формирование монослоев из клеток с заданными морфологическими свойствами, а также формирование проводящих путей в ткани. Основной целью работы [19] было объяснение существенно более низкого порога перколяции (минимального необходимого для проведения процента возбудимых клеток в ткани) для сердечной ткани крыс, чем это предсказывают изотропные модели. В этой работе электрофизиология была изменена на человеческую из TNNP [17], а ряд параметров имитации морфологии был изменен в соответствии с *in vitro* данными человеческой сердечной ткани, полученной из плюрипотентных стволовых клеток. Это было сделано для проверки гипотезы о влиянии морфологии на формирование проведения в сердечной ткани. По результатам моделирования удалось показать связь между морфологией отдельных клеток и свойствами проведения ткани, которая согласуется с феноменом перинатального окна.

1. МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

1.1. Получение экспериментальных данных

Дифференцировка человеческих желудочковых кардиомиоцитов проводилась из ИПСК линии m34Sk3 от донора без врожденных сердечно-сосудистых заболеваний по бессывороточному протоколу Gi-Wi путем модуляции работы сигнального пути WNT [3]. Дифференцировка проводилась в 24-луночных планшетах и среде RPMI 1640+B27, в качестве матрикса для адгезии ИПСК использовался Matrigel. Появление первых механических сокращений наблюдается на 8 день дифференцировки, сразу после перехода на среду RPMI 1640+B27+insulin. В качестве временной границы перинатального окна был выбран 20 день дифференцировки на основе предыдущих исследований этой клеточной линии [10]. Полученную ткань дезагрегировали до состояния клеточной суспензии с помощью TrypLE Express (1X) (<https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/12605036>) в соответствии с протоколом из [10]. Суспензия клеток повторно высаживалась в 24-луночный планшет, покрытый матриксом Matrigel.

1.2. Иммуноцитохимия

Изолированные кардиомиоциты пересаживались на 15 мм стекла, покрытые матриксом Matrigel согласно протоколу, описанному в п. 1.1., обрабатывались при помощи Mitomycin-C для контроля деления клеток. Через 7 дней клетки фиксировались в PFA согласно протоколу [10] и окрашивались антителами на α -actinin, F-actin, Cx-43 и DAPI. Получение изображений отдельных клеток проводилось при помощи флуоресцентного микроскопа Olympus IX-71 и конфокального сканирующего лазерного микроскопа Zeiss LSM 710. При съемке изображений использовались родные объективы Zeiss с увеличением 20x и 40x, что отражено на рисунках соответствующей линейкой размерности. При большем увеличении использовалось иммерсионное масло. Обработка данных выполнялась в программах ImageJ и Zen Zeiss 3.0.

1.3. Обработка экспериментальных данных, моделирование морфологии

Обработка экспериментальных данных проводилась с помощью программного обеспечения ImageJ, речь идет об измерении параметров клеток по изображениям. Для оценки фенотипа клеток были выбраны следующие параметры:

1. Площадь.
2. Удлинение — отношение длины клетки к ее ширине.

Подробно модель морфологии клеток описана в [18, 19].

В модели непрерывный слой ткани сформирован «субклетками» — элементами, составляющими каждую их клеток. Такой подход позволяет имитировать форму клеток.

Для каждой из «субклеток» на каждом шагу Монте-Карло вычисляется ее гамильтониан. Гамильтониан имеет следующий вид:

$$H = \sum_{(i,j)} J_{\tau_{\sigma_i}\tau_{\sigma_j}}(1 - \delta(\sigma_i, \sigma_j)) + \sum_i \lambda_{\tau_{\sigma_i}} (v_{\sigma_i} - V_{\tau_{\sigma_i}}^t) + \sum_i \frac{G_{\tau_{\sigma_i}}}{\rho(\mathbf{i}, \mathbf{cm}_{\sigma_i})} + \sum_i P_{detach} + \sum_i P_N \quad (1)$$

где \mathbf{i} суммируется по всем «субклеткам» монослоя, σ_i — индекс i -ой «субклетки» и τ_{σ_i} — тип клетки с индексом σ . В модели представлено 2 типа клеток, τ принимает 3 возможных значения: 0 (внеклеточная среда), 1 (кардиомиоцит), 2 (фибробласт). В уравнении (1) энергия взаимодействия дана в виде:

$$J = \begin{pmatrix} J_{MD-MD} & J_{CM-MD} & J_{FB-MD} \\ J_{CM-MD} & J_{CM-CM} & J_{CM-FB} \\ J_{FB-MD} & J_{CM-FB} & J_{FB-FB} \end{pmatrix}$$

J_{X-Y} — энергия взаимодействия между клетками типа X и Y. (MD — внеклеточная среда, CM — кардиомиоцит, FB — фибробласт, $J_{MD-MD} = 0$), $V_{\tau_{\sigma_i}}^t$ — целевой объем клетки, $\lambda_{\tau_{\sigma_i}}$ — ее «эластичность».

Число подий клетки ограничено числом N_{protr} , их распространение регулируется потенциалом $\frac{G_{\tau_{\sigma_i}}}{\rho(\mathbf{i}, \mathbf{cm}_{\sigma_i})}$, $\rho(\mathbf{i}, \mathbf{cm}_{\sigma_i})$ — расстояние от центра масс клетки (cm) до рассматриваемой «субклетки». P_{detach} — штраф по энергии при переносе точки прикрепления подии, P_N — штраф по энергии, ограничивающий снизу размер клетки размером ее ядра.

Подвижность клеток описана с помощью итеративных цепей Маркова алгоритма Монте-Карло, который осуществляет попытку копирования в индекс случайно выбранной точки слоя \mathbf{i}_t (t (target) — цель), индекс случайной соседней клетки \mathbf{i}_s (s (source) — источник) \mathbf{i}_t . Этот переход происходит с вероятностью, рассчитываемой по формуле ниже:

$$p = \begin{cases} 1, & \text{если } \Delta H \leq 0, \\ e^{-\frac{\Delta H}{T}}, & \text{если } \Delta H > 0. \end{cases}$$

T — аналог температуры, влияющий на подвижность клеток.

На каждом шагу алгоритма осуществляется N шагов, по числу «субклеток» слоя.

Параметры гамильтониана измеряются экспериментально или находятся аппроксимацией результатов вычислений на экспериментальные данные, если они не могут быть измерены.

Вычисления, производимые для моделирования морфологии ткани, проводились на CPU IntelCore i7. Электрофизические расчеты производились с помощью видеокарт Nvidia Tesla. Для объединения морфологической и электрофизиологической моделей использовалась Wolfram Mathematica.

1.4. Моделирование электрофизиологии

Математическое моделирование электрофизиологии ткани представляет из себя численное решение нелинейной системы дифференциальных уравнений, реализуемое методами параллельного программирования. Речь идет о системе нелинейных уравнений типа Ходжкина-Хаксли. За основу была взята модель ten-Tusscher Panfilov [17].

Согласно работе, для единичной клетки можно записать:

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{I_{ion} + I_{stim}}{C_m} \quad (2)$$

V — напряжение, t — время, I_{ion} — сумма трансмембранных токов, I_{stim} — ток внешней стимуляции ткани, C_m — погонная емкость мембраны.

Для непрерывного двумерного слоя клеток уравнение (2) обобщается следующим образом:

$$\frac{\partial V}{\partial t} = -\frac{I_{ion} + I_{stim}}{C_m} + \frac{1}{\rho_x S_x C_m} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + \frac{1}{\rho_y S_y C_m} \frac{\partial^2 V}{\partial y^2}, \quad (3)$$

где ρ_y, ρ_x — клеточные проводимости по осям x, y , S_y, S_x — отношение площади к объему, и ионный ток выражается как:

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{CaL} + I_{Ks} + I_{Kr} + I_{to} + I_{K1} + I_{NaCa} + I_{NaK} + I_{pK} + I_{pCa} + I_{bCa} + I_{bNa} \quad (4)$$

где I_{NaCa} — обменник Na и Ca, I_{NaK} — обменник Na и K, I_{pK} , I_{pCa} кальциевый и калиевый «плато-токи», I_{bCa}, I_{bNa} — «бэкграунд» токи, кальциевый и натриевый.

Для решения разностной схемы использовались видеокарты марки Nvidia Tesla, работа проведена с использованием языка CUDA. Симуляция проведения волны возбуждения проводилась на образцах размером 5.12×5.12 мм (1024×1024 точек сетки), полученных из модели GGH (Поттса).

2. РЕЗУЛЬТАТЫ

2.1. Набор данных о фенотипе сердечной ткани

Была набрана статистика для кардиомиоцитов и фибробластов, сформировавших единый слой до и после 20 дня с начала дифференцировки. При этом

использовались данные конфокальной микроскопии зафиксированных на 7 день после изоляции клеток. На рис. 1 показано, какие отличия при этом наблюдались в структуре сердечной ткани. Результаты обработки работы представлены в табл. 1.

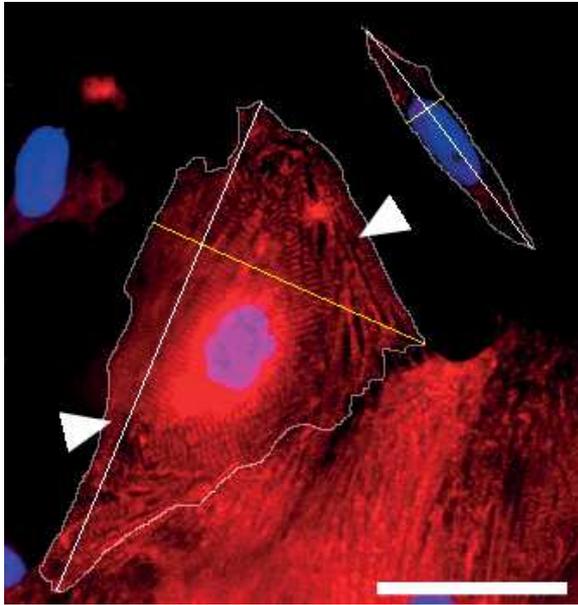


Рис. 1. Иммуноцитохимия изолированных клеток. Белыми стрелками отмечен кардиомиоцит, полученный направленной дифференцировкой. Псевдоцвета обозначают антитела на α -actinin (красный) и хроматин (DAPI, синий). Остальные клетки на рисунке — побочные продукты дифференцировки. Кардиомиоциты определяются по локализации α -actinin и наличию поперечной исчерченности. Масштабная линейка — 50 мкм. Показан пример обработки проводящей и непроводящей клетки: измерялись площадь клетки и ее длина (наибольшее расстояние между двумя подиями клетки). Для проводящей клетки (большая) площадь составила 2152 мкм², длина (отмечено белым) — 83 мкм. Для непроводящей (меньшая) — площадь 462 мкм², длина (отмечено белым) 47 мкм. Ширина клеток отмечена желтым

2.2. Доработка морфологической модели согласно фенотипическим параметрам

Согласно полученным данным были произведены изменения в параметрах модели. При этом изменения касались параметров $V_{\sigma_i}^t$ (площадь) и $\lambda_{\tau\sigma_i}$ («эластичность») в (1). Остальные параметры были взяты из работы [18]. Результаты фенотипического анализа модельных монослоев представлены ниже.

При работе с моделью процент проводящих клеток в ткани оставался фиксированным, в соответствии с результатами экспериментов с использованием линии человеческих кардиомиоцитов, индуцированных из плюрипотентных стволовых клеток человека (hiPSC-CMs) [10]. Исследовалось изменение клеток

во время дифференцировки, происходящие при этом морфологические изменения и их влияние на проведение в ткани в целом.

Сравнительная характеристика модельных и экспериментальных результатов представлена на рис. 2.

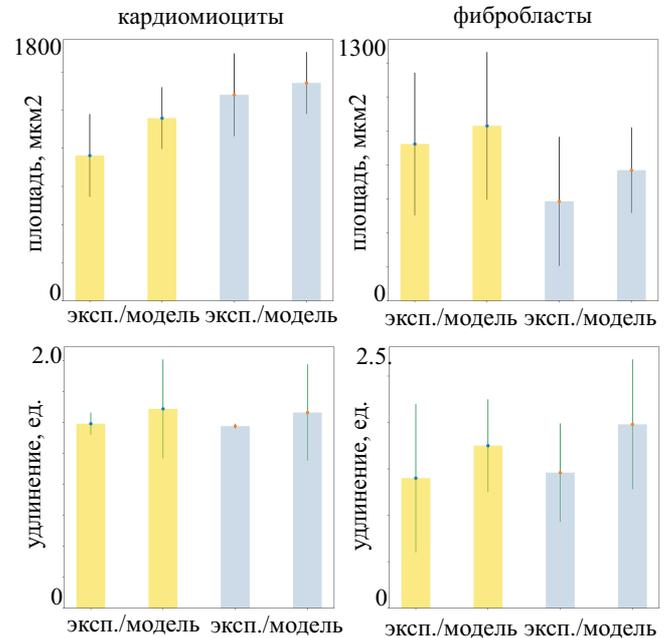


Рис. 2. На рисунке представлены сравнительные диаграммы экспериментальных и модельных данных для фибробластов и кардиомиоцитов. Желтые столбики относятся к клеткам, пересаженным до 20 дня дифференцировки, голубые — после 20 дня. Планки погрешностей соответствуют стандартному отклонению

2.3. Генерация виртуальных монослоев, симуляция проведения волны возбуждения

Были проведены эксперименты по созданию монослоев сердечной ткани до и после 20 дня и анализ волновой динамики в них. Шаг вычислений в результате составил 0.0025 мс по времени, и 0.005 мм по пространству. При таких условиях было достигнуто устойчивое решение задачи. Участки модельной ткани, сгенерированные моделью GGH (Поттса), достигали 15 мм в линейном размере и имели равную суммарную площадь кардиомиоцитов.

Для сравнения, на рис. 3 приведена иммуноцитохимия монослоев, сформированных клетками после пересадки до и после 20 дня дифференцировки. Характерная особенность первых — наличие развитых проводящих путей, формирующих единую проводящую сеть из всех кардиомиоцитов. Электрофизиологическая связанность всех клеток показана при помощи покраски антителами на белок Sx43 (рис. 3). При пересадке после 20 дня клетки имеют тенденцию к кластеризации, в формировании проводящих путей участвует меньшая

Таблица 1. Результаты эксперимента: фенотип клеток

	Кардиомиоциты		Фибробласты (побочные продукты)		
	до 20 дня ($n = 85$)	после 20 дня ($n = 105$)		до 20 дня ($n = 36$)	после 20 дня ($n = 46$)
Площадь, мкм^2	762	1080	Площадь, мкм^2	1156	476
Ширина распределения площади, мкм^2	594	328	Ширина распределения площади, мкм^2	526	316
Удлинение	1.49	1.47	Удлинение	1.4	1.46
Ширина удлинения	0.5	0.42	Ширина удлинения	0.8	0.53

Таблица 2. Результаты моделирования: фенотип клеток

	Кардиомиоциты		Фибробласты		
	до 20 дня	после 20 дня		до 20 дня	после 20 дня
Площадь, мкм^2	958	1142	Площадь, мкм^2	1290	963
Ширина распределения площади, мкм^2	162	253	Ширина распределения площади, мкм^2	544	316
Удлинение	1.61	1.58	Удлинение	1.75	1.98
Ширина удлинения	0.4	0.39	Ширина удлинения	0.5	0.7

часть клеток — в этом проявляется функциональная неоднородность таких образцов. Белыми стрелками показан недостаток проводящих путей (Cx43) между отдельными кластерами, что может приводить к блокировке проведения или падению скорости.

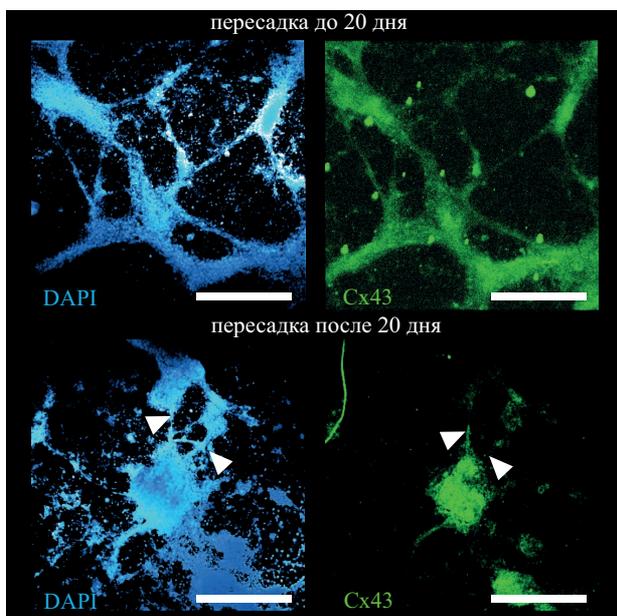


Рис. 3. Морфология ткани, образованной после пересадки до и после 20 дня. Иммуноцитохимические изображения представлены в псевдоцветах для DAPI (синий) и Cx43 (зеленый). Масштабная линейка — 0.5 мм

Генерация виртуальных монослоев на основе морфологических данных отдельных клеток позволила воспроизвести эти два случая *in silico*: на рис. 4 показана активационная карта распространения возбуждения по виртуальным кардиослоям. Цвет области на активационной карте отображает момент времени (от синего до красного), в который произошло возбуждение (мембранный потенциал преодолел надпороговый уровень). Скорость проведения по образцам, соответствующих пересадке до 20 дня, оказалась значительно выше за счет развитых проводящих путей, обеспечивающих стабильную скорость проведения. Образцы, соответствующие пересадке после 20 дня, воспроизвели тенденцию клеток к кластеризации, зафиксированную в экспериментах (рис. 3). Замедление волны между кластерами было воспроизведено в симуляции проведения волны возбуждения — белыми стрелками показаны места замедления волны, соответствующие стыкам между отдельными кластерами. Таким образом, компьютерная модель GGH была валидирована для описания формирования проводящего синцития из дифференцированных кардиомиоцитов, что позволило использовать данные о морфологии отдельных клеток для объяснения феномена перинатального окна. Изменение нескольких параметров модели (значения $V_{\tau\sigma_i}^t$ и $\lambda_{\tau\sigma_i}$ в (1)) заметно снизило проведение в ткани в целом, то есть недостаток проводящих путей в ткани был вызван сделанными корректировками в морфологии. Соотношение проводящей ткани к непроводящей при этом сохранялось.

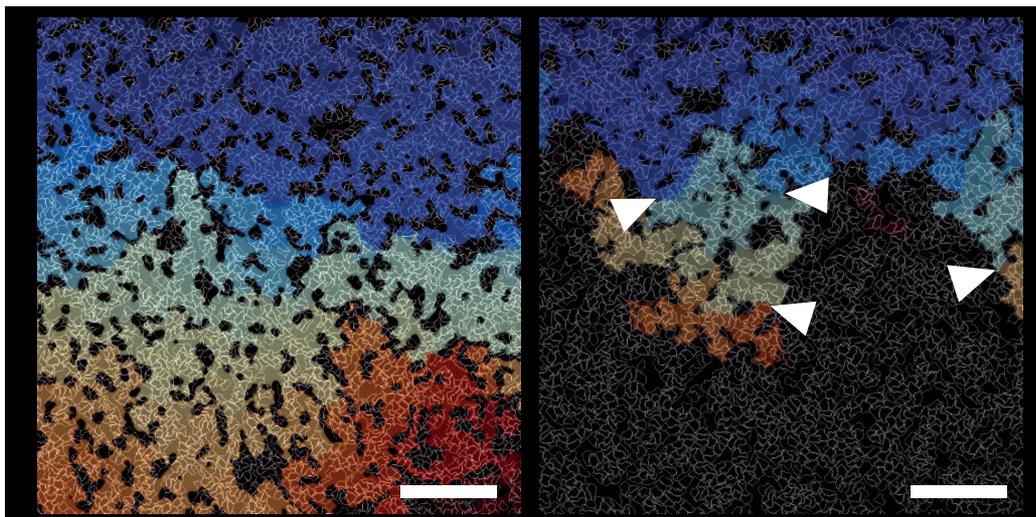


Рис. 4. Сравнение фазовых карт модельных монослоев сердечной ткани, пересаженных до и после 20 дня с начала дифференцировки. В левой части рисунка представлена съемка слоя, пересаженного до 20 дня, в правой — после. Слева видна ветвящаяся структура, достигается полноценное проведение во всех частях образца. Справа видны кластеры клеток, полноценное проведение не достигается, большая часть образца не проводит волну. Стрелки указывают на места остановки волнового фронта. Масштабная линейка соответствует размеру 1 мм, размер образцов 5.12x5.12 мм²

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Главным результатом работы является проверка гипотезы о связи морфологии дифференцированных кардиомиоцитов и их способности к повторному образованию проводящей ткани после пересадки на новый субстрат. В работе проанализированы данные по морфологии клеток, пересаженных во время перинатального окна (до 20 дня дифференцировки) и после него. В соответствии с этим в морфологическую модель был внесен ряд модификаций, касающихся площади и формы клеток. Были созданы слои модельной ткани и проведен сравнительный анализ волновой динамики в них до и после 20 дня, результаты были соотнесены с экспериментальными. При внесении описанных модификаций в модель результаты качественно совпадают с экспериментальными для обоих случаев: проведение ткани, образованной клетками после 20 дня существенно ухудшается, наблюдается характер-

ная кластеризация клеток; пересадка клеток до 20 дня приводит к формированию связанной сети проводящих путей, обеспечивающих максимально стабильное проведение волны.

Авторский коллектив благодарит за содействие в разработках ГБУЗ МОНИКИ им. Владимирского и сотрудников Лаборатории биофизики возбудимых систем МФТИ. Работа была проведена при поддержке компании Татнефть как отдельной научной группы при биотех-центре АГНИ, а также при поддержке МФТИ.

Работа выполнена при поддержке программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030» (Соглашение 075-02-2021-1316 от 30.09.2021) Московского физико-технического института и Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (грант № 075-15-2021-601).

Результаты работы докладывались на Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2022».

- [1] Mehra R. // Journal of electrocardiology. 2007. **40**. N 6. P. S118.
- [2] Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors // Cell. 2006. **126**. N 4. P. 663.
- [3] Xiaojun Lian, Jianhua Zhang, Samira M. Azarin, Kexian Zhu, Laurie B. Hazeltine, Xiaoping Bao, Cheston Hsiao, Timothy J. Kamp, Sean P. Palecek // Nature protocols. 2013. **8**. N 1. P. 162.
- [4] Askar S.F.A., Bingen B.O., Schaliq M.J., Swildens J., Atsma D.E., Schutte C.I., de Vries A.A.F., Zeppenfeld K., Ypey D.L., Pijnappels D.A. // Cardiovascular research. 2013. **97**. N 1. P. 171.
- [5] Trayanova N.A., Boyle P.M., Arevalo H.J., Zahid S. // Frontiers in physiology. 2014. **5**. P. 435.
- [6] Kadota S., Minami I., Morone N., Heuser J.E., Agladze K., Nakatsuji N. // European heart journal. 2013. **34**. N 15. P. 1147.
- [7] Karakikes I., Ameen M., Termglinchan V., Wu J.C. // Circulation research. 2015. **117**. N 1. P. 80.
- [8] Kannan S., Kwon C. // The Journal of physiology. 2020. **598**. N 14. P. 2941.
- [9] Funakoshi S., Miki K., Takaki T., Okubo Ch., Hatani T., Chonabayashi K., Nishikawa M., Takei I., Oishi A.,

- Narita M. et.al. // Scientific reports. 2016. **6**. N 1. P. 1.
- [10] Slotvitsky M.M., Tselaya V.A., Podgurskaya A.D., Agladze K.I. // Scientific reports. 2020. **10**. N 1. P. 1.
- [11] Graner F., Glazier J.A. // Physical review letters. 1992. **69**. N 13. P. 2013.
- [12] Glazier J.A., Graner F. // Physical Review E. 1993. **47**. N 3. P. 2128.
- [13] Grieneisen V.A., Xu J., Mareme A.F.M., Hogeweg P., Scheres B. // Nature. 2007. **449**. N 7165. P. 1008.
- [14] Merks R.M.H., Perryn E.D., Shirinifard A., Glazier J.A. // PLoS computational biology. 2008. **4**. N 9. P. e1000163.
- [15] Savill N.J., Sherratt J.A. // Developmental biology. 2003. **258**. N 1. P. 141.
- [16] Merks R.M.H., Glazier J.A. // Nonlinearity. 2005. **19**. N 1. P. C1.
- [17] Ten Tusscher K.H.W.J., Panfilov A.V. // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2006. **291**. N 3. P. H1088.
- [18] Kudryashova N., Tselaya V., Agladze K., Panfilov A. // Scientific reports. 2017. **7**. N 1. P. 1.
- [19] Kudryashova N., Nizamieva A., Tselaya V., Panfilov A.V., Agladze K.I. // PLoS computational biology. 2019. **15**. N 3. P. E1006597.

Engineering of a model of human ventricular tissue taking into account morphology

A.C. Berezhnoy^{1,a}, K.S. Balyasnikova^{1,b}, E.A. Logvinenko¹, M.M. Slotvitskiy^{1,2,c}, A.V. Zaiats¹, A.I. Kalinin¹, V.A. Tselaya^{1,2}, K.I. Agladze^{1,2}

¹Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University),
Phystech School of Biological and Medical Physics,
Dolgoprudny, Moscow region, 141701, Russia

²«Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky». Moscow, 129110, Russia
E-mail: ^aberezhnoi.ak@phystech.edu, ^bbaliasnikova.ks@phystech.edu, ^cmikhail.slotvitskiy@phystech.edu,

Cardiomyocytes obtained by differentiation from human pluripotent stem cells serve as an indispensable platform for the fundamental study of the mechanisms of cardiovascular diseases. While the possibility of reproducing rare pathologies, individual selection of drugs and other issues related to the electrophysiological properties of single cardiomyocytes have been well studied, little attention has been paid to the properties of the syncytium of differentiated cells. Thus, one of the important properties was the reproduction of homogeneous conductive syncytium when transplanted to a new substrate, which is strictly dependent on the stage of cell differentiation: once on a new substrate, single cells are able to form conductive tissue, but lose this property after 20 days of differentiation. The aim of this work is a theoretical explanation of this dependence based on the morphology of differentiated cells. To simulate the process of tissue formation, the Potts cell model was used, based on immunocytochemical images of single cardiomyocytes at different stages of differentiation. The conduction of the excitation wave through such virtual cardiac layers was reproduced using the ten-Tusscher Panfilov electrophysiological model. According to the results of the work, it was possible to establish a connection between the morphology of single cells and the properties of the tissue formed from them, which allows us to explain the relationship of the differentiation stage with the properties of the tissue transplanted to a new substrate.

PACS: 87.85.Tu

Keywords: cardiovascular diseases, arrhythmia, cardiomyocytes, mathematical modeling, electrophysiology.

Received 20 May 2022.

Сведения об авторах

1. Бережной Андрей Константинович — инженер, студент-магистр; e-mail: berezhnoi.ak@phystech.edu.
2. Баясникова Ксения Сергеевна — студент-бакалавр; e-mail: baliasnikova.ks@phystech.edu.
3. Логвиненко Елизавета Алексеевна — студент-бакалавр; e-mail: logvinenko.ea@phystech.edu.
4. Заяц Артур Вадимович — студент-бакалавр; e-mail: zaiats.av@phystech.edu.
5. Калинин Алексей Иванович — студент-магистр, e-mail: kalinin.ai@phystech.edu.
6. Слотвицкий Михаил Михайлович — инженер, аспирант; e-mail: mikhail.slotvitskiy@phystech.edu.
7. Цвелая Валерия Александровна — канд. биол. наук, зав. лабораторией; e-mail: tselaya.va@phystech.edu.
8. Агладзе Константин Игоревич — канд. физ.-мат. наук, доктор биол. наук, профессор, зав. лабораторией; e-mail: agladze@yahoo.