

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ВЛИЯНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ С ПОМОЩЬЮ СОВМЕЩЁННЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ И КОМПЬЮТЕРНЫХ МОДЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ КАРДИОМИОЦИТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ИНДУЦИРОВАННЫХ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Синицына А.П. (Институт биофизики будущего МФТИ), **Семидетнов И.С.** (Институт биофизики будущего МФТИ), **Слотвицкий М.М.** (Институт биофизики будущего МФТИ),
Научный руководитель – кандидат биологических наук, ст.н.с, Цвеляя В.А.
(Институт биофизики будущего МФТИ)

Введение. Кардиомиоциты, полученные из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека (hiPSC-CM) используются для скрининга безопасности препаратов *in vitro*. Традиционное удлинение интервала QT в качестве маркера аритмогенности в настоящее время подвергается сомнению. Кроме того, инициатива по комплексному анализу аритмий In Vitro (CiPA) рекомендует использовать компьютерное моделирование *in silico* в качестве более комплексного подхода к тестированию на аритмогенность в сочетании со скринингом hiPSC-CM *in vitro* [1]. Данная работа представляет собой инновационную платформу, объединяющую тест на аритмогенность *in vitro* с моделями *in silico* для оценки потенциального эффекта медикаментозного воздействия на ионные токи и электрофизиологические межклеточные связи. С помощью компьютерного моделирования можно оценить потенциальные кардиологические риски, вызванные лекарственными препаратами. На примерах лидокаина и циклофосамида была изучена возможность заранее корректно отображать клинические проявления побочных эффектов при помощи интегративной экспериментальной и компьютерной платформы.

Основная часть. Кардиомиоциты, полученные из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека, использовались как субстрат для тестирования препаратов на аритмогенность *in vitro*. В качестве тестируемых лекарственных средств были выбраны Лидокаин I (100, 200 и 300 мкМ), являющийся блокатором натриевых каналов, а также Циклофосфамид, являющийся разобщителем клеточных связей. Тест на аритмогенность проводился следующим образом: на монослое культуры кардиомиоцитов создавалось острое непроводящее препятствие, создающее искривление фронта волны возбуждения, способное вызвать появление так называемых реентри - спиральных волн, которые являются одной из причин аритмий. Фронт волны возбуждения визуализировался посредством метода оптического картирования.

Далее производилось построение компьютерной модели проведения возбуждения в клеточных монослоях, а также изучение воздействия лекарственных препаратов *in silico* и сравнение с экспериментальными данными. Моделирование воздействия лекарственных средства на ткани производилось путем избирательного блокирования ионных токов, а также физического разобщения клеток.

Серия экспериментов с компьютерным моделированием для изучения электрофизиологии в тканевых монослоях с клеточной структурой включает в себя 2 типа моделирования: модель Поттса [2] для создания структуры сердечной ткани и модель без клеточной структуры.

В первом случае гетерогенность ткани была достигнута путём введения областей с различной проводимостью, соответствующих кардиомиоцитам, коннекسينам и межклеточной границе. Проводимость областей соотносилась как 15/500/1000 соответственно [2].

Во втором случае, чтобы имитировать неоднородность ткани, 10% случайно выбранных элементов имели проводимость значительно ниже стандартной (0,8 мС/мкФ). Размер структурной единицы слоя составлял 50x50 мкм. Для разбиения фронта волны использовалось препятствие с большим радиусом кривизны. В качестве модели электрофизиологии кардиомиоцитов *in silico* использовалась модель Kernik 2019. Для моделирования волновой

динамики использовался инструмент OpenCARP [3].

Были получены следующие результаты:

- 1) Сравнение потенциала действия (ПД) модели Kernik 2019 и ПД кардиомиоцитов m34sk3 *in vitro* показало их близость в рамках погрешности. Скорости распространения волны возбуждения как в эксперименте, так и в моделировании, оказались также близки.
- 2) *In silico* были протестированы две группы препаратов: проаритмогенные (лидокаин 100 мкМ и хинидин) и антиаритмогенные (лидокаин 200мкМ, 300мкМ, мексилетин, эндоксан). В результате моделирования были получены правильные предсказания риска возникновения реентри и потенциально опасных аритмий для всех шести препаратов. Таким образом, модель позволяет качественно классифицировать препараты.
- 3) При оценке эффективности компьютерной модели для прогнозирования коридора экспериментальных частот получены следующие результаты: все периоды стимуляций появления реентри (430-475 мс для контроля и 485-525 мс для лидокаина 100 мкМ), предсказанные моделью, полностью попадают в экспериментально полученные коридоры 430 ± 49 мс и 533 ± 57 мс для контроля и лидокаина 100 мкМ соответственно. Для лидокаина 200 мкМ реентри не наблюдалось ни в эксперименте *in vitro*, ни в предсказаниях модели. Данная модель не предсказывает избыточных частот появления реентри. Также наблюдался эффект ранней постдеполяризации и увеличение вероятности его возникновения даже в упрощенной электрофизиологической модели, в отличие от эксперимента.

Выводы. Таким образом, моделирование показало хорошую сходимость как с проведёнными экспериментами, так и с опубликованными экспериментальными данными.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 23-74-01028).

Список использованных источников:

1. Yang, X., & Papoian, T. (2018). Moving beyond the comprehensive *in vitro* proarrhythmia assay: Use of human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes to assess contractile effects associated with drug-induced structural cardiotoxicity. *Journal of Applied Toxicology*, 38(9), 1166-1176.
2. Kudryashova, N., Tselaya, V., Agladze, K., & Panfilov, A. (2017). Virtual cardiac monolayers for electrical wave propagation. *Scientific reports*, 7(1), 7887.
3. Plank G. et al. 2021. The openCARP simulation environment for cardiac electrophysiology. *Computer methods and Programs in Biomedicine*. 208. 106223.