

УПРОЩЕННАЯ МОДЕЛЬ ДИНАМИКИ СОКРАЩЕНИЯ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ

© 2025 г. И.Д. Бекеров^{*,#}, А.В. Влахова^{*}, П.А. Кручинин^{*}

^{*}Механико-математический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Ленинские горы, 1, Москва, 119992, Россия

[#]E-mail: omert14@yandex.ru

Поступила в редакцию 25.09.2024 г.

После доработки 18.11.2024 г.

Принята к публикации 18.12.2024 г.

Обсуждается модель сокращения скелетной мышцы как комплекса активных двигательных единиц (саркомеров). Модель саркомера учитывает, что усилия создаются миозиновыми мостиками, взаимодействующими с актиновыми нитями в миофибрилах мышц. Входом модели является скорость притока ионов кальция в мышечные клетки, которая предполагается пропорциональной потенциалу мотонейронов. Описание усилия мышцы в целом использует осреднение по ансамблю двигательных единиц. Параметры модели адаптируются для описания сокращения саркомера скелетной мышцы. Переход от сокращения одного саркомера к медленному сокращению всей мышцы строится с применением методов разделения движения. Модель «медленного» сокращения одиночного мышечного волокна, возбуждаемого единичным нервным импульсом, не имеет самостоятельной ценности, так как характерное время изменения потенциала импульса мало. Тем не менее для описания тетанического мышечного сокращения, когда изменение суммарного воздействия на мышцу достаточно гладкое, представляется допустимым использование такой приближенной модели. Приведены приближенные численные оценки погрешности построенной модели для упрощенного примера.

Ключевые слова: скелетная мышца, мышечное сокращение, модель мышцы.

DOI: 10.31857/S0006302925020155, EDN: KYTJJW

Модели сокращения скелетной мышцы разрабатывались с середины XX-го века. Основоположником моделирования мышечного сокращения можно считать А. Хилла, который в работе [1] представил простейшую феноменологическую модель мышечного волокна. В этой модели мышца представляет собой сократительный элемент, к которому последовательно и параллельно подсоединены два упругих элемента. Сократительный элемент описывает работу миозиновых мостиков, последовательный упругий элемент отвечает за упругость актин-миозинового комплекса, а параллельный – за упругость внутренних структур. Затем Э. Хаксли в работе [2] предложил модель мышечного сокращения на основе работы миозиновых мостиков. Состояние мостиков у него описывается вероятностью нахождения мостика в состоянии генерации силы, которая зависит от времени и текущего положения мостика относительно положения равновесия. В дальнейшем вероятностные модели, описывающие усилие, создаваемое мышцей, на основе информации о числе присоединенных и свободных миозиновых

мостиков также развивались в работах [3, 4] и др. Неопределенность параметров этих моделей не позволила им получить широкое распространение в моделях движения. В этих условиях для решения практических задач описания движений используются либо различные модификации модели Хилла, либо варианты λ -модели А.Г. Фельдмана [5, 6]. Однако все эти модели имеют достаточно приближенный характер, причем первые модели не имеют четкого описания воздействия на мышцу со стороны нервной системы, а вторые описывают управляемое поведение мышцы и учитывают функционирование не только самой мышцы, но также части нервной системы, реализующей рефлекс на растяжение. Иначе говоря, все предложенные модели не позволяют обоснованно решать задачу определения мышечных усилий по информации об активности мотонейронов (миограмме). Между тем решение такой задачи представляется полезным, например, при восстановлении усилий мышц антагонистов при движении человека [7] или при

определении механического напряжения срединного нерва внутри запястного канала [8].

В настоящее время предложены клеточные модели сокращения мышечного волокна [9–11], в которых учитывается кальциевая активация миозиновых мостиков мышцы и описывается биохимический процесс перехода мостиков из свободного состояния в замкнутое. Мышечное сокращение в данных моделях управляется изменением притока ионов кальция в клетку. Существенное достоинство этих моделей связано с хорошим знанием параметров модели клеточного уровня. Такой подход позволил построить модель сокращения волокон сердечных мышц и представляется перспективным для построения модели функционирования скелетной мышцы в целом. Однако при этом следует отметить возникающие проблемы описания большого ансамбля саркомеров, сокращение которых в общем случае происходит несинхронно.

В настоящей работе обсуждается модель сокращения скелетной мышцы, основанная на модифицированной модели сокращения мышечного волокна по образцу моделей [9–11]. Предлагаемая модель должна быть достаточно простой с вычислительной точки зрения, чтобы ее можно было использовать для постановки и решения сложных биомеханических задач описания движений конечностей человека, и в то же время — описывать основные механические свойства мышцы, наблюдаемые при нестационарных сокращениях. Формализованные основания для упрощенного описания сокращения мышцы в условиях гладкого тетануса представляются главной темой обсуждения.

МОДЕЛЬ БИОХИМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПРИ СОКРАЩЕНИИ МЫШЕЧНОГО ВОЛОКНА

Опишем коротко основные процессы, которые учитывает клеточная модель сокращения мышечного волокна. Мышечное сокращение происходит при смещении нитей миозина относительно нитей актина с помощью миозиновых мостиков. В начале цикла смещения нитей миозина происходит присоединение головки миозина вместе с АТФ и неорганическим фосфатом к актиновой нити (состояние 1 на рис. 1). Присоединение сопровождается выделением продуктов фосфата и АДФ, что провоцирует изменение формы мостика и его поворот. Таким образом, развивается активное усилие (состояние 2), после чего присоединение новой молекулы АТФ вызывает отсоединение головки от актина (состояние 0). Затем цикл повторяется заново. Переход в состояние 2 и развитие усилия в каждом мостике порождает смещение всей миозиновой нити относительно актина [9]. Строго говоря, имеет ме-

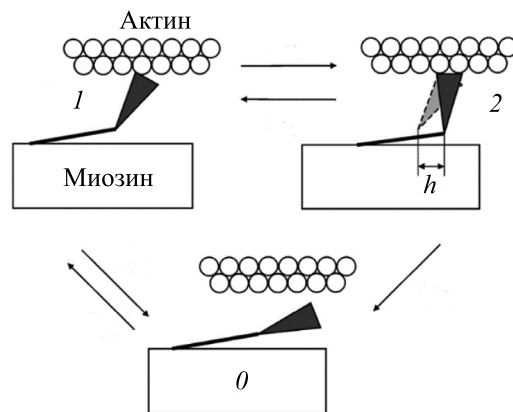


Рис. 1. Схема цикла работы миозиновых мостиков.

сто динамический процесс замещения израсходованной АТФ. Этот процесс оказывает заметное влияние при накоплении «усталостных» изменений на временах, превышающих десятки минут, для движений, не требующих максимальной мышечной активности. В данной работе мы будем считать, что в окружающей среде поддерживается концентрация АТФ, достаточная для функционирования данной системы, и будем рассматривать процесс на характерных временах, не превышающих минут, пока «усталостные» изменения не накапливаются.

Присоединение головки миозина к актину возможно в случае, когда участки их связывания не заблокированы тропомиозиновым тяжем — спиралью, состоящей из нескольких регуляторных белков, закрученной вокруг нити актина. Связывание ионов Ca^{2+} с белком тропонином вызывает поворот тропомиозинового тяжа относительно актиновой нити. В неактивированной мышце тропомиозин закрывает на актине миозин-связывающие участки, а при активации мышцы открывает их. В отсутствие ионов кальция тропомиозин находится в положении, блокирующем участки связывания миозина на актине (В-состояние). После связывания с Ca^{2+} тропонин отсоединяется от актина, в результате чего тропомиозин смещается внутрь продольной борозды, образуемой актиновыми мономерами, и часть миозин-связывающих участков освобождается (С-состояние). Последующее присоединение миозиновых головок к актину перемещает тропомиозин еще дальше — в открытое О-состояние. Такое представление положено в основу описания работы волокна сердечной мышцы, представленного в работах [10, 11].

Используем это описание, немного модифицировав модель с учетом особенностей сокращения волокна скелетной мышцы.

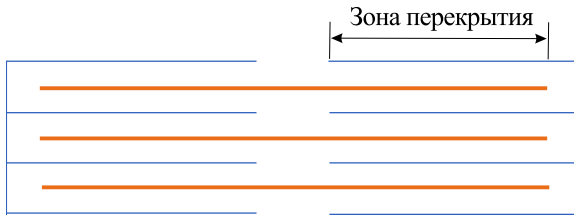


Рис. 2. Схема саркомера.

МОДЕЛЬ РАБОТЫ САРКОМЕРА

Опишем сокращение саркомера в соответствии с моделью [10, 11] шестью дифференциальными нелинейными уравнениями 1-го порядка.

Активное усилие P_i , создаваемое саркомером с номером i , зависит от числа миозиновых мостиков, генерирующих силу:

$$P_i(n_i, \delta_i, \theta_i) = EN_{\text{xb}} N_m W(l_s) n_i (\delta_i + \theta_i) h, \quad (1)$$

где E — жесткость миозиновых мостиков, N_{xb} — количество головок миозина, приходящихся на половину длины миозиновой нити, N_m — количество миозиновых нитей на единицу поперечного сечения саркомера, n_i — доля миозиновых мостиков в саркомере, присоединенных к актину, δ_i — среднее по ансамблю безразмерное смещение миозиновых мостиков после их присоединения к актину, θ_i — доля мостиков, находящихся в состоянии генерации силы, h — перемещение головки миозина из состояния 1 в состояние 2 в отсутствие нагрузок, $W(l_s)$ — длина зоны перекрытия в половине длины саркомера (рис. 2), нормированная своим максимальным значением в рабочем диапазоне длин саркомера:

$$W(l_s) = \begin{cases} 1 - k_{t,1} \left(\frac{l_s - l_{s0,1}}{l_{s0,1}} \right), & l_s \leq l_{s0,1} \\ 1, & l_s \in (l_{s0,1}, l_{s0,2}] \\ 1 - k_{t,2} \left(\frac{l_s - l_{s0,2}}{l_{s0,2}} \right), & l_s > l_{s0,2} \end{cases},$$

где l_s — длина саркомера, $k_{t,1}$ и $k_{t,2}$ — константы кусочно-линейной зависимости, $l_{s0,1}$ и $l_{s0,2}$ — длины саркомера, отвечающие участку максимальной длины зоны перекрытия в саркомере.

Скорость изменения доли присоединенных мостиков в саркомере n_i зависит от максимальной вероятности присоединения миозиновых мостиков A_i (степень активации тонких нитей в зоне перекрытия), скорости присоединения и отсоединения миозиновых мостиков $\Phi(\delta_i)$ и $G(\delta_i)$ соответственно и доли этих мостиков в саркомере:

$$\frac{dn_i}{dt} = f_0^+ (\Phi(\delta_i) (A_i - n_i) - n_i G(\delta_i)),$$

$$\Phi(\delta_i) = \begin{cases} 1, & \delta_i \leq 0 \\ \frac{\delta_*^2}{(\delta_* - \delta_i)^2}, & \delta_i > 0 \end{cases}, \quad (2)$$

$$G(\delta_i) = \begin{cases} b + c\delta_i^2, & \delta_i \leq 0 \\ b + \frac{\delta_i}{\delta_* - \delta_i}, & \delta_i > 0 \end{cases}$$

где f_0^+ — скорость присоединения миозиновых мостиков в начальный момент времени, δ_* — максимальное значение δ_i во время растяжения, b и c — константы модели.

Изменение среднего по ансамблю смещения мостиков δ_i зависит от скорости изменения половины длины саркомера v_s от доли отсоединившихся мостиков:

$$\frac{d\delta_i}{dt} = \frac{1}{2h} v_s - \delta_i \Phi(\delta_i) f_0^+ \frac{A_i - n_i}{n_i}, \quad (3)$$

$$v_s = \frac{dl_s}{dt}.$$

Изменение доли мостиков в мышце, которые генерируют силу, θ_i зависит от среднего смещения мостиков δ_i и отклонения θ_i от стационарного значения $\theta_0(\delta_i)$:

$$\frac{d\theta_i}{dt} = \frac{f_0^+}{\varepsilon} (1 + e^{-\gamma\delta_i}) (\theta_0(\delta_i) - \theta_i); \theta_0(\delta_i) = \frac{e^{-\gamma\delta_i}}{1 + e^{-\gamma\delta_i}}, \quad (4)$$

где γ — параметр модели. Изменение максимальной вероятности присоединения мостиков A_i (степень активации тонких нитей в зоне перекрытия) зависит от безразмерной концентрации ионов Ca^{2+} в мышечных клетках c_i , которая нормирована концентрацией кальция C_0 , соответствующей полунасыщению тропонина при длине саркомера l_{s0} в отсутствие миозиновых головок. Также изменение степени активации пропорционально α_+ — скорости перехода тропомиозина в С- и О-состояния после того, как тропонин связался с Ca^{2+} , и обратно относительной безразмерной скорости перехода регуляторных комплексов в неактивированное состояние $a(n_i\theta_i)$:

$$\frac{dA_i}{dt} = \alpha_+ \left(c_i (1 - A_i)^{\frac{1}{m}} - a(n_i\theta_i) A_i^{\frac{1}{m}} \right), \quad (5)$$

где $a(n_i\theta_i) = (1 + k_n n_i \theta_i)^{-1}$.

Здесь m и k_n — это параметр аппроксимации Хилла зависимости «сила — концентрация кальция» и степень зависимости связывания Ca^{2+}

с тропонином от количества присоединенных к актину миозиновых головок соответственно. В этих соотношениях, по сравнению с приводимыми в работах [10, 11], не учитывается зависимость степени активации саркомера от его длины. Для сердечной мышцы эта зависимость достаточно существенна. На основании работы [12] можно утверждать, что для скелетной мышцы кривая «сила — концентрация кальция» не так сильно зависит от длины саркомера, максимальное отличие составляет около 4%, и величина концентрации кальция, при которой достигается полумаксимальная активация, меняется не существенно по сравнению с сердечной мышцей.

Параметры m и k_n главным образом определяют вид кривой «сила — концентрация кальция». Для нахождения этих параметров для скелетной мышцы используем данные из работы [10]. Для квазистатического режима сокращения зависимость «сила — концентрация кальция» описывается уравнением Хилла:

$$F_{\%}(C, \tilde{n}, C_{50}) = \frac{C^{\tilde{n}}}{C_{50}^{\tilde{n}} + C^{\tilde{n}}}, \quad (6)$$

где $F_{\%}$ — относительное усилие, C — размерная концентрация кальция в мышечной клетке, C_{50} — концентрация кальция, при которой достигается половина усилия, \tilde{n} — наклон зависимости «сила — концентрация кальция».

Для модели (1)–(5) уравнение усилия для квазистатического режима для заданной длины саркомера l_s имеет вид:

$$\begin{aligned} P_{\%}(n_i, \delta_i, \theta_i, l_s) &= \frac{P_i}{P_*} = \frac{EN_{\text{xb}}N_m W(l_s) n_i (\delta_i + \theta_i) h}{P_*}, \\ 0 &= f_0^+ (\Phi(\delta_i)(A_i - n_i) - n_i G(\delta_i)), \\ 0 &= \frac{1}{2h} v_s - \delta_i \Phi(\delta_i) f_0^+ \frac{A_i - n_i}{n_i}, \\ \theta_0(\delta_i) - \theta_i &= 0, \\ 0 &= \alpha_+ \left(c_i (1 - A_i)^{\frac{1}{m}} - a (n_i \theta_i) A_i^{\frac{1}{m}} \right), \end{aligned} \quad (7)$$

где P_* — максимальное усилие, развиваемое в квазистационарном режиме при заданной длине саркомера l_s . Из второго алгебраического уравнения системы (7) при нулевой скорости изменения длины саркомера ($v_s = 0$) можем найти квазистационарное решение для среднего смещения мостиков $\delta_i = 0$. Решение $A_i - n_i = 0$ не подходит, поскольку тогда из первого уравнения получится, что $n_i G(\delta_i) = 0$, но функция $G(\delta_i) > 0$ на физиологических значениях δ_i , поэтому получим, что $n_i = 0$, но в рабочей мышце всегда присутствует какое-то количество присоединенных мостиков.

Поэтому из алгебраических уравнений системы (7) можем получить следующее решение:

$$\begin{aligned} P_{\%}(n_i, 0, \frac{1}{2}, l_s) &= \frac{P_i}{P_*} = \frac{EN_{\text{xb}}N_m W(l_s) n_i h / 2}{P_*}, \\ n_i &= \frac{A_i}{1 + b}, \\ \delta_i &= 0, \\ \theta_i &= \frac{1}{2}, \\ 0 &= \alpha_+ \left(c_i (1 - A_i)^{\frac{1}{m}} - a \left(\frac{n_i}{2} \right) A_i^{\frac{1}{m}} \right), \end{aligned} \quad (8)$$

где для нахождения квазистационарного значения A_i требуется решить нелинейное уравнение в системе (8):

$$\begin{aligned} P_{\%}(c_i, l_s) &= \frac{A_i(c_i) EN_{\text{xb}}N_m W(l_s) h / 2}{1 + b P_*}, \\ 0 &= \alpha_+ \left(c_i (1 - A_i)^{\frac{1}{m}} - a \left(\frac{A_i}{2(1 + b)} \right) A_i^{\frac{1}{m}} \right). \end{aligned} \quad (9)$$

Для нахождения параметров m и k_n для скелетной мышцы зададим набор значений концентраций кальция $C_d = \{c_{i,1}, \dots, c_{i,d}\}$ составим функционал невязки между уравнением Хилла (6) и усилием модели (9):

$$\sum_{j=1}^d (F_{\%}(c_{i,j} \cdot C_0, n, EC_{50}) - P_{\%}(c_{i,j}, l_s))^2, \quad (10)$$

где значения параметров C_{50} , \tilde{n} для зависимости Хилла возьмем из [12]. Параметры m и k_n искали с помощью нелинейного метода наименьших квадратов. Найденные значения параметров m и k_n соответственно равны $m = 2.36$ и $k_n = 0.1$. Отметим, что для скелетной мышцы не проводилось специальных экспериментов по оценке параметра k_n , который отражает степень зависимости связывания Ca^{2+} с тропонином от количества присоединенных к актину миозиновых головок. Поэтому апробировать этот параметр не представляется возможным.

Изменение концентрации ионов кальция c_i в мышечной клетке будем считать зависимым от скорости $Q_i(t)$ притока ионов кальция в мышечную клетку из саркоплазматического ретикула и внеклеточного пространства, от изменения максимальной вероятности присоединения миозиновых мостиков dA_i/dt и отклонения концентрации кальция от c_* — нормированной концентрации кальция в расслабленной мышце. Уравнение для изменения концентрации кальция без зависимости от длины саркомера выглядит следующим образом:

$$\chi(c_i) \frac{dc_i}{dt} = Q_i(t) - \frac{\lambda(c_i - c_*)^2}{c_i^2 + k_\lambda} - \frac{C_{Tn}}{C_0} \frac{dA_i}{dt}, \quad (11)$$

$$\chi(c_i) = \left(1 + \frac{Bk_B}{(c_i + k_B)^2} \right),$$

где B — полная безразмерная концентрация Ca^{2+} -буфера (т.е. веществ, связывающих кальций, не считая тропонина) в мышечных клетках, k_B — нормированная постоянная равновесия буфера (т.е. концентрация кальция, при которой половина буфера связана с кальцием), λ — скорость откачки Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум, c_* — нормированная концентрация кальция в расслабленной мышце, k_λ — константа модели, C_{Tn} — концентрация тропонина, C_0 — концентрация кальция, соответствующая полунасыщению тропонина. В уравнении для изменения концентрации ионов кальция отсутствует зависимость от степени активации тонких нитей вне зоны перекрытия, хотя в исходной модели [10, 11] для сердечной мышцы она присутствует. Этот параметр влияет слабо [12] и им можно пренебречь, особенно в скелетной мышце, где диапазон изменения длин саркомеров при физиологических сокращениях меньше.

Уравнения (1)–(5) и (11) образуют полную систему, описывающую формирование усилия одного саркомера. В данной системе скорость притока ионов кальция в мышечную клетку $Q_i(t)$ является входом и в общем случае должна определяться из экспериментальных данных для конкретного движения мышцы. Для перехода к силе, развиваемой мышцей, необходимо просуммировать усилия всех активных (действующих) саркомеров:

$$F_a = \frac{S}{N_{\text{sarc}}} \sum_{j \in \text{Саркомеры в мышце}} P_j(n_j, \delta_j, \theta_j), \quad (12)$$

где S — площадь поперечного сечения мышцы, N_{sarc} — число саркомеров в поперечнике мышцы.

Мышечное сокращение происходит в результате серии нервных импульсов, поступающих от мотонейронов, активирующих мышечные волокна. Один мотонейрон воздействует на группу (пул) саркомеров, т.е. частота и фаза сигнала для небольшой группы саркомеров оказывается одинаковой. Тем самым мы получаем так называемую двигательную единицу мышцы.

«Полная» модель такой системы должна включать описание групп асинхронно действующих саркомеров и имеет большую размерность. Такая модель требует упрощения для применения в задачах описания движений частей тела человека.

Для упрощения этой модели рассмотрим характерные времена системы (1)–(5), (11), описывающей сокращение одного саркомера.

ХАРАКТЕРНЫЕ ВРЕМЕНА СОКРАЩЕНИЯ САРКОМЕРА И ВВЕДЕНИЕ МАЛЫХ ПАРАМЕТРОВ

Будем рассматривать следующие ограничения на переменные системы.

Долю присоединенных миозиновых мостиков n_i ограничим долей присоединения мостиков в положении равновесия n_i^* ($n_i \in [n_i^*, 1]$). Среднее смещение миозиновых мостиков δ_i в случае сжатия ограничивается величиной $-h$, для безразмерного смещения δ_i соответственно получаем величину, равную 1. В случае растяжения максимальное безразмерное смещение мостиков равно δ_* , в случае нормальной средней величины усилий, когда скорость растяжения мышцы не является максимальной, δ_i можно ограничить величиной $\frac{\delta_*}{2}$: $\delta_i \in [-1, \frac{\delta_*}{2}]$.

Выражение A_i представляет собой максимальную вероятность присоединения миозиновых мостиков, поэтому лежит в пределах от 0 до 1. То же верно и для переменной θ_i , которая описывает вероятность перехода мостиков в состояние генерации силы. Концентрация ионов кальция в мышечной клетке, при которой развивается максимальное усилие, составляет примерно $2 \cdot 10^{-6}$ моль/л [13], что соответствует безразмерной концентрации кальция $c_i = 1$. Снизу безразмерную концентрацию кальция c_i ограничим концентрацией кальция в расслабленной мышце c_* : $c_i \in [c_*, 1]$.

В итоге имеем следующие ограничения области допустимых значений переменных:

$$\begin{aligned} n_i &\in [n_i^*, 1], \\ \delta_i &\in [-1, \frac{\delta_*}{2}], \\ c_i &\in [c_*, 1], \\ A_i &\in [0, 1]. \end{aligned} \quad (13)$$

Приведенные значения позволяют оценить характерные времена различных составляющих движения саркомера. Характерное время изменения доли присоединенных мостиков в мышце оценим из уравнения (2) при нулевом среднем

смещении миозиновых мостиков. Данная ситуация реализуется, например, в состоянии покоя мышцы, когда доля присоединенных мостиков остается практически постоянной ($n_i \approx n_i^*$): часть мостиков отсоединяется, а часть присоединяется и итоговое среднее смещение δ_i равно 0. В таком случае максимальная вероятность присоединения мостиков A_i близка к 1/2. Тогда получаем:

$$t_3 = \frac{1}{(1+b)f_0^+} \approx 0.005 \text{ с}, \quad (14)$$

где f_0^+ — скорость присоединения миозиновых мостиков в начальный момент времени.

Характерное время смещения миозиновых мостиков оценим из уравнения для изменения среднего по ансамблю смещения миозиновых мостиков при условии постоянной длины саркомера (3) в линейном приближении в окрестности положения равновесия. В качестве характерного времени для такого процесса выберем характерное время присоединения мостиков:

$$t_4 = \frac{\varepsilon}{2f_0^+} \approx 0.0004 \text{ с}. \quad (15)$$

Характерное время перехода миозиновых мостиков в состояние генерации силы оценим из линеаризованного уравнения (4) считая, что скорость изменения переменной θ_i пропорциональна f_0^+/ε . Отсюда получим

$$t_4 = \frac{\varepsilon}{2f_0^+} \approx 0.0004 \text{ с}. \quad (16)$$

Характерное время изменения степени активации соответствует уравнению (5) для изменения степени активации. Для уровня усилия $\tilde{F} \approx 50\text{--}60\%$ концентрация ионов кальция в мышечных клетках составляет примерно $0.5 \cdot 10^{-6}$ моль/л, что соответствует безразмерной концентрации кальция $c_i = 0.25$ [13]. Поскольку величина активной силы напрямую зависит от числа присоединенных мостиков, то для развиваемого усилия n_i оценим равным 0.5, а вероятность нахождения мостиков в состоянии генерации силы θ_i будет близка к 1. Тогда

$$t_1 = \frac{1}{0.15\alpha_+} \approx 0.2 \text{ с}. \quad (17)$$

Характерное время изменения концентрации ионов кальция оценим из уравнения (11) для изменения концентрации ионов кальция в клетке в отсутствии притока ионов. Так же рассмотрим уровень мышечного усилия $\tilde{F} \approx 50\text{--}60\%$. Тогда получим оценку $W \approx 2 \text{ с}^{-1}$ и в качестве характерного времени изменения концентрации ионов кальция примем:

$$t_0 = 0.5 \text{ с}. \quad (18)$$

Введенные характерные времена удовлетворяют следующим неравенствам:

$$t_4 \ll t_3 \ll t_2 \ll t_1 \ll t_0. \quad (19)$$

Для проведения упрощений необходимо задать характерное время t_* движения подлежащего анализу. От его значения будет зависеть вид построенной упрощенной модели. Ограничимся здесь наиболее медленными движениями человека с характерными временами порядка $t_* = t_0$. К таким движениям можно отнести, например, движения по удержанию или изменению вертикальной позы.

Для этого случая будем рассматривать следующую иерархию малых параметров:

$$\begin{aligned} \frac{t_1}{t_0} &= \mu_1 \approx 0.4, \\ \frac{t_2}{t_0} &= \mu_2 \approx 0.02, \\ \frac{t_3}{t_0} &= \mu_3 \approx 0.01, \\ \frac{t_4}{t_0} &= \mu_4 \approx 0.001, \\ 0 &< \mu_4 \ll \mu_3 \approx \mu_2 \ll \mu_1 < 1. \end{aligned} \quad (20)$$

Введем безразмерное время τ и характерную величину Δ_* скорости сокращения саркомера v_s :

$$t = t_0 \tau,$$

$$\Delta_* = \frac{2h}{t_2},$$

$$v_s = \Delta_* \tilde{\Delta}_s.$$

Для безразмерного времени τ систему уравнений (1)–(7) запишем в виде:

$$\begin{aligned}
P_j &= P_j(n_j, \delta_j, \theta_j), \\
\mu_3 \frac{dn_j}{d\tau} &= \frac{1}{1+b} (\Phi(\delta_j)(A_j - n_j) - n_j G(\delta_j)), \\
\mu_2 \frac{d\delta_j}{d\tau} &= \tilde{\Delta}_s - \frac{1}{b} \delta_j \Phi(\delta_j) \frac{A_j - n_j}{n_j}, \\
\mu_4 \frac{d\theta_j}{d\tau} &= \frac{2(\theta_0(\delta_j) - \theta_j)}{(1 + e^{-\gamma \delta_j})}, \\
\mu_1 \frac{dA_j}{d\tau} &= \frac{1}{0.15} \left(c_j (1 - A_j)^{\frac{1}{m}} - a(n_j \theta_j) (A_j)^{1/m} \right), \\
\frac{dc_j}{d\tau} &= \frac{1}{2\chi(c_j)} \left(Q_j(t) - \frac{\lambda(c_j - c_*)^2}{(c_j^2 + k_\lambda)} - \frac{C_{Tn} \alpha_+}{C_0} \left(c_j (1 - A_j)^{\frac{1}{m}} - a(n_j \theta_j) (A_j)^{\frac{1}{m}} \right) \right).
\end{aligned} \tag{21}$$

ФРАКЦИОННЫЙ АНАЛИЗ МОДЕЛИ САРКОМЕРА

Упростим модель движения (21) с использованием методики фракционного анализа [14] в модификации, допускающей иерархическую структуру малых параметров [15]. Эта система содержит набор малых параметров $\mu_1, \mu_2, \mu_3, \mu_4$ при старших производных в четырех первых дифференциальных уравнениях. Рассмотрим вспомога-

тельную задачу при наличии постоянного воздействия $Q_i(t) = \text{const}$.

Поскольку малые параметры μ_2 и μ_3 имеют одинаковые порядки ($\mu_2 = 2\mu_3$), будем анализировать эквивалентную с точки зрения процедуры фракционного анализа систему с тремя малыми параметрами μ_1, μ_3, μ_4 , заменив $\mu_2 = 2\mu_3$:

$$\begin{aligned}
P_j &= P_j(n_j, \delta_j, \theta_j), \\
\mu_3 \frac{dn_j}{d\tau} &= \frac{1}{1+b} (\Phi(\delta_j)(A_j - n_j) - n_j G(\delta_j)), \\
\mu_3 \frac{d\delta_j}{d\tau} &= \frac{\tilde{\Delta}_s}{2} - \frac{1}{2b} \delta_j \Phi(\delta_j) \frac{A_j - n_j}{n_j}, \\
\mu_4 \frac{d\theta_j}{d\tau} &= \frac{2(\theta_0(\delta_j) - \theta_j)}{(1 + e^{-\gamma \delta_j})}, \\
\mu_1 \frac{dA_j}{d\tau} &= \frac{1}{0.15} \left(c_j (1 - A_j)^{\frac{1}{m}} - a(n_j \theta_j) (A_j)^{1/m} \right), \\
\frac{dc_j}{d\tau} &= \frac{1}{2\chi(c_j)} \left(Q_j(t) - \frac{\lambda(c_j - c_*)^2}{(c_j^2 + k_\lambda)} - \frac{C_{Tn} \alpha_+}{C_0} \left(c_j (1 - A_j)^{\frac{1}{m}} - a(n_j \theta_j) (A_j)^{\frac{1}{m}} \right) \right).
\end{aligned} \tag{22}$$

Система (22) содержит медленно изменяющуюся переменную c_j и быстрые переменные: θ_j — первой очереди, n_j и δ_j — второй очереди и A_j — третьей очереди. Последовательно проведем анализ однократно вырожденной системы ($\mu_4 = 0$), двукратно вырожденной системы ($\mu_3 = 0, \mu_4 = 0$) и трехкратно вырожденной системы ($\mu_1 = 0, \mu_3 = 0, \mu_4 = 0$). Для каждой из перечисленных систем проверим выполнение требований теоремы Васильевой [15], обеспечивающих корректность

их использования в качестве приближенных моделей системы (22). Основными требованиями, гарантирующими притяжение траекторий исходной системы к многообразию, на котором развиваются медленные движения в силу каждой из вырожденных систем, служат:

1) аналитичность правых частей рассматриваемой системы уравнений;

2) существование изолированного корня конечного (балансировочного) уравнения, в

которое при $\mu_k = 0$ перешло соответствующее уравнение с множителем μ_k при производной,

3) асимптотическая устойчивость по первому приближению и оценка области влияния (притяжения) точек покоя присоединенных систем, порознь описывающих изменение быстрых переменных первой, второй и третьей очереди.

Аналитичность правых частей исходной системы (22) определяет и аналитичность соответ-

ствующих правых частей остальных упрощенных (вырожденных) систем. Уравнение для доли присоединенных мостиков n_j содержит функции $\Phi(\delta_j)$ и $G(\delta_j)$, которые являются непрерывными функциями в рассматриваемой области (13), однако их производные терпят разрыв первого рода при $\delta_j = 0$. Поэтому доопределим при $\delta_j = 0$ производные этих функций с помощью гладкой функции арктангенса:

$$\Phi'(\delta_j) = \begin{cases} 0, & \delta_j < -\delta \\ \frac{8\delta_*^2}{\pi(\delta_* - \delta)^3} \arctan\left(\frac{(\delta_j + \delta)}{2\delta}\right), & \delta_j \in [-\delta, \delta], \\ \frac{2\delta_*^2}{(\delta_* - \delta_j)^3}, & \delta_j > \delta \end{cases} \quad (23)$$

$$G'(\delta_j) = \begin{cases} 2c\delta_j, & \delta_j < -\delta \\ -2c\delta + \frac{4}{\pi} \left(\frac{\delta_*}{(\delta_* - \delta)^2} + 2c\delta \right) \arctan\left(\frac{(\delta_j + \delta)}{2\delta}\right), & \delta_j \in [-\delta, \delta], \\ \frac{\delta_*}{(\delta_* - \delta_j)^2}, & \delta_j > \delta \end{cases}$$

где $\delta \ll 1$. Уравнение для изменения δ_j содержит множитель $1/n_j$, но так как в рассматриваемой области параметров (13) мы не рассматриваем случай $n_j > 1$, что соответствует разорванной мышце, то особенность не возникает. Остальные уравнения не содержат особенностей. В таком приближении правые части в системе уравнений (22)

можно представить в виде аналитических функций, не нарушая последующих выкладок.

ОДНОКРАТНО ВЫРОЖДЕННАЯ СИСТЕМА

Рассмотрим однократно вырожденную для (22) систему ($\mu_4 = 0$):

$$\begin{aligned} P_j &= P_j(n_j, \delta_j, \bar{\theta}_j), \\ \mu_3 \frac{dn_j}{d\tau} &= \frac{1}{1+b} (\Phi(\delta_j)(A_j - n_j) - n_j G(\delta_j)), \\ \mu_3 \frac{d\delta_j}{d\tau} &= \frac{\tilde{\Delta}_s}{2} - \frac{1}{2b} \delta_j \Phi(\delta_j) \frac{A_j - n_j}{n_j}, \\ \mu_1 \frac{dA_j}{d\tau} &= \frac{1}{0.15} \left(c_j (1 - A_j)^{\frac{1}{m}} - a(n_j \bar{\theta}_j) (A_j)^{1/m} \right), \\ \frac{dc_j}{d\tau} &= \frac{1}{2\chi(c_j)} \left(Q_j(t) - \frac{\lambda(c_j - c_*)^2}{(c_j^2 + k_\lambda)} - \frac{C_{Tn}\alpha_+}{C_0} \left(c_j (1 - A_j)^{\frac{1}{m}} - a(n_j \bar{\theta}_j) (A_j)^{\frac{1}{m}} \right) \right), \\ \bar{\theta}_j &= \theta_0(\delta_j). \end{aligned} \quad (24)$$

Конечное уравнение системы (24) имеет один изолированный корень $\bar{\theta}_j = \theta_0(\delta_j)$. Присоединенная система, описывающая изменение быстрой переменной θ_j первой очереди, получается, если перейти в системе уравнений (22) к безразмерному времени $\tilde{\tau}_4 = \frac{\tau}{\mu_4}$, изменяющемуся с той же скоростью, что и эта переменная, и далее принять $\mu_4 = 0$:

$$\frac{d\theta_j}{d\tilde{\tau}_4} = (1 + e^{-\gamma\delta_j})2(\theta_0(\delta_j) - \theta_j). \quad (25)$$

Для каждого значения δ_j присоединенная система имеет единственную точку покоя: $\bar{\theta}_j = \theta_0(\delta_j)$. Записав систему (25) в малых отклонениях от точки покоя, в линейном приближении получим:

$$\begin{aligned} \theta_j &= \bar{\theta}_j + \Delta\theta_j, \\ \frac{d\Delta\theta_j}{d\tilde{\tau}_4} &= \frac{-2}{(1 + e^{-\gamma\delta_j})} \Delta\theta_j. \end{aligned} \quad (26)$$

Коэффициент при $\Delta\theta_j$ отрицателен, следовательно, точка покоя присоединенной системы асимптотически устойчива по первому приближению.

Так как присоединенная система (25) линейна, то область притяжения этой точки покоя — вся плоскость $(\tilde{\tau}_4, \theta_j)$.

ДВУКРАТНО ВЫРОЖДЕННАЯ СИСТЕМА

Составим двукратно вырожденную для (22) систему ($\mu_3 = 0, \mu_4 = 0$):

$$\begin{aligned} P_j &= P_j(\bar{n}_j, \bar{\delta}_j, \bar{\theta}_j), \\ \Phi(\bar{\delta}_j)(A_j - \bar{n}_j) - \bar{n}_j G(\bar{\delta}_j) &= 0, \\ \tilde{\Delta}_s - \frac{1}{b} \bar{\delta}_j \Phi(\bar{\delta}_j) \frac{A_j - \bar{n}_j}{\bar{n}_j} &= 0, \\ \mu_1 \frac{dA_j}{d\tau} &= \frac{1}{0.15} \left(c_j (1 - A_j)^{\frac{1}{m}} - a(\bar{n}_j \bar{\theta}_j) (A_j)^{\frac{1}{m}} \right), \\ \frac{dc_j}{d\tau} &= \frac{1}{2\chi(c_j)} \left(Q_j(t) - \frac{\lambda(c_j - c_*)^2}{(c_j^2 + k_\lambda)} - \frac{C_{\text{Тн}} \alpha_+}{C_0} \left(c_j (1 - A_j)^{\frac{1}{m}} - a(\bar{n}_j \bar{\theta}_j) (A_j)^{\frac{1}{m}} \right) \right), \\ \bar{\theta}_j &= \theta_0(\bar{\delta}_j). \end{aligned} \quad (27)$$

Систему второго и третьего конечных уравнений (27) сведем с помощью соотношений (2) к полиномиальным уравнениям:

$$\begin{cases} \bar{\delta}_j (b + c \bar{\delta}_j^2) - b \tilde{\Delta}_s = 0, & \bar{\delta}_j \leq 0 \\ (1 - b) \bar{\delta}_j^2 + b(\delta_* + \tilde{\Delta}_s) \bar{\delta}_j - b \tilde{\Delta}_s \delta_* = 0, & \bar{\delta}_j > 0 \end{cases}, \quad (28)$$

которые имеют изолированные решения.

Введем безразмерное время $\tilde{\tau}_3 = \frac{\tau}{\mu_3}$ и запишем присоединенную систему второй очереди:

$$\begin{aligned} \frac{dn_j}{d\tilde{\tau}_3} &= \frac{1}{1+b} (\Phi(\delta_j)(A_j - n_j) - n_j G(\delta_j)), \\ \frac{d\delta_j}{d\tilde{\tau}_3} &= \frac{\tilde{\Delta}_s}{2} - \frac{1}{2b} \delta_j \Phi(\delta_j) \frac{A_j - n_j}{n_j}. \end{aligned} \quad (29)$$

Перепишем (29) в малых отклонениях от точки покоя $\delta_j = \bar{\delta}_j$ и $n_j = \bar{n}_j$ и рассмотрим соответствующую систему первого приближения:

$$\begin{aligned} \delta_j &= \Delta\delta_j + \bar{\delta}_j, \\ n_j &= \Delta n_j + \bar{n}_j, \\ \frac{d\Delta n_j}{d\tilde{\tau}_3} &= -\frac{\Phi(\bar{\delta}_j) + G(\bar{\delta}_j)}{1+b} \Delta n_j + \frac{1}{1+b} (\Phi'(\bar{\delta}_j)(A_j - \bar{n}_j) - \bar{n}_j G'(\bar{\delta}_j)) \Delta\delta_j, \\ \frac{d\Delta\delta_j}{d\tilde{\tau}_3} &= -\frac{1}{2b} (\Phi(\bar{\delta}_j) + \bar{\delta}_j \Phi'(\bar{\delta}_j)) \frac{A_j - \bar{n}_j}{\bar{n}_j} \Delta\delta_j + \frac{1}{2b} \bar{\delta}_j \Phi(\bar{\delta}_j) \frac{A_j}{(\bar{n}_j)^2} \Delta n_j. \end{aligned} \quad (30)$$

Можно показать, что при всех рассматриваемых значениях параметров точка покоя присо-

единенной системы (29) асимптотически устойчива по первому приближению и решение этой

системы, отвечающее начальному условию $n_j = n_j(0)$, $\delta_j = \delta_j(0)$, принадлежит области влияния точки покоя.

ТРЕХКРАТНО ВЫРОЖДЕННАЯ СИСТЕМА

Рассмотрим трехкратно вырожденную для (22) систему ($\mu_1 = 0$, $\mu_3 = 0$, $\mu_4 = 0$):

$$\begin{aligned} P_j &= P_j(\bar{n}_j, \bar{\delta}_j, \bar{\theta}_j), \\ \bar{n}_j &= \frac{\Phi(\bar{\delta}_j) \bar{A}_j}{\Phi(\bar{\delta}_j) + G(\bar{\delta}_j)}, \\ \frac{\tilde{\Delta}_s}{2} - \frac{1}{2b} \bar{\delta}_j \Phi(\bar{\delta}_j) \frac{\bar{A}_j - \bar{n}_j}{\bar{n}_j} &= 0, \\ c_j(1 - \bar{A}_j)^{\frac{1}{m}} - a(\bar{n}_j \bar{\theta}_j)(\bar{A}_j)^{\frac{1}{m}} &= 0, \\ \frac{dc_j}{d\tau} &= \frac{1}{2\chi(c_j)} \left(Q_j(t) - \frac{\lambda(c_j - c_*)^2}{(c_j^2 + k_\lambda)} \right), \\ \bar{\theta}_j &= \theta_0(\bar{\delta}_j). \end{aligned} \quad (31)$$

Корень \bar{A}_j четвертого уравнения системы (31) можно найти, подставив второе уравнение этой системы в четвертое уравнение, после чего последнее переходит в уравнение с неизвестной переменной \bar{A}_j . Это уравнение имеет решение, поскольку функция, ноль которой требуется найти, гладкая в диапазоне (13) и имеет разные знаки на концах отрезка $\bar{A}_j \in [0, 1]$.

Введем безразмерное время $\tilde{\tau}_1 = \frac{\tau}{\mu_1}$ и запишем присоединенную систему третьей очереди:

$$\frac{dA_j}{d\tilde{\tau}_1} = \frac{1}{0.15} \left(c_j(1 - A_j)^{\frac{1}{m}} - a(\bar{n}_j \bar{\theta}_j)(A_j)^{\frac{1}{m}} \right). \quad (32)$$

Перепишем (32) в малых отклонениях от точки покоя $A_j = \bar{A}_j$ и рассмотрим соответствующую систему первого приближения:

$$\begin{aligned} A_j &= \Delta A_j + \bar{A}_j, \\ \frac{d\Delta A_j}{d\tilde{\tau}_1} &= \frac{c_j(1 - \bar{A}_j)^{\frac{1}{m}}}{0.15m} \left\{ -\frac{1}{(1 - \bar{A}_j)} - \frac{1}{\bar{A}_j} + a(\bar{n}_j \bar{\theta}_j) \Big|_{A_j = \bar{A}_j} \frac{k_n m \theta_0(\bar{\delta}_j)}{1 + \frac{G(\bar{\delta}_j)}{\Phi(\bar{\delta}_j)}} \right\} \Delta A_j. \end{aligned} \quad (33)$$

Эта система имеет асимптотически устойчивую точку покоя: $\Delta A_j = 0$.

Проверим, что решение присоединенной системы (32), отвечающее начальному условию $A_j = A_j(0)$ принадлежит области влияния точки покоя. Будем рассматривать начальные условия $A_j = A_j(0) \in [0, 1]$, лежащие в диапазоне (13). Разобьем область допустимых значений переменной A_j на две: $D_1 = \{A_j; A_j \in [0, \bar{A}_j]\}$, $D_2 = \{A_j; A_j \in (\bar{A}_j, 1]\}$. В области D_1 правая часть присоединенной системы будет положительна, поскольку

$$\left(c_j(1 - A_j)^{\frac{1}{m}} - a(\bar{n}_j \bar{\theta}_j)(A_j)^{\frac{1}{m}} \right) \Big|_{A_j=0} = c_j > 0, \quad (34)$$

и можно показать, что правая часть системы имеет отрицательную производную во всей области определения A_j .

Следовательно, для всех траекторий с начальными условиями из D_1 переменная A_j будет возрастать, приближаясь к точке покоя \bar{A}_j . Аналогично в области D_2 правая часть присоединенной системы будет отрицательна, и для всех траекто-

рий с начальными условиями из D_2 переменная A_j будет убывать до точки покоя \bar{A}_j . Тем самым, область начальных условий $A_j \in [0, 1]$ принадлежит области влияния точки покоя.

Таким образом, в трех последовательных вырождениях системы (22), получим следующую упрощенную систему:

$$\begin{aligned} \tilde{P}_j &= EN_{xb} N_m W(l_s) \bar{n}_j (\bar{\delta}_j + \bar{\theta}_j) h, \\ \bar{n}_j &= \frac{\Phi(\bar{\delta}_j) \bar{A}_j}{\Phi(\bar{\delta}_j) + G(\bar{\delta}_j)}, \\ 0 &= \frac{1}{2\Delta_s} v_s - \frac{1}{2b} \bar{\delta}_j G(\bar{\delta}_j), \\ \bar{\theta}_j &= \theta_0(\bar{\delta}_j), \\ c_j(1 - \bar{A}_j)^{\frac{1}{m}} - a(\bar{n}_j \bar{\theta}_j)(\bar{A}_j)^{\frac{1}{m}} &= 0, \\ \frac{dc_j}{d\tau} &= \frac{1}{2\chi(c_j)} \left(Q_j(t) - \frac{\lambda(c_j - c_*)^2}{(c_j^2 + k_\lambda)} \right). \end{aligned} \quad (35)$$

В соответствии с методом «замороженных коэффициентов» [14], эта система при медленном изменении $Q_j(t)$ будет приближенно описывать сокращение саркомера на характерных временах

$\tau \sim [O(-\mu_1 \ln \mu_1), 1]$ вне пограничного слоя малой ширины. Для отвечающих условиям (20) числовых значений параметров погрешность системы (35) имеет порядок $O(\mu_1)$, ширина пограничного слоя — порядок $O(-\mu_1 \ln \mu_1)$.

Схожая процедура упрощения применима и для других классов движений, характерное время t_* которых может быть соизмеримым с одним из характерных времен рассматриваемой системы (1)–(5), (11) (t_4, t_3, t_2, t_1).

ПОСТРОЕНИЕ МОДЕЛИ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ

Результаты предыдущего параграфа напрямую неприменимы к моделированию сокращения одиночного мышечного волокна, возбуждаемого единичным нервным импульсом, так как характерное время изменения потенциала в ходе импульса мало. Приведенный выше анализ показывает, что характерное время изменения входного сигнала является основным параметром, отвечающим за корректность применения упрощенной модели. Тогда для описания тетанического мышечного сокращения (состояния длительного сокращения, непрерывного напряжения мышцы, возникающего при поступлении к ней через мотонейрон нервных импульсов с высокой частотой) — когда изменение суммарного воздействия на мышцу достаточно гладкое, представляется допустимым использование приближенной модели (35) «медленного» сокращения саркомера.

Применим упрощенную модель саркомера (35) для построения упрощенной модели мышеч-

ного волокна. Как указывалось выше, усилие, создаваемое мышцей, формируется из усилий всех саркомеров. Для упрощенной модели саркомера тогда имеем:

$$\begin{aligned} \tilde{F}_a &= \frac{SEN_{\text{xb}} N_m h}{N_{\text{sarc}}} \sum_{\substack{j \in \text{Саркомеры} \\ \text{в мышце}}} W(l_s) \bar{n}_j (\bar{\delta}_j + \bar{\theta}_j), \\ \bar{n}_j &= \frac{\Phi(\bar{\delta}_j) \bar{A}_j}{\Phi(\bar{\delta}_j) + G(\bar{\delta}_j)}, \\ 0 &= \frac{1}{2\Delta_*} v_s - \frac{1}{2b} \bar{\delta}_j G(\bar{\delta}_j), \\ \bar{\theta}_j &= \theta_0(\bar{\delta}_j), \\ c_j (1 - \bar{A}_j)^{\frac{1}{m}} - a(\bar{n}_j \bar{\theta}_j) (\bar{A}_j)^{\frac{1}{m}} &= 0, \\ \frac{dc_j}{d\tau} &= \frac{1}{2\chi(c_j)} \left(Q_j(t) - \frac{\lambda(c_j - c_*)^2}{(c_j^2 + k_\lambda)} \right). \end{aligned} \quad (36)$$

Для построения упрощенной модели длину каждого саркомера оценим как отношение длины мышцы к количеству саркомеров в миофибрилах вдоль мышцы N_{sarc} :

$$l_s \approx \frac{L}{N_{\text{sarc}}}, \quad N_{\text{sarc}} \approx \frac{L_m}{l_{\text{so}}}, \quad (37)$$

где L — длина мышцы, L_m — длина мышцы в нерастянутом состоянии, l_{so} — средняя длина саркомера (состояние саркомера в ненапряженной мышце). Тогда параметры $W(l_s), \bar{\delta}_j, \bar{\theta}_j$ не будут зависеть от саркомера:

$$\begin{aligned} \tilde{F}_a &= SEN_{\text{xb}} N_m h W \left(\frac{L}{N_{\text{sarc}}} \right) \frac{(\bar{\delta} + \bar{\theta}) \Phi(\bar{\delta})}{\Phi(\bar{\delta}) + G(\bar{\delta})} \frac{1}{N_{\text{sarc}}} \sum_{\substack{j \in \text{Саркомеры} \\ \text{в мышце}}} \bar{A}_j, \\ \bar{n}_j &= \frac{\Phi(\bar{\delta}) \bar{A}_j}{\Phi(\bar{\delta}) + G(\bar{\delta})}, \\ 0 &= \frac{1}{2\Delta_*} v_s - \frac{1}{2b} \bar{\delta} G(\bar{\delta}), \\ \bar{\theta} &= \theta_0(\bar{\delta}), \\ c_j (1 - \bar{A}_j)^{\frac{1}{m}} - a(\bar{n}_j \bar{\theta}) (\bar{A}_j)^{\frac{1}{m}} &= 0, \\ \frac{dc_j}{d\tau} &= \frac{1}{2\chi(c_j)} \left(Q_j(t) - \frac{\lambda(c_j - c_*)^2}{(c_j^2 + k_\lambda)} \right), \\ v_s &= \frac{d}{dt} \left(\frac{L}{N_{\text{sarc}}} \right). \end{aligned} \quad (38)$$

Выше сделана замена $\bar{\delta}_j = \bar{\delta}$, $\bar{\theta}_j = \bar{\theta}$. То есть сила, построенная таким образом, будет пропорциональна некоторому среднему уровню активации \bar{A} в мышце:

$$\begin{aligned}\tilde{F}_a &= SEN_{xb} N_m h W \left(\frac{L}{N_{sarc}} \right) \frac{(\bar{\delta} + \bar{\theta}) \Phi(\bar{\delta})}{\Phi(\bar{\delta}) + G(\bar{\delta})} \bar{A}, \\ \bar{A} &= \frac{1}{N_{sarc}} \sum_{\substack{j \in \text{Саркомеры} \\ \text{в мышце}}} \bar{A}_j.\end{aligned}\quad (39)$$

Поскольку уровень активации \bar{A}_j в каждом саркомере определяется концентрацией ионов кальция в саркомере c_j , то получается, что для определения среднего уровня активации требуется вычислить концентрации кальция в каждом саркомере. В дополнение к этому скорость притока Q_j ионов кальция в мышечную клетку не обязана быть медленно меняющейся функцией, поскольку она зависит от сигнала, приходящего по мотонейрону со спинного мозга. Сделаем формальную замену Q_j на некоторую усредненную скорость притока ионов кальция $\bar{Q}(t)$. Тогда вместо набора уравнений на c_j получим всего лишь одно уравнение на среднюю концентрацию кальция в мышце \bar{c} , которая позволит определить средний уровень активации в мышце \bar{A} :

$$\begin{aligned}\tilde{F}_a &= SEN_{xb} N_m h W \left(\frac{L}{N_{sarc}} \right) \frac{(\bar{\delta} + \bar{\theta}) \Phi(\bar{\delta})}{\Phi(\bar{\delta}) + G(\bar{\delta})} \bar{A}, \\ \bar{n} &= \frac{\Phi(\bar{\delta}) \bar{A}}{\Phi(\bar{\delta}) + G(\bar{\delta})}, \\ 0 &= \frac{1}{2\Delta_*} v_s - \frac{1}{2b} \bar{\delta} G(\bar{\delta}), v_s = \frac{d}{dt} \left(\frac{L}{N_{sarc}} \right), \\ \bar{\theta} &= \theta_0(\bar{\delta}), \\ \bar{c} (1 - \bar{A})^{\frac{1}{m}} - a(\bar{n}\bar{\theta}) (\bar{A})^{\frac{1}{m}} &= 0, \\ \frac{d\bar{c}}{d\tau} &= \frac{1}{2\chi(\bar{c})} \left(\bar{Q}(t) - \frac{\lambda(\bar{c} - c_*)^2}{(\bar{c}^2 + k_\lambda)} \right).\end{aligned}\quad (40)$$

Сделанный выше формальный переход к средней скорости притока ионов кальция в мышце $\bar{Q}(t)$ позволяет выписать простую систему для нахождения мышечной силы, которая бы учитывала в интегральном виде процессы, протекающие в мышце.

МОДЕЛИРОВАНИЕ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ

Рассмотрим систему, которая состоит из мышцы находящейся под действием постоянной силы \mathcal{P} . Тогда изменение длины мышцы x под действием этой силы описывается уравнением:

$$\begin{aligned}m_0 \ddot{x} &= \mathcal{P} - F, \\ F &= F_p + F_a = k(x - x_0) + \frac{S}{N_{sarc}} \sum_{\substack{j \in \text{Саркомеры} \\ \text{в мышце}}} P_j(n_j, \delta_j, \theta_j),\end{aligned}\quad (41)$$

где \mathcal{P} — сила, создаваемая мышцей, F_p — пассивная составляющая силы мышцы, обусловленная ее упругими свойствами, k — пассивная жесткость мышцы, x_0 — начальная длина мышцы, m_0 — масса мышцы. Для косвенной проверки упрощенной модели (40) и нахождения усредненной скорости притока ионов кальция $\bar{Q}(t)$ вместо общей модели с большим количеством саркомеров рассмотрим упрощенную задачу, а именно рассмотрим систему с 5 параллельно соединенными двигательными единицами, на каждую из которых будем подавать воздействие Q_i . Будем считать, что $Q_i(t)$ представляет собой функцию, описывающую серию импульсов:

$$Q_i(t) = \begin{cases} Q_*, t \in [t_{k,i}, t_{k,i} + \tau] \\ 0, t \notin [t_{k,i}, t_{k,i} + \tau] \end{cases}, \quad (42)$$

где $t_{k,i}$ — моменты времени, в которые начинается мышечная активность, τ — длительность этой ак-

тивности. Задавая различные значения $t_{k,i}$, можно регулировать частоту и фазу каждого из сигналов по отдельности. Зададим такие значения $t_{k,i}$, чтобы смоделировать импульсный сигнал с частотой 30 Гц. Сдвиг фаз между импульсами для различных двигательных единиц зададим равным $T/6$, где T — период между спайками. Найдем теперь усредненную скорость притока ионов кальция $\bar{Q}(t)$. Сформируем $\bar{Q}(t)$ как среднюю активность по всем двигательным единицам $Q_i(t)$, $i = 1, \dots, 5$ и по всему времени активности:

$$\bar{Q}(t) = \begin{cases} \frac{1}{t_2 - t_1} \int_{t_1}^{t_2} \left(\frac{1}{5} \sum_{i=1}^5 Q_i(t) \right) dt, t \in [t_1, t_2], \\ 0, t \notin [t_1, t_2] \end{cases}, \quad (43)$$

где t_1 и t_2 — моменты времени начала и конца мышечной активности соответственно. Функция, описываемая выражением (43), представляет

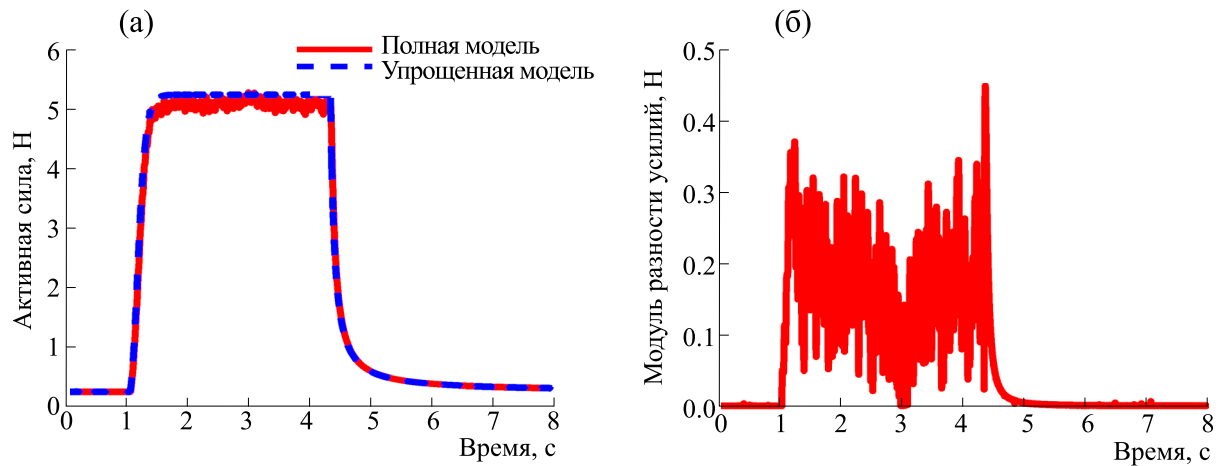


Рис. 3. Левый график — активное усилие, создаваемое мышцей (полная модель — сплошная линия, упрощенная модель — пунктирная линия). Правый график — модуль разности между усилием в полной модели и усилием в упрощенной модели. Масса мышцы — 10 кг. Постоянная сила $P = 10$ Н. Параметры модели представлены в табл. 1.

собой кусочно-постоянную функцию, которая терпит скачок при t_1 и t_2 . Результаты интегрирования упрощенной системы представлены на рис. 3. Значения параметров, которые использовались при интегрировании, представлены в табл. 1.

Начало мышечной активности $t_1 = 1$ с, а конец мышечной активности $t_2 \approx 4.2$ с. Решение, получаемое из упрощенной модели, достаточно хорошо описывает поведение мышцы. Средняя амплитуда усилия на всем участке активности $[t_1, t_2]$ для полной системы равна 4.84 Н, для упрощенной системы средняя амплитуда — 5.00 Н, то есть разница составляет примерно 3.3%. Таким образом, построенная упрощенная модель мышцы может описывать достаточно хорошо мышечное усилие, используя только один входной сигнал — среднюю активность по всем двигательным единицам и по всему времени активности. Предполагается, что в качестве такого сигнала можно использовать, например, огибающую миограммы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе обсуждается модель сокращения скелетной мышцы, построенная на основе модели сокращения мышечного волокна. Существенным достоинством такой модели представляется хорошее знание параметров, определяемых на клеточном уровне. Такая модель имеет небольшое число неизвестных параметров. Использование процедуры фракционного анализа [15] для упрощения модели позволило перейти от модели группы синхронно активируемых волокон к описанию сокращения всего ансамбля активных мышечных единиц. Использование предложенной упрощенной модели для описания сокращения одиночно-

го мышечного волокна, возбуждаемого единичным нервным импульсом, оказывается невозможным, так как характерное время изменения потенциала в ходе импульса мало. Тем не менее, для описания тетанического мышечного сокращения, когда изменение суммарного воздействия на мышцу достаточно гладкое, использование предлагаемой приближенной модели представляется допустимым. Это подтверждается численным интегрированием задачи для небольшого ансамбля двигательных единиц. Оно показало, что построенная таким образом модель сокращения мышцы с погрешностью порядка 5–10% описывает поведение более полной модели мышцы, учитывающей асинхронную иннервацию отдельных групп двигательных единиц.

Вид упрощенной модели показывает, что в полном описании содержится нелинейная «упругая» составляющая усилия. В отличие от принятых моделей Хилла и λ -модели выведенная в статье упрощенная модель, помимо этого, включает единственное дифференциальное уравнение на среднюю концентрацию ионов кальция в мышце, что может оказаться значимым при описании процессов, развивающихся во времени.

Если деформации мышцы достаточно малы, то упрощенную систему уравнений можно рассматривать в линейном приближении.

Предлагаемая процедура построения упрощенной модели при выделении другого характерного времени позволит рассматривать упрощенные соотношения математической модели на разных временных масштабах, например для быстрых движений с характерными временами порядка 0.1 с.

Таблица 1. Параметры модели

Обозначение	Параметр	Значение
h	Перемещение головки миозина из состояния 1 в состояние 2 в отсутствие нагрузок	10 нм
c	Константа модели	8.5
ε	Константа модели	0.05
γ	Константа модели	4
k_n	Зависимость связывания Ca^{2+} с тропонином от количества присоединенных к актину миозиновых головок	0.1
m_0	Масса	10 кг
E	Жесткость миозиновых мостиков	0.0025 Н/м
N_{xb}	Количество головок миозина, приходящихся на половину длины миозиновой нити	150
N_m	Количество миозиновых нитей на единицу поперечного сечения саркомера	$2.5 \cdot 10^{14} \text{ м}^{-2}$
f_0^+	Скорость протекания процесса присоединения миозиновых головок	75 с^{-1}
α_+	Скорость перехода тропомиозина в С- и О-состояния	35 с^{-1}
λ	Скорость откачки Ca^{2+}	500 с^{-1}
c_*	Нормированная концентрация кальция в расслабленной мышце	0.05
k_λ	Константа модели	0.15
C_{Tn}	Концентрация тропонина	$8 \cdot 10^{-6} \text{ моль/л}$
C_0	Концентрация кальция, соответствующая полу насыщению тропонина	$2 \cdot 10^{-6} \text{ моль/л}$
k	Пассивная жесткость мышц	$1.3 \cdot 10^6 \text{ Н/м}$
B	Полная безразмерная концентрация Ca^{2+}	50
k_B	Концентрация кальция, при которой половина Ca^{2+} -буфера связана с кальцием	0.5
S	Площадь поперечного сечения мышцы	15.2 см^2
m	Параметр аппроксимации Хилла зависимости «сила—концентрация кальция»	2.36
k_t	Константа модели	$-15/4$
δ_*	Максимальное среднее безразмерное смещение мостиков во время растяжения	0.4
l_{so}	Длина саркомеров в среднем положении сустава в мышце	2 мкм
b	Константа модели	1.5
N_{sarc}	Число саркомеров в миофибрилах вдоль мышцы	$7.2 \cdot 10^4$
x_0	Начальная длина мышцы	14.08 см

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы статьи выражают благодарность А.К. Цатуряну за советы и помощь по адаптации модели для скелетной мышцы человека.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Публикация частично подготовлена в рамках реализации Программы создания и развития научного центра мирового уровня «Сверхзвук» на 2020—

2025 годы при финансовой поддержке Минобрнауки России (Соглашение № 075-15-2020-923).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с изложенными в статье данными.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания собственных исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hill A. V. The heat of shortening and dynamics constants of muscles. *Proc. Roy. Soc. Lond.*, **126** (843), 136–195, 1938.
- Huxley A. Muscle structure and theories of contraction. *Progr. Biophys. Biophys. Chem.*, **7**, 255–318, 1957.
- Дещеревский В. И. *Математические модели мышечного сокращения* (Наука, М., 1977).
- Черноус Д. А. и Шилько С. В. Актуаторная функция мышц: модель генерации силы при изометрическом возбуждении. *Рос. журн. биомеханики*, **12** (1), 13–21, 2008.
- Фельдман А. *Центральные и рефлекторные механизмы управления движениями* (Наука, М., 1979).
- Latash M. and Zatsiorsky V. *Biomechanics and motor control: defining central concepts* (Acad. Press, San Diego, 2015). DOI: 10.1016/C2013-0-18342-0
- Зациорский В. и Прилуцкий Б. Нахождение усилий мышц человека по заданному движению. *Совр. проблемы биомеханики*, № 7, 81–123 (1993).
- Peshin S., Karakulova J., and Kuchumov A. A coupled electro-mechanical approach for early diagnostic of carpal tunnel syndrome. *MedRxiv* (2023), DOI: 10.1101/2023.06.16.23291511
- Кубасова Н. А. и Цатурян А. К. Молекулярный механизм работы актин-миозинового мотора в мышце. *Успехи биол. химии*, **51**, 233–282 (2011).
- Syomin F. A. and Tsaturyan A. K. A simple model of cardiac muscle for multiscale simulation: Passive mechanics, crossbridge kinetics and calcium regulation. *J. Theor. Biol.*, **420**, 105–116 (2017).
- Syomin F. A., Zberia M. V., and Tsaturyan A. K. Multi-scale simulation of the effects of atrioventricular block and valve diseases on heart performance. *Int. J. Numer. Methods Biomed. Engineer.*, **35** (7), e3216 (2019). DOI: 10.1002/cnm.3216
- Konhilas J., Irving T., and de Tombe P. Length-dependent activation in three striated muscle types of the rat. *J. Physiol.*, **544**, 225–236 (2002).
- Fryer M. and Neering I. Actions of caffeine on fast- and slow-twitch muscles of the rat. *J. Physiol.*, **416** (1), 435–454 (1989).
- Новожилов И. *Фракционный анализ* (МГУ, М., 1995).
- Влахова А. *Математические модели движения колесных аппаратов* (АНО «Ижевский институт компьютерных исследований», Ижевск, 2014).

Simplified Model of Skeletal Muscle Contraction Dynamics

I.D. Bekerov*, A.V. Vakhova*, and P.A. Kruchinin*

*Department of Mechanics and Mathematics, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1, Moscow, 119992 Russia

The skeletal muscle contraction model as a complex of active motor units (sarcomeres) is discussed. The sarcomere model takes into account that forces are generated by myosin bridges interacting with actin filaments in muscle myofibrils. The input of the model is the rate of calcium ion influx into muscle cells, which is assumed to be proportional to the motor neurons potential. The description of the muscle force as a whole uses averaging over an ensemble of motor units. The parameters of the model are adapted to describe contraction of a skeletal muscle sarcomere. The transition from contraction of a single sarcomere to slow contraction of the whole muscle is constructed using motion separation methods. The model of “slow” contraction of a single muscle fiber excited by a single nerve impulse has no independent value because the characteristic time of change of the impulse potential is short. Nevertheless, for description of tetanic muscle contraction, when the change in the total action on the muscle is smooth enough, it seems acceptable to use such an approximate model. Approximate numerical estimates of the error of the constructed model for a simplified example are given.

Keywords: skeletal muscle, muscle contraction, muscle model