

УДК 519.6

DOI:10.25729/ESI.2023.30.2.008

О применимости математической модели Нобла к исследованию потенциала действия клеток миокарда

Нгуен Тхи Тху, Бахтиева Ляля Узбековна

Казанский федеральный университет, Россия, Казань, lbakhtie@yandex.ru

Аннотация. Представлены результаты компьютерной реализации базовой модели потенциала действия нервных волокон Ходжкина-Хаксли и предложенной Ноблом модифицированной модели электрической активности клеток сердца (волокон Пуркинье). Для решения дифференциальных уравнений моделей в среде высокоуровневого программирования Matlab разработаны пользовательские интерфейсы, позволяющие работать с моделями в интерактивном режиме. Симуляция моделей проводилась для различных значений параметров. Анализ полученных результатов и их сравнение с имеющимися экспериментальными и теоретическими данными других авторов подтвердили вывод о том, что модель Нобла (в отличие от модели Ходжкина-Хаксли) достаточно адекватно описывает электрические процессы, происходящие в клетках миокарда, однако для использования этой модели в практических целях необходимо ее дополнить некоторыми параметрами, учитывающими, например, влияние ионов кальция. Авторами настоящей статьи предложена модификация модели Нобла, включающая внешний стимулирующий ток, проведены численные эксперименты. Приведены графические результаты, сделаны практически важные выводы.

Ключевые слова: математическая модель, сердечная деятельность, потенциал действия

Цитирование: Нгуен Т.Т. О применимости математической модели Нобла к исследованию потенциала действия клеток миокарда / Т.Т. Нгуен, Л.У. Бахтиева // Информационные и математические технологии в науке и управлении. – 2023. – № 2(30). – С. 75-82. – DOI:10.25729/ESI.2023.30.2.008.

Введение. Большинство современных математических моделей сердечной деятельности [2-18] основаны на базовой модели Ходжкина-Хаксли [1], дифференциальные уравнения которой определяют потенциал действия аксона кальмара в зависимости от ионных токов, проходящих через клеточную мембрану. В 1962 году Денис Нобл представил одну из первых математических моделей электрической активности сердца [2], в которой уравнения оригинальной модели [1] были адаптированы к клеткам сердечной системы, а именно, к волокнам Пуркинье. Однако, как указал сам автор [2] и показали дальнейшие исследования, модель [2] нуждалась в доработке. В работе [3] сделана попытка учесть ионные токи кальция, но при этом были отброшены некоторые другие параметры, и модель также оказалась несовершенной. В более поздних работах Нобла [4-6] и некоторых других авторов [7-16] наблюдается тенденция к существенному увеличению количества параметров модели, что, на наш взгляд, не всегда оправдано.

В предлагаемой статье представлены результаты численной реализации моделей [1], [2] и проведен анализ полученных графических данных. Показано, что модель [2] (в отличие от модели [1]) достаточно адекватно описывает электрические процессы, происходящие в клетках миокарда. Предложена модификация модели [2], включающая один дополнительный параметр, а именно, внешний стимулирующий ток. Проведены численные эксперименты, сформулированы выводы и некоторые практические рекомендации.

1. Симуляция модели Ходжкина-Хаксли. Модель [1] описывает потенциал действия аксона (нейрита) гигантского кальмара. В рамках этой модели мембрана клетки рассматривается как плоский конденсатор, эквивалентная электрическая схема которого [1] приведена на рисунке 1. Емкостной ток через клеточную мембрану описан как сумма изменений мембранного напряжения V_m и ионных токов, обусловленных, в первую очередь, натриевыми (I_{Na}), калиевыми (I_K) и другими токами (I_{Leak}), в основном, хлорид-ионами. Ионные токи определяются их проводимостями (g) и равновесными потенциалами (E), для которых справедлива формула Нернста

$$E_X = \frac{RT}{zF} \ln \left(\frac{[X]_o}{[X]_i} \right),$$

R – газовая постоянная, T – абсолютная температура, F – число Фарадея, $[X]_o$, $[X]_i$ – наружная и внутренняя концентрация ионов, $z = 1$ для Na^+ и K^+ . Значения ионных токов зависят также от того, как открываются и закрываются ворота канала (воротные переменные m , n , h). Таким образом, дифференциальные уравнения модели [1] являются результатом нелинейных взаимодействий между мембранным напряжением V_m и переменными строби-рования m , h , n для ионов Na^+ , K^+ .

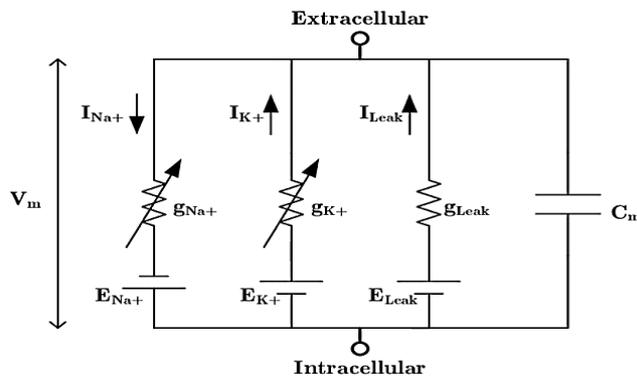


Рис. 1. Электрическая схема клеточной мембраны Ходжкина-Хаксли
Основное уравнение модели [1] имеет вид:

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = -G_{Na} m^3 h (V_m - V_{Na}) - G_K n^4 (V_m - V_{Na}) - G_L (V_m - V_L) + I_{st}, \quad (1)$$

переменные n , m , h связаны с напряжением V_m уравнениями:

$$\begin{aligned} \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V_m)(1 - n) - \beta_n(V_m)n, \\ \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(V_m)(1 - m) - \beta_m(V_m)m, \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(V_m)(1 - h) - \beta_h(V_m)h, \end{aligned} \quad (2)$$

где m и h – ворота активации и инактивации соответственно, n – ворота активации. Параметры системы (2) определяются зависимостями:

$$\begin{aligned} \alpha_n(V_m) &= 0.01 \frac{10 - V_m}{\exp\left(\frac{10 - V_m}{10}\right) - 1}, \quad \beta_n(V_m) = 0.125 \exp\left(\frac{-V_m}{80}\right), \\ \alpha_m(V_m) &= 0.1 \frac{25 - V_m}{\exp\left(\frac{25 - V_m}{10}\right) - 1}, \quad \beta_m(V_m) = 4 \exp\left(\frac{-V_m}{18}\right), \\ \alpha_h(V_m) &= 0.07 \exp\left(\frac{-V_m}{20}\right), \quad \beta_h(V_m) = \frac{1}{\exp\left(\frac{30 - V_m}{10}\right) + 1}, \end{aligned}$$

где C_m – мембранная ёмкость, I_{st} – стимулирующий (внешний) ток, t – время, G_K – максимальная проводимость калия в клетке, возникающая при $n = 1$, G_{Na} – максимальная проводимость натрия в клетке, возникающая при $m = 1$ и $h = 1$, $V_{Na} = E_{Na} - E_r$, $V_K = E_K - E_r$, $V_L = E_L - E_r$, E_r – значение потенциала покоя (для большинства нейритов это величина порядка от -60 до -70 mV), E_{Na} , E_K , E_L – равновесные потенциалы для ионов натрия, калия и токов утечки. Коэффициенты модели получены на основании экспериментальных данных.

Для решения системы уравнений (1) – (2) в среде высокоуровневого программирования Matlab был разработан пользовательский интерфейс, позволяющий работать с моделью в интерактивном режиме. Симуляция модели проводилась для различных значений параметров. На рисунке 2а) представлен результат симуляции при значениях, которые соответствуют нормальному функционированию нейрита (таблице 1).

Здесь потенциал покоя $E_r = -70 \text{ mV}$, $E_{Na} = 55 \text{ mV}$, $E_K = 72 \text{ mV}$, $E_L = -49,387 \text{ mV}$, $C_m = 1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$. Результат соответствует данным работы [1] при тех же параметрах.

Таблица 1. Значения параметров симуляции [1]

V_{ions}	$V_{Na} = 115$	$V_K = -12$	$V_L = 10,6$
g_{ions}	$g_{Na} = 120$	$g_K = 36$	$g_L = 0.3$

Рисунок 2б) получен для потенциала покоя $E_r = -90 \text{ mV}$, который характерен для клеток сердца. Как видим, график потенциала действия здесь не соответствует реальному процессу.

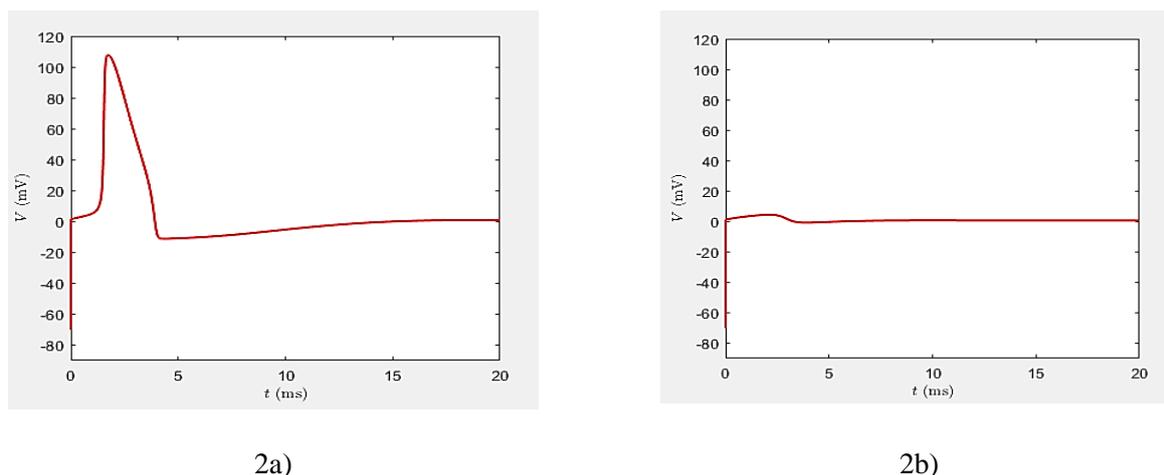


Рис. 2. Симулированный потенциал действия по модели Ходжкина-Хаксли

Анализ полученных результатов показывает, что модель [1] хорошо описывает процессы, происходящие в нервных клетках, однако для клеток сердца она оказывается неприемлемой. В этом случае более адекватной оказывается модель [2].

2. Симуляция модели Нобла. В работе [2] клетка рассматривается как аналог электрической цепи, где мембрана представлена в виде ёмкости, а каналы – в виде электрических проводимостей (рисунок 3). Эквивалентная электрическая схема такой модели приведена на рисунке 4.

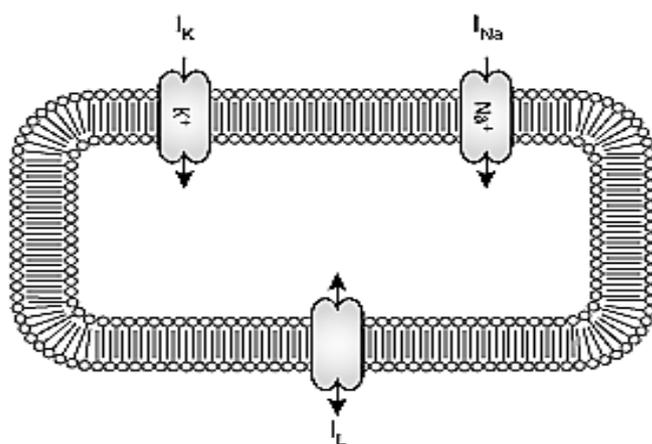


Рис. 3. Схематическая диаграмма клетки в модели Нобла

Существенное качественное отличие схемы [2] от схемы [1] заключается в предположении, что калиевый ток протекает через два нелинейных сопротивления. Параметр I_{K1} представляет входящий ток, а I_{K2} – исходящий ток. Еще одно (спорное, на наш взгляд) предположение Нобла – отсутствие в модели внешнего стимулирующего тока I_{st} .

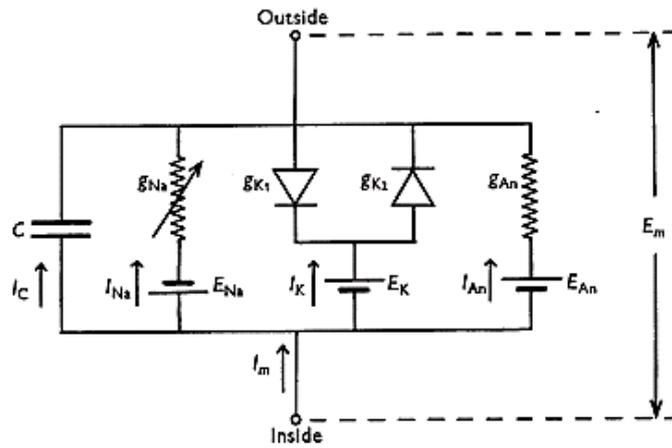


Рис. 4. Эквивалентная электрическая схема мембраны из волокна Пуркинье

Общий подход в [2] основан на численной реконструкции потенциала действия волокон Пуркинье с использованием формализма типа Ходжкина-Хаксли. Скорость изменения мембранного потенциала V_m определяется уравнением

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = -(I_{Na} + I_K + I_L), \quad (3)$$

где мембранный ток натрия определяется формулой

$$I_{Na} = I_{Na}(V_m, t) = (400m^3h + 0.14)(V_m - E_{Na}). \quad (4)$$

Все коэффициенты модели получены на основе большого количества экспериментов, проведенных с волокнами Пуркинье. В частности, коэффициент 400 в формуле (4) и слагаемое 0.14 приводят к значительному увеличению натриевых потоков по сравнению с моделью для нервных волокон [1], так как потенциал покоя клеток сердца (начальное условие для уравнения (3)) значительно ниже (-90 mV), чем потенциал покоя нервных волокон (-60 mV), и для возникновения потенциала действия требуется гораздо больший заряд ионов натрия.

Мембранные токи калия определяются выражениями:

$$I_{K1} = I_{K1}(V_m) = \left(1.2e^{-\frac{V_m+90}{50}} + 0.015e^{\frac{V_m+90}{60}} \right) (V_m - E_K),$$

$$I_{K2} = I_{K2}(V_m, t) = 1.2n^4(V_m - E_K), \quad I_K = I_{K1} + I_{K2}, \quad (5)$$

а ток утечки:

$$I_L = g_L(V_m - E_L) \quad (6)$$

Воротные переменные m, h, n по прежнему связаны с напряжением V_m уравнениями системы (2), но параметры системы определяются зависимостями:

$$\alpha_m = \frac{-0.1(V_m+48)}{e^{-\frac{V_m+48}{15}} - 1}, \quad \beta_m = \frac{0.12(V_m+8)}{e^{\frac{V_m+8}{5}} - 1},$$

$$\alpha_h = 0.17e^{-\frac{V_m+90}{20}}, \quad \beta_h = \frac{1}{e^{\frac{V_m+42}{10}} + 1}, \quad (7)$$

$$\alpha_n = \frac{-0.0001(V_m+50)}{e^{-\frac{V_m+50}{10}} - 1}, \quad \beta_n = 0.002e^{-\frac{V_m+90}{80}}.$$

На рисунке 5 представлены результаты симуляции при значениях параметров, приведенных в [2] для $V_r = -90 \text{ mV}$, $C_m = 12 \text{ } \mu\text{F}/\text{cm}^2$ (таблица 2). Примем эти значения за эталонные для нормального функционирования сердечных волокон Пуркинье (рисунок 5а). Как видно из приведенного рисунка, удобный графический интерфейс позволяет без труда экспериментировать с параметрами модели и быстро получать результат (график потенциала действия в зависимости от времени).

Таблица 2. Значения параметров симуляции [2]

V_{ions}	$E_{Na} = 35$	$E_K = -100$	$E_L = -60$
g_{ions}	$g_{Na} = 4$	$g_K = 36$	$g_L = 0.3$

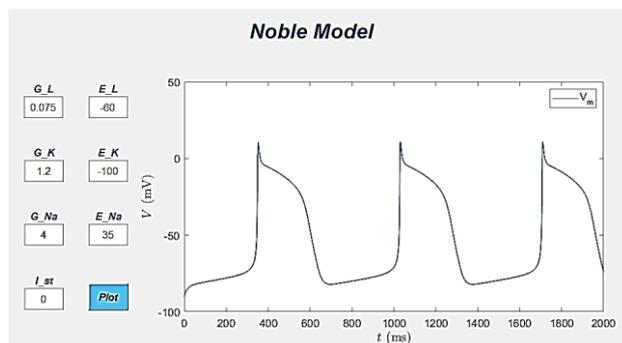
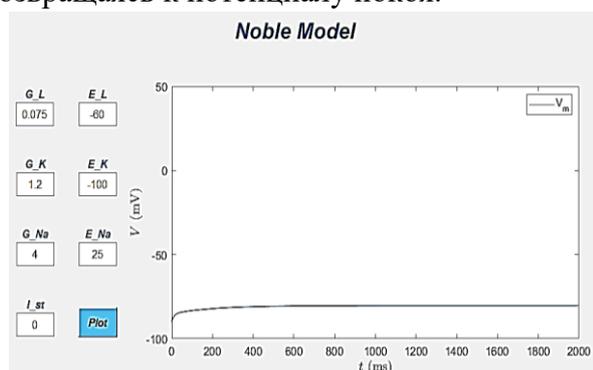
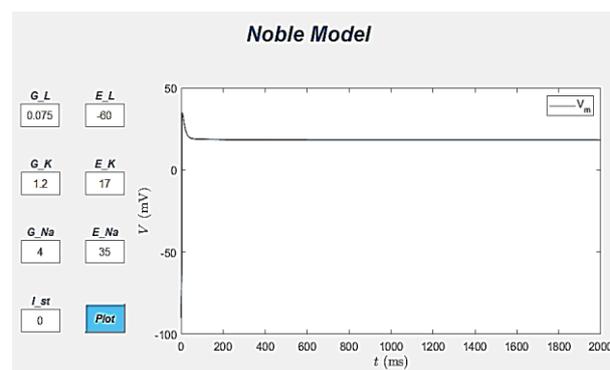


Рис. 5. Симулированный потенциал действия по модели Нобла

На рисунках 6а) и 6б) приведены результаты экспериментов с моделью: в первом случае (6а) концентрация натрия внутри клетки превышает концентрацию натрия вне клетки и потенциал действия не возникает, во втором случае (6б) концентрации калия вне клетки выше, чем внутри клетки, потенциал действия приходит к стационарному положительному значению, не возвращаясь к потенциалу покоя.



6а)

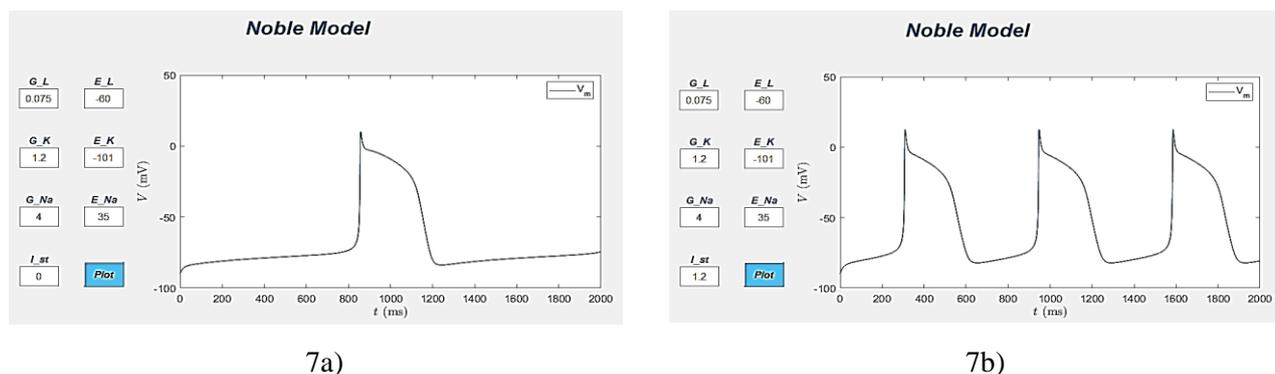


6б)

Рис. 6. Эксперименты с моделью Нобла

3. Симуляция модели Нобла с дополнительным параметром. На рисунке 7 представлены результаты двух компьютерных экспериментов, показывающих влияние внешнего стимулирующего тока на потенциал действия клеток сердца. При этом в уравнение (3) модели [2] добавлено слагаемое I_{st} , отброшенное Ноблом из уравнения (1) модели Ходжкина-Хаксли, поскольку, по его мнению, «клетки сердца не нуждаются в электрической стимуляции». Анализ полученных результатов показал, что изменение величины внешнего тока существенно влияет на потенциал действия сердечных клеток. В первом случае (рисунок 7а) концентрация калия внутри клетки выше нормы, что привело к увеличению периода (уменьшению частоты) сердечбиений. Во втором случае (рисунок 7б) в модель добавили стимулирующий ток, что привело к возвращению сердечбиения в норму, причем величина $I_{st} = 1.2 \mu A/cm^2$ подбиралась так, чтобы рисунок 7б) совпал с эталонным рисунком 5.

Таким образом, включение в модель Нобла дополнительного параметра позволяет регулировать значение потенциала действия сердечных клеток, а значит и процесс сердечбиения (например, с помощью кардиостимулятора), причем модель позволяет оценить величину необходимого стимулирующего тока.



7а) 7б)
Рис. 7. Исследование влияния стимулирующего тока

Заключение. В статье представлены результаты компьютерной реализации математических моделей потенциала действия [1] и [2]. Показано, что уравнения, сформулированные в модели [1] для описания электрической активности нерва кальмара, не подходят для исследования потенциала действия клеток сердца. На основании компьютерных экспериментов сделан вывод: либо натриевые каналы в сердце количественно отличаются от таковых в нейронах, либо должны существовать другие каналы, несущие ток внутрь. Оба предположения оказались верны, что было показано Ноблом при описании пейсмекерных потенциалов волокон Пуркинье сердца.

На основе модели [2] авторы настоящей статьи разработали эффективный инструмент для анализа влияния различных факторов на интенсивность потенциала действия кардиомиоцитов. Проведенные компьютерные эксперименты показали, что модель Нобла тоже нуждается в доработке. Основной ее недостаток заключается в том, что она включает только один внутренний ток, управляемый напряжением. Кальциевые токи еще не были обнаружены, и единственный способ заставить модель работать – это значительно расширить диапазон напряжений натриевого тока за счет уменьшения зависимости процесса активации натрия от напряжения. По сути, натриевый ток служит функции как натриевых, так и кальциевых каналов. Кроме того, модель Нобла не позволяет оценить влияние внешних токов на потенциал действия клеток сердца.

Для исследования характера зависимости потенциала действия от стимулирующего тока в модель Нобла авторами статьи был введен дополнительный параметр. Оказалось, что новая модель может не только адекватно описывать процессы, происходящие в кардиомиоците, но и давать количественную оценку стимулирующего тока, необходимого для нормализации потенциала действия.

Так как характер сокращения кардиомиоцита напрямую связан с изменением потенциала действия, полученные результаты позволяют судить о качественной картине изменения сердечбиения человека в зависимости от значений параметров модели. Это может оказаться полезным при исследовании аномалий сердечной деятельности и назначении медицинских рекомендаций. Полученные результаты хорошо согласуются с имеющимися данными других ученых [17].

Благодарности. Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета ("ПРИОРИТЕТ-2030").

Список источников

1. Hodgkin A., Huxley A. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *Journal of Physiology*, 1952, vol. 117, no. 4, pp. 500-544.
2. Noble D. A modification of the Hodgkin-Huxley equation applicable to Purkinje fibers action and pace-maker potentials. *Journal of Physiology*, 1962, vol. 160, pp. 317-352.

3. Beeler G., Reuter H. Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibers. *Journal of Physiology*, 1977, vol. 268, pp. 177-210.
4. Noble D. From the Hodgkin–Huxley axon to the virtual heart. *Journal of Physiology*, 2007, 580.1, pp. 15-22.
5. Noble D. Computational models of the heart and their use in assessing the actions of drugs. *Journal of Pharmacological Sciences*, 2008, vol. 107, pp. 107-117.
6. Earm Y.E., Noble D. A model of the Single Atrial cell: relation between calcium current and calcium release. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B, Biological sciences*, 1990, 240(1297), pp. 83-96, DOI: 10.1098/rspb.1990.0028.
7. Vassalle M. Analysis of cardiac pacemaker potential using a ‘voltage clamp’ technique. *American Journal of Physiology*, 1966, vol. 210, pp. 1335-1341.
8. Vassalle M. The relationship among cardiac pacemakers. Overdrive suppression. *Circulation research*, 1977, vol. 41, pp. 269-277.
9. Mihalef V., Passerini T., Mansi T. Multi-scale models of the heart for patient-specific simulations. *Artificial intelligence for computational modeling of the heart*, 2020, pp. 3-42, DOI: 10.1016/B978-0-12-817594-1.00011-5.
10. Rama R.R., Skatulla S. Towards the real-time modeling of the heart. *Advances in biomechanics and tissue regeneration*, 2019, pp. 139-180.
11. Walmsley J., Mirams G., Bahoshy M., Bollensdorff C., Rodriguez B., Burrage K. Phenomenological modeling of cell-to-cell and beat-to-beat variability in isolated Guinea Pig ventricular myocytes. 2010 Annual International Conference of the IEEE engineering in medicine and biology, Buenos Aires, Argentina, 2010, pp. 1457-1460, DOI: 10.1109/IEMBS.2010.5626858.
12. Western D., Taggart P., Hanson B. Real-time feedback of dynamic cardiac repolarization properties. 2010 Annual international conference of the IEEE engineering in medicine and biology, Buenos Aires, Argentina, 2010, pp. 114-117, DOI: 10.1109/IEMBS.2010.5626087.
13. Wilders R. Computer modelling of the sinoatrial node. *Med Bio Eng Comput*, 2007, no. 45, pp. 189-207, DOI: 10.1007/s11517-006-0127-0.
14. Bondarenko V.E., Szigeti G.P., Bett G.C., Kim S.J., Rasmusson R.L. Computer model of action potential of mouse ventricular myocytes. *American Journal of Physiology*, 2004, DOI: 10.1152/ajpheart.00185.2003.
15. Pan Li, Glenn T. Lines, Maleckar M., Aslak Tveito. Mathematical models of cardiac pacemaking function. *Front. Phys., Sec. Computational Physics*, 2013, vol. 1, DOI: 10.3389/fphy.2013.00020.
16. Nickerson D.P., Hunter P.J. The Noble cardiac ventricular electrophysiology models in CellML. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 2006, no. 90 (1-3), pp. 346-359, DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2005.05.007.
17. Nickerson D.P., Hunter P.J. The Noble cardiac ventricular electrophysiology models in CellML. *Progress in biophysics and molecular biology*, 90 (2006), pp. 346-359.
18. Nguyen T.T., Bakhtieva L.U. Numerical study of the Hodgkin-Huxley model. *Proceedings of the international conference, Beijing, China, 2022*, DOI: 10.34660/INF.2022.45.79.294.

Нгуен Тху Тху. Студентка магистратуры Казанского федерального университета. Основное направление исследований – математическое моделирование сердечной деятельности, shilnguyen1412@mail.ru.

Бакhtиева Ляля Узбековна. Кандидат физико-математических наук. Доцент кафедры прикладной математики и искусственного интеллекта Казанского федерального университета. Основное направление исследований – математическое моделирование физических процессов. AuthorID: 16749, lbakhtie@yandex.ru.

UDC 519.6

DOI:10.25729/ESI.2023.30.2.008

On the applicability of the Noble mathematical model to the study of the action potential of myocardial cells

Thi Thu Nguen, Lyalya U. Bakhtieva

Kazan Federal University, Russia, Kazan, *lbakhtie@yandex.ru*

Abstract. The results of computer implementation of the basic model of the action potential of Hodgkin-Huxley nerve fibers and the modified model of the electrical activity of heart cells (Purkinje fibers) proposed by Noble are presented. To solve the differential equations of models in the Matlab high-level programming environment, user interfaces have been developed that allow you to work with models in an interactive mode. Simulation of the models has carried out for different values of the parameters. The analysis of the obtained results and their comparison with the available experimental and theoretical data of other authors confirmed the conclusion that the Noble model (unlike the Hodgkin-Huxley model) adequately describes the electrical processes occurring in

myocardial cells. However, to use this model for practical purposes, it is necessary to supplement it with some parameters that take into account, for example, the effect of calcium ions. The authors of this article have proposed a modification of the Noble model, including an external stimulating current, and carried out numerical experiments. Graphical results are presented, practically important conclusions are made.

Keywords: mathematical model, cardiac activity, action potential

Acknowledgements: This work has supported by the Strategic Academic Leadership Program of the Kazan (Volga Region) Federal University ("PRIORITET-2030").

References

1. Hodgkin A., Huxley A. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *Journal of Physiology*, 1952, vol. 117, no. 4, pp. 500-544.
2. Noble D. A modification of the Hodgkin-Huxley equation applicable to Purkinje fibers action and pace-maker potentials. *Journal of Physiology*, 1962, vol. 160, pp. 317-352.
3. Beeler G., Reuter H. Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibers. *Journal of Physiology*, 1977, vol. 268, pp. 177-210.
4. Noble D. From the Hodgkin-Huxley axon to the virtual heart. *Journal of Physiology*, 2007, 580.1, pp. 15-22.
5. Noble D. Computational models of the heart and their use in assessing the actions of drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2008, vol. 107, pp. 107-117.
6. Earm Y.E., Noble D. A model of the Single Atrial cell: relation between calcium current and calcium release. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B, Biological sciences*, 1990, 240(1297), pp. 83-96, DOI: 10.1098/rspb.1990.0028.
7. Vassalle M. Analysis of cardiac pacemaker potential using a 'voltage clamp' technique. *American Journal of Physiology*, 1966, vol. 210, pp. 1335-1341.
8. Vassalle M. The relationship among cardiac pacemakers. Overdrive suppression. *Circulation research*, 1977, vol. 41, pp. 269-277.
9. Mihalef V., Passerini T., Mansi T. Multi-scale models of the heart for patient-specific simulations. *Artificial intelligence for computational modeling of the heart*, 2020, pp. 3-42, DOI: 10.1016/B978-0-12-817594-1.00011-5.
10. Rama R.R., Skatulla S. Towards the real-time modeling of the heart. *Advances in biomechanics and tissue regeneration*, 2019, pp. 139-180.
11. Walmsley J., Mirams G., Bahoshy M., Bollensdorff C., Rodriguez B., Burrage K. Phenomenological modeling of cell-to-cell and beat-to-beat variability in isolated Guinea Pig ventricular myocytes. *2010 Annual International Conference of the IEEE engineering in medicine and biology*, Buenos Aires, Argentina, 2010, pp. 1457-1460, DOI: 10.1109/IEMBS.2010.5626858.
12. Western D., Taggart P., Hanson B. Real-time feedback of dynamic cardiac repolarization properties. *2010 Annual international conference of the IEEE engineering in medicine and biology*, Buenos Aires, Argentina, 2010, pp. 114-117, DOI: 10.1109/IEMBS.2010.5626087.
13. Wilders R. Computer modelling of the sinoatrial node. *Med Bio Eng Comput*, 2007, no. 45, pp. 189-207, DOI: 10.1007/s11517-006-0127-0.
14. Bondarenko V.E., Szigeti G.P., Bett G.C., Kim S.J., Rasmusson R.L. Computer model of action potential of mouse ventricular myocytes. *American Journal of Physiology*, 2004, DOI: 10.1152/ajpheart.00185.2003.
15. Pan Li, Glenn T. Lines, Maleckar M., Aslak Tveito. Mathematical models of cardiac pacemaking function. *Front. Phys., Sec. Computational Physics*, 2013, vol. 1, DOI: 10.3389/fphy.2013.00020.
16. Nickerson D.P., Hunter P.J. The Noble cardiac ventricular electrophysiology models in CellML. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 2006, no. 90 (1-3), pp. 346-359, DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2005.05.007.
17. Nickerson D.P., Hunter P.J. The Noble cardiac ventricular electrophysiology models in CellML. *Progress in biophysics and molecular biology* 90 (2006), pp. 346-359.
18. Nguyen T.T., Bakhtieva L.U. Numerical study of the Hodgkin-Huxley model. *Proceedings of the international conference*, Beijing, China, 2022, DOI: 10.34660/INF.2022.45.79.294.

Nguyen Thi Thu. Master's student at Kazan Federal University. The main direction of research is mathematical modeling of cardiac activity, shilnguyen1412@mail.ru.

Bakhtieva Lyalya Uzbekovna. Candidate of Physical and Mathematical Sciences. Associate Professor, Department of Applied Mathematics and Artificial Intelligence, Kazan Federal University. The main direction of research is mathematical modeling of physical processes. AuthorID: 16749, lbakhtie@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 15.03.2023; одобрена после рецензирования 16.06.2023; принята к публикации 16.06.2023.

The article was submitted 03/15/2023; approved after reviewing 06/16/2023; accepted for publication 06/16/2023.