

УДК 57.087:577.352.5

РЕКОНСТРУКЦІЯ ПОТЕНЦІАЛІВ ДІЇ СЕРЦЕВИХ КЛІТИН З ПОЗАКЛІТИННИХ ПОТЕНЦІАЛІВ ПОЛЯ

Н. Г. ІВАНУШКІНА, К. О. ІВАНЬКО, М. О. ШПОТАК, Ю. В. ПРОКОПЕНКО

*Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут ім. Ігоря Сікорського»,
Україна, Київ, 03056, пр-т Перемоги 37*

Анотація. Ключовими напрямками застосування систем з мікроелектродними решітками (МЕР) є вивчення механізмів захворювань та тестування впливу ліків на організм людини за допомогою технологій «Лабораторія на чипі» на основі досліджень штучно вирощених клітин. Зусилля багатьох вчених спрямовано на обробку та аналіз інформації, отриманої системами з МЕР, що допомагає лікарям у створенні ефективних стратегій лікування. Однак, потенціали поля (ПП) серцевих клітин, зареєстровані МЕР системами у неінвазивних вимірюваннях, дають неповну інформацію для оцінювання іонних струмів, у порівнянні з інвазивними вимірами потенціалу дії (ПД), отриманими за допомогою технології петч-кламп. Дослідження присвячено математичному визначенню взаємозв'язку між сигналами електричної активності кардіоміоцитів: внутрішнього ПД та зовнішнього ПП. У статті запропоновано метод розв'язання оберненої задачі взаємозв'язку між ПД і ПП. Рівняння для передавальних функцій між ПД і ПП отримано на основі теорії поля. В роботі наведено результати моделювання реконструкції ПД з вимірних ПП, що демонструє зміну морфології та параметрів цих сигналів під впливом диметилсульфоксиду (ДМСО). Сигнали ПП зареєстровані шляхом використання неруйнівної електрофізіологічної технології на основі мікроелектродних коаксіальних направляючих (μ ECG), яка може вважатися різновидом МЕР.

Ключові слова: системи з мікроелектродними решітками; обернена задача електрофізіології; потенціали поля; потенціали дії; лабораторія на чипі; штучні серцеві клітини; кардіотоксичність

1. ВСТУП

Системи з мікроелектродними решітками (МЕР) — це сучасні платформи для неінвазивних електрофізіологічних досліджень. В останні роки МЕР системи широко використовуються для вивчення електричної активності серця людини на клітинному рівні, завдяки використанню технологій «Лабораторія на чипі» та «Органи на чипі» [1–4], які дозволяють досліджувати та узагальнювати ключові аспекти електрофізіології серця *in vitro* для подальшої інтерпретації *in vivo*. Побудова систем з МЕР заснована на ідеї реєстрації по-

заклітинних сигналів електричної активності біологічних об'єктів, так званих потенціалів поля (ПП).

МЕР системи широко застосовуються разом з новими технологіями створення штучних серцевих клітин [5–7]. Натепер відновлення пошкоджених тканин серця виконується на основі сучасної методики лікування — трансплантації клітин серця (кардіоміоцитів). Перспективними джерелами отримання кардіоміоцитів (КМ) для трансплантації є ембріональні стовбурові клітини та індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (ІПСК).

DOI: [10.20535/S0021347022070032](https://doi.org/10.20535/S0021347022070032)

© Н. Г. Іванушкіна, К. О. Іванько, М. О. Шпотак, Ю. В. Прокопенко, 2022

Розвиток МЕР систем надав можливість для проведення більш широких досліджень КМ, отриманих за допомогою людських ІПСК — hPSC-CM (Human Induced Pluripotent Stem Cell Cardiomyocytes) [8, 9]. Дослідження на основі людських ІПСК дозволяють вивчати механізми захворювання, нові розроблені терапевтичні стратегії лікування, а також вплив нових ліків на функціонування КМ, оцінюючи кардіотоксичність.

Відомо, що плюрипотентність може виникати природним чином тільки в ембріональних стовбурових клітинах, а соматичні стовбурові клітини можливо репрограмувати назад в плюрипотентні клітини. Процес прямого репрограмування перетворює диференційовані соматичні клітини в ІПСК, які можуть вже далі утворювати всі типи клітин організму.

Відкриття методу перепрограмування соматичних клітин викликало багато досліджень [1, 10–12] через можливість використання КМ в персоналізованій медицині. Для створення людських ІПСК-КМ соматичні клітини можна отримати з волосся, крові, шкіри. Ці клітини перепрограмовуються до плюрипотентного стану шляхом введення генів, пов'язаних з плюрипотентністю, і диференціюються в КМ за допомогою низки біологічних технологій. Через 8–12 днів з'являються скупчення клітин, які після дозрівання можуть бути роз'єднані на окремі КМ для подальшого аналізу.

Для функціонального аналізу клітин та тканин крім неінвазивних технологій МЕР систем [5, 6, 8], використовуються інвазивні технології петч-кламп [13, 14], неінвазивні методи флуоресцентної мікроскопії [15, 16], та вимірювання імпедансу [17–21]. Багато сучасних досліджень виконано за допомогою МЕР систем з плазмонною оптоакустичною порацією [22–24], що поєднують неінвазивні вимірювання ПП та інвазивну реєстрацію внутрішньоклітинних потенціалів дії (ПД).

Системи з МЕР широко застосовуються під час доклінічних фармакологічних досліджень для виявлення потенційної серцевої токсичності нових препаратів. Оцінювання ліків на кардіотоксичність залишається критичним фактором для закриття розробки нових ліків через побічні ефекти [4, 8]. Для оцінки серцевої безпеки вчені покладаються на автоматизований петч-кламп метод, який є стандартом [22], але демонструє невелику пропускну здатність та складність прогнозування дії лікарських засобів на серце через внутрішні обмеження (трудомістка реєстрація сигналів, що вимагає кваліфікованого персоналу).

Оцінювання фармацевтичних препаратів на кардіотоксичність пов'язано із подовженням інтервалу QT на поверхневій електрокардіограмі (ЕКГ) [6, 8, 14, 25–27]. Значення інтервалу QT є основним критерієм безпеки ліків [25], який визначено Міжнародною організацією з харчових продуктів та лікарських засобів FDA (Food and Drug Administration).

Відомо, що інтервал QT на поверхневій ЕКГ характеризує тривалість електричної серцевої систоли та в нормі корелює з частотою серцевих скорочень [26], а амплітудні значення ЕКГ на інтервалі QT визначаються сумою потенціалів дії КМ шлуночків. Тому здебільшого, оцінка серцевої фармакологічної токсичності нових препаратів проводиться електрофізіологічними методами з вимірюванням параметрів ПД: амплітуди та тривалості ПД. Зміни в ПД можуть викликати багато типів аритмій, серед найнебезпечніших є Torsade de Pointes (TdP), яка описується значним подовженням тривалості ПД.

В фармацевтичній промисловості вимагається висока паралелізація та значна пропускну здатність процесу, тому в останні роки використовуються багатолункові МЕР планшети, що містять кілька десятків біосенсорів, які виконують паралельний скринінг численних хімічних сполук. Крім того, широко застосовується технологія оптоакустич-

	(x_1, y_1)	(x_2, y_2)
I_1	r_{11}, φ_{11}	r_{12}, φ_{12}
I_2	r_{21}, φ_{21}	r_{22}, φ_{22}

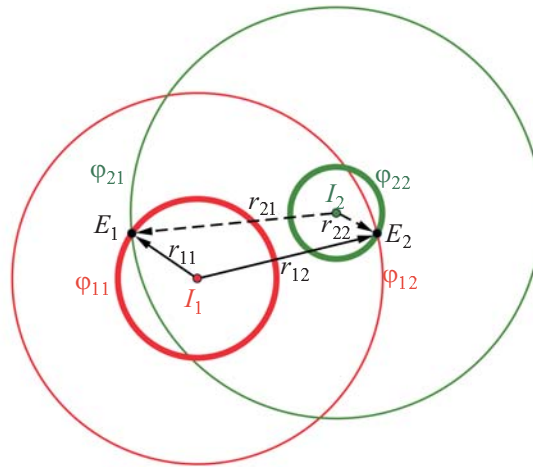


Рис. 1. Схематичне зображення розташування двох джерел струму (I_1, I_2) та двох точок спостереження (E_1, E_2) у просторі.

ної порації [23, 24], яка має можливість вимірювань як внутрішньоклітинних, так і позаклітинних потенціалів (і встановлення їх взаємодії). Ця технологія використовує здатність нанопористих плівок благородних металів вести себе як плазмонічні метаматеріали, які поглинають і концентрують світлове випромінювання. Такі матеріали перетворюють світло на гаряче випромінювання електронів і, зрештою, в наноударні хвилі, які локально руйнують мембрану плазматичної клітини. Тому ця технологія поряд з перевагами має недоліки внаслідок руйнування клітин, що змінює їх функціонування та електрофізіологічні характеристики, а також — зареєстровані сигнали.

Системи з МЕР реєструють тільки ПП клітини, але не здатні вимірювати ключові характеристики: трансмембранні іонні струми і ПД клітини. Однак ці дані є основними параметрами у вивченні клітинних інформаційних процесів у випадку здорового функціонування клітини, а також у випадку модуляції препаратами іонних струмів. Отже, актуальною задачею є розвиток МЕР систем для повної реалізації потенціалу цієї технології в прикладній науці і комерційному застосуванні.

В даній роботі пропонується вдосконалення методичного та інформаційно-алгоритмічного забезпечення МЕР системи шляхом створення нового методу для визначення математичного взаємозв'язку між сигналами електричної активності КМ: внутрішнього ПД та зовнішнього ПП.

2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Визначення взаємозв'язку між сигналами електричної активності КМ, внутрішнього ПД та зовнішнього ПП, дає змогу використовувати інформацію про ПД в процесі реєстрації ПП, тобто проводити неруйнівні дослідження клітин більш ефективно. Для проведення вимірювань потенціалів в системах з МЕР використовують культури функціональних клітин *in vitro*, які можна розглядати при моделюванні як сукупність джерел струму. Тому для моделювання взаємозв'язків між ПП та ПД в системах МЕР необхідно розглядати випадки з кількістю джерел струму більше одного. В даному дослідженні встановлення цього взаємозв'язку пропонується виконати на основі теорії поля.

В [28] на основі теорії поля розглянуто взаємозв'язок ПП та ПД для випадку з одним

джерелом струму та двома електродами. Розширимо наведений в [28] опис, та розглянемо випадок, коли у просторі існує дві клітини, тобто два джерела струму: I_1 та I_2 .

Припустимо, що джерело струму I_1 розташовано на відстані r_{11} від точки спостереження E_1 з координатами (x_1, y_1) , та наводить в цій точці потенціал φ_{11} . Відповідно, друга точка спостереження $E_2(x_2, y_2)$ знаходиться на відстані r_{12} , та має наведений потенціал φ_{12} . Аналогічно для джерела струму I_2 визначаються відстані r_{21} та r_{22} і наведені потенціали φ_{21} та φ_{22} (рис. 1).

Відповідно до [28], рівняння для випадку з одним джерелом струму має вигляд:

$$\varphi_2 - \varphi_1 = \frac{C_m}{4\pi\sigma} \frac{du_m}{dt} \left(\frac{1}{r_1} - \frac{1}{r_2} \right), \quad (1)$$

де φ_1, φ_2 — позаклітинні потенціали, записані з першого та другого електродів відповідно, r_1, r_2 — відстань від джерела струму до першого та другого електродів відповідно, C_m — ємність мембрани клітини, σ — питома провідність позаклітинного середовища, u_m — потенціал на мембрані клітини.

Розв'язок рівняння (1) відносно потенціалу на мембрані $u_m(t)$, який визначає потенціал дії, має вигляд:

$$u_m(t) = u_0 + \frac{4\pi\sigma}{C_m \left(\frac{1}{r_1} - \frac{1}{r_2} \right)} \int_0^t (\varphi_2 - \varphi_1) dt, \quad (2)$$

де u_0 — потенціал на мембрані у момент часу $t = 0$.

У випадку з двома джерелами струму, використовуючи (1), буде розглядатися система рівнянь:

$$\begin{cases} \varphi_{12} - \varphi_{11} = \frac{C_{m1}}{4\pi\sigma} \frac{du_m}{dt} \left(\frac{1}{r_{11}} - \frac{1}{r_{12}} \right), \\ \varphi_{22} - \varphi_{21} = \frac{C_{m2}}{4\pi\sigma} \frac{du_m}{dt} \left(\frac{1}{r_{21}} - \frac{1}{r_{22}} \right), \end{cases} \quad (3)$$

де C_{m1}, C_{m2} — ємності мембрани першої та другої клітини відповідно.

Тоді сумарні потенціали φ_1 та φ_2 , що наводяться різними джерелами струму, у відповідних точках спостереження E_1 та E_2 визначаються як:

$$\varphi_1 = \varphi_{11} + \varphi_{21}, \quad \varphi_2 = \varphi_{12} + \varphi_{22}. \quad (4)$$

Об'єднуючи систему рівнянь (3) та співвідношення (4) отримаємо різницю потенціалів між точками спостереження (x_1, y_1) та (x_2, y_2) :

$$\begin{aligned} \varphi_2 - \varphi_1 &= \frac{1}{4\pi\sigma} \times \\ &\times \frac{du_m}{dt} \left(C_{m1} \left(\frac{1}{r_{11}} - \frac{1}{r_{12}} \right) + C_{m2} \left(\frac{1}{r_{21}} - \frac{1}{r_{22}} \right) \right). \end{aligned} \quad (5)$$

У випадку N джерел струму, співвідношення (4) набувають вигляду:

$$\varphi_1 = \sum_{i=1}^N \varphi_{i1}, \quad \varphi_2 = \sum_{i=1}^N \varphi_{i2}, \quad (6)$$

де φ_1, φ_2 — сумарні потенціали першого та другого електроду, що наводяться всіма джерелами струму, $\varphi_{i1}, \varphi_{i2}$ — потенціали, що наводяться на першому та другому електроді i -м джерелом струму.

Узагальнюючи формулу (5) для випадку N джерел струму визначимо різницю сумарних потенціалів як:

$$\varphi_2 - \varphi_1 = \frac{1}{4\pi\sigma} \frac{du_m}{dt} \sum_{i=1}^N C_{mi} \left(\frac{1}{r_{i1}} - \frac{1}{r_{i2}} \right), \quad (7)$$

де r_{i1}, r_{i2} — відстані від i -ї клітини до першого та другого електродів відповідно, C_{mi} — ємність мембрани i -ї клітини.

Результат інтегрування (7) відносно потенціалу на мембрані $u_m(t)$ за часом має вигляд:

$$u_m(t) = u_0 + \frac{4\pi\sigma}{\sum_{i=1}^N C_{mi} \left(\frac{1}{r_{i1}} - \frac{1}{r_{i2}} \right)} \int_0^t (\varphi_2 - \varphi_1) dt. \quad (8)$$

Розглянемо неперервний розподіл джерел струму, які розташовані на контурі, що описуються параметричними рівняннями $x = x(s)$ та $y = y(s)$. Кожен елементарний відрізок контуру, заданий параметром s з інтервалу $[s_1, s_2]$, наводить на електродах потенціали $\varphi_1(s)$ та $\varphi_2(s)$. Тоді сумарні потенціали на першому та другому електродах φ_1 та φ_2 знаходяться як інтеграли:

$$\varphi_1 = \int_{s_1}^{s_2} \varphi_1(s) ds, \quad \varphi_2 = \int_{s_1}^{s_2} \varphi_2(s) ds. \quad (9)$$

Вважаючи, що відстані від контуру до першого та другого електродів визначаються як $r_1(s)$ та $r_2(s)$, а $C_m(s)$ — розподіл ємності мембрани вздовж контуру, то залежність потенціалу мембрани від часу виглядатиме як:

$$u_m(t) = u_0 + \frac{4\pi\sigma}{\int_{s_1}^{s_2} C_m(s) \left(\frac{1}{r_1(s)} - \frac{1}{r_2(s)} \right) ds} \int_0^t (\varphi_2 - \varphi_1) dt. \quad (10)$$

Формули (2), (8) та (10) узагальнюються до вигляду:

$$u_m(t) = u_0 + k \int_0^t (\varphi_2 - \varphi_1) dt, \quad (11)$$

де коефіцієнт перед інтегралом k визначається з (2), (8) або (10):

$$k_s = \frac{4\pi\sigma}{C_m \left(\frac{1}{r_1} - \frac{1}{r_2} \right)}, \quad (12)$$

$$k_d = \frac{4\pi\sigma}{\sum_{i=1}^N C_{mi} \left(\frac{1}{r_{i1}} - \frac{1}{r_{i2}} \right)}, \quad (13)$$

$$k_c = \frac{4\pi\sigma}{\int_{s_1}^{s_2} C_m(s) \left(\frac{1}{r_1(s)} - \frac{1}{r_2(s)} \right) ds}, \quad (14)$$

де k_s — коефіцієнт для випадку з одним джерелом струму, k_d — з N -ю кількістю окремих джерел струму, k_c — з неперервним розподілом джерел струму.

Застосування формул (12)–(14) можливо, коли відомі ємності клітин, провідність середовища, та геометрія розташування клітин і електродів. Якщо визначення цих параметрів викликає складнощі, то для ідентифікації коефіцієнта слід застосовувати емпіричні дослідження або калібрування.

Метод реконструкції ПД за формулою (11) апробовано на експериментальних даних, які отримані за допомогою пристрою за технологією μ ECG [29]. Такий пристрій здатний реєструвати електрофізіологічні сигнали від функціональних *in vitro* серцевих клітин людини. Розвиток серцевих мікротканин на платформі «Лабораторія на чипі» досягнуто завдяки методу контролю механічного середовища, а впровадження технології, що складається з мікроелектродних коаксіальних направляючих, дозволило проводити прямі та неруйнівні електрофізіологічні дослідження. Під час досліджень серцевих тканин продемонстровано синхронне спонтанне биття КМ, яке дає можли-

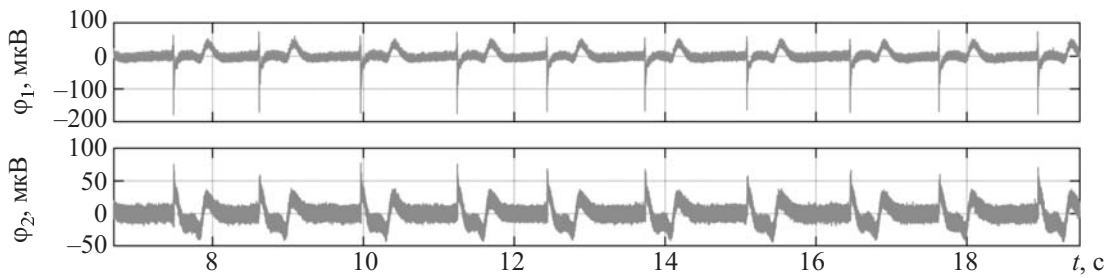


Рис. 2. Фрагмент сигналів, зареєстрований з двох електродів за допомогою технології μ ECG.

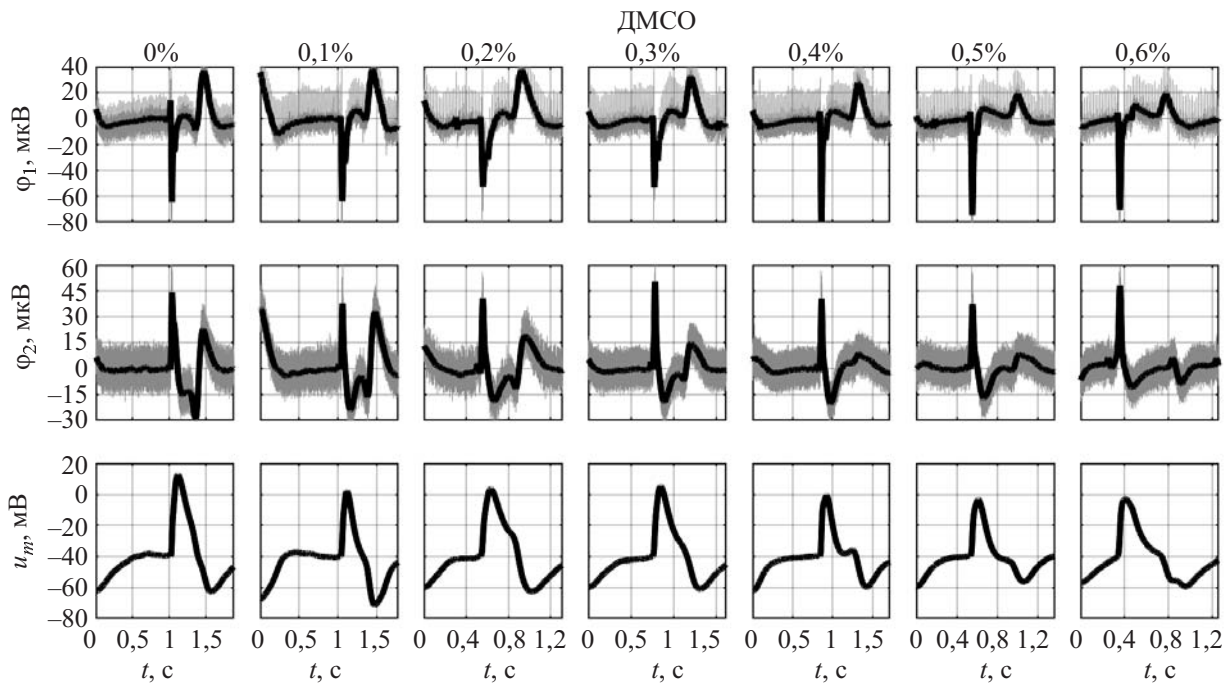


Рис. 3. ПП з першого (ϕ_1) та другого (ϕ_2) електродів, та результат їх перетворення у ПД (u_m) для різних концентрацій ДМСО.

вість багатоточкового та безперервного вимірювання позаклітинних потенціалів.

3. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Для моделювання використано сигнали ПП людських ІПСК-КМ, які зареєстровані з двох електродів за допомогою технології μ ECG (рис. 2) з різними концентраціями ДМСО [29]. Сигнали ПП ϕ_1 та ϕ_2 знешумлено комплексним методом на основі вейвлет перетворення та розкладу в просторі власних векторів [28].

В результаті використання (11), за допомогою якої визначається взаємозв'язок між зов-

нішніми та внутрішніми сигналами електричної активності КМ, з ПП ϕ_1 та ϕ_2 отримано ПД u_m для різних концентрацій ДМСО (рис. 3).

Результат інтегрування різниці ПП нормовано за допомогою кусково-лінійної функції, яка інтерполіє порогові значення ПД. Пороговий потенціал деполяризації для всіх циклів ПД вважався однаковим та рівним середньо-статистичному значенню для клітин сино-атріального вузла, яке становить -40 мВ [30]. Коефіцієнт k визначено як значення, що масштабує результат інтегрування за відсутності ДМСО (0%) до значення амплітуди 76 мВ, яка властива

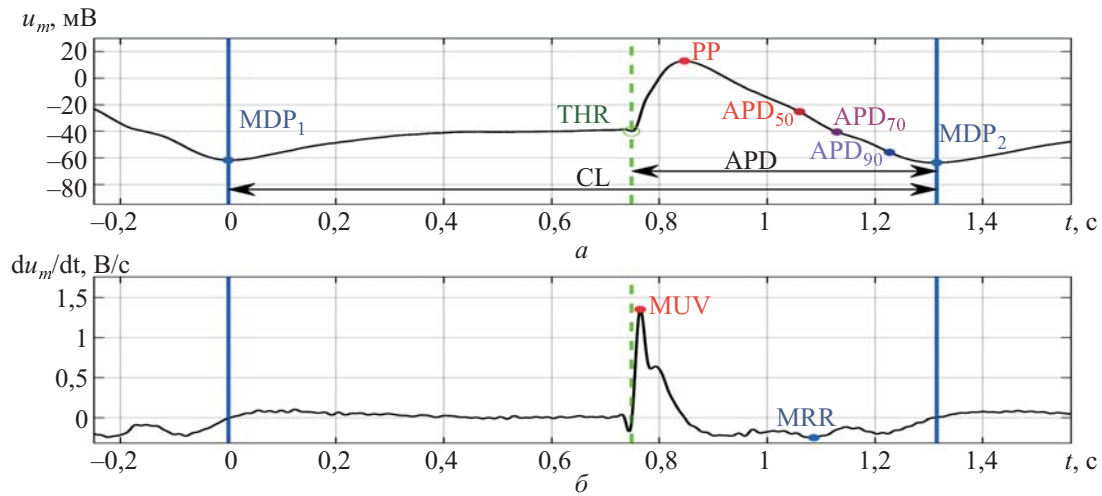


Рис. 4. Позначення параметрів на потенціалі дії (а) та його похідній (б).

КМ сино-атрі-ального вузла [30]. Виходячи з того, що всі дослідження проводилися на приладі одного типу, коефіцієнт k було прийнято сталими для сигналів з іншими концентраціями ДМСО.

Згідно з [31], для аналізу впливу зовнішніх чинників на потенціали дії КМ, використані параметри, які описують тривалості інтервалів ПД, максимальні та мінімальні значення амплітуди, швидкості зміни потенціалу, та інші. На основі запропонованого методу досліджено зміну параметрів ПД під впливом препарату ДМСО. Для аналізу обрано наступні параметри:

- THR (threshold) — порогове значення потенціалу, з якого починається деполяризація;
- PP (peak potential) — пікове значення, якого досягає ПД;
- MDP₁ (maximum diastolic potential) — мінімальне значення, з якого починається наступний ПД;
- MDP₂ — мінімальне значення, якого досягає ПД під час реполяризації;
- APA (action potential amplitude) — повна амплітуда ПД, яка визначається як різниця між PP та MDP₂;
- MUV (maximum upstroke velocity) — найбільше значення похідної ПД під час деполяризації;

– MRR (maximum repolarization rate) — найменше значення похідної ПД під час реполяризації;

– CL (cycle length) — тривалість між MDP₁ та MDP₂;

– FR (firing rate) — частота генерації ПД;

– PMD (pacemaker phase duration) — фаза повільної деполяризації, яка відповідає інтервалу між MDP₁ та THR;

– APD (action potential duration) — інтервал між THR та MDP₂;

– APD₅₀ — інтервал між THR та моментом, коли амплітуда реполяризації досягає 50% від значення APA;

– APD₇₀ — інтервал між THR та моментом, коли амплітуда реполяризації досягає 70% від значення APA;

– APD₉₀ — інтервал між THR та моментом, коли амплітуда реполяризації досягає 90% від значення APA;

– APD₉₀₋₇₀ — різниця між APD₉₀ та APD₇₀.

Схематично параметри проілюстровано на рис. 4. Вплив різних концентрацій ДМСО на параметри наведено в табл. 1 та графічно зображено на рис. 5.

У фармакологічних дослідженнях препарат ДМСО використовують завдяки здатності підвищувати проникність мембрани для інших препаратів, тому відсутність його кардіото-

Таблиця 1. Вплив препарату ДМСО на параметри ПД. Результати подано через середнє значення та стандартне відхилення

Параметри	ДМСО						
	0%	0,1%	0,2%	0,3%	0,4%	0,5%	0,6%
PP, мВ	12,14 ± 1,67	0,16 ± 1,82	3,61 ± 0,58	1,15 ± 2,08	-6,52 ± 2,53	-3,9 ± 0,84	-3,97 ± 0,73
MDP ₁ , мВ	-63,64±2,19	-70,2±2,77	-61,79±1,99	-62,18±2,5	-61,2±2,42	-61,99±3,24	-58,57±1,63
APA, мВ	75,93 ± 3,35	70,23 ± 1,51	66,48 ± 2,5	63,32 ± 2,04	54,65 ± 2,83	57,84 ± 2,31	54,61 ± 1,76
MUV, В/с	1,3 ± 0,03	1,27 ± 0,06	1,16 ± 0,01	1,12 ± 0,03	1,08 ± 0,18	1,34 ± 0,04	1,24 ± 0,13
MRR, В/с	-0,25 ± 0,01	-0,4 ± 0,03	-0,4 ± 0,01	-0,3 ± 0,03	-0,3 ± 0,02	-0,31 ± 0,02	-0,26 ± 0,02
CL, с	1,18 ± 0,09	1,39 ± 0,13	1,15 ± 0,18	1,23 ± 0,07	1,27 ± 0,1	1,06 ± 0,06	0,94 ± 0,04
FR, ПД/хв	51 ± 4	44 ± 4	53 ± 8	49±3	47 ± 4	57 ± 3	64 ± 3
APD, мс	545 ± 11	422 ± 6	474 ± 6	506 ± 30	578 ± 15	520 ± 4	623 ± 18
APD ₅₀ , мс	308 ± 8	233 ± 10	316 ± 6	260 ± 12	234 ± 17	209 ± 15	284 ± 21
APD ₇₀ , мс	376 ± 10	341 ± 3	357 ± 4	385 ± 7	481 ± 10	390 ± 42	442 ± 20
APD ₉₀ , мс	469 ± 11	378 ± 3	400 ± 5	432 ± 5	523 ± 11	461 ± 10	533 ± 35
APD ₉₀₋₇₀ , мс	162 ± 8	145 ± 11	85 ± 2	179 ± 12	288 ± 25	252 ± 12	248 ± 43
APD _c , мс	515 ± 17	379 ± 14	454 ± 24	471 ± 28	534 ± 20	511 ± 12	636 ± 10
FPD _c , мс	428 ± 13	360 ± 13	369 ± 17	423 ± 10	462 ± 18	443 ± 19	464 ± 19

кисичності є важливим фактором [32]. У дослідженнях з вимірюванням ПП та ПД кардіотоксичність прийнято оцінювати на основі подовження їх тривалості. В [29, 33, 34] для оцінки подовження використовувався параметр FPD_c (field potential duration corrected), тобто значення тривалості ПП кореговане за формулою Фредеріки:

$$FPD_c = FPD \cdot ISI^{-1/3},$$

де ISI (inter spike interval) — міжпіковий період, параметр, який відповідає тривалості окремого періоду CL. Для ПД це значення корелює з APD_c (APD corrected).

Якщо внаслідок введення препарату FPD_c подовжується на 10% або більше порівняно з

нормою, то вважається, що присутність такої концентрації препарату підвищує ризик виникнення аритмій [34].

Отримані результати показали, що значне подовження (на 23,4%) присутнє тільки для APD_c при найвищій концентрації ДМСО — 0,6%. FPD_c при тій же концентрації подовжено на 8,5%, що менше граничних 10%. В результатах також спостерігався тренд падіння APA з підвищенням концентрації ДМСО, який супроводжувався більш значним зниженням PP (до +19 мВ), ніж MDP₁ (+6 мВ). Це може бути свідченням перерозподілу струмів каналів у клітинах з підвищенням концентрації ДМСО. Під впливом дози ДМСО у 0,6% спостерігалася поява ознак ранньої постдеполяризації на ді-

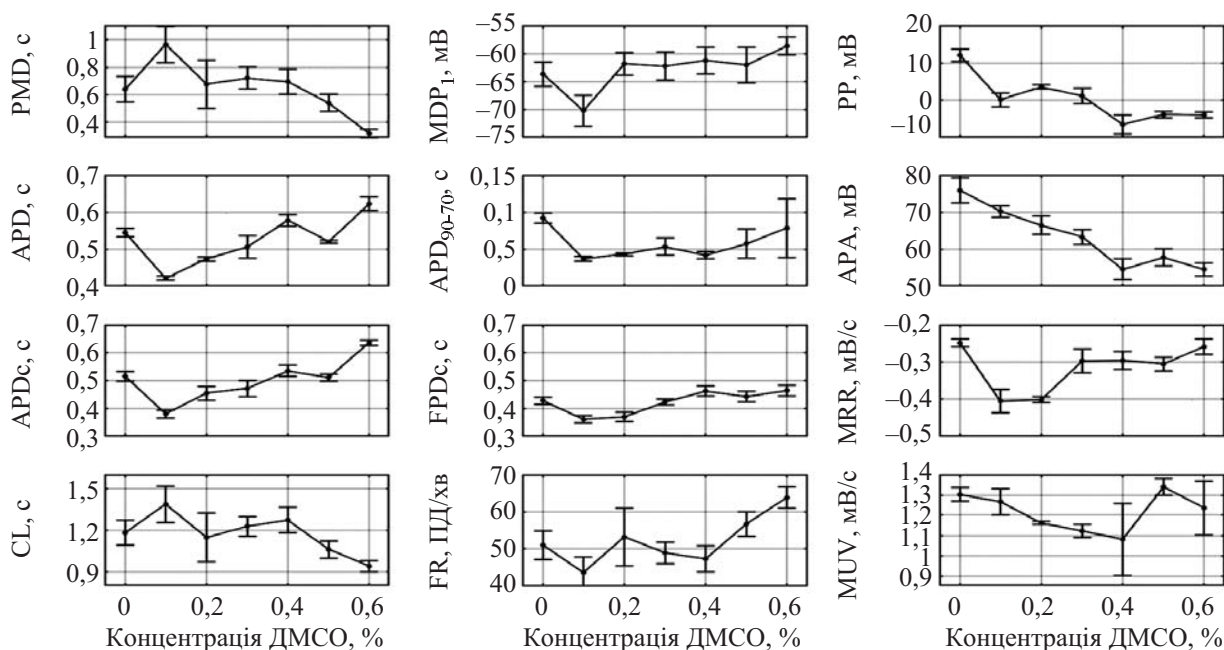


Рис. 5. Залежність параметрів потенціалів дії КМ від концентрації ДМСО. Кожна точка представлена через середнє значення та стандартне відхилення.

лянках APD_{90-70} , через що відбувалося чергування між довшими та коротшими тривалостями ПД.

4. ВИСНОВКИ

В роботі запропоновано метод математичного визначення потенціалів дії на основі позаклітинних потенціалів серцевих клітин для різних випадків: з двома електродами та двома джерелами струму, з N -ю кількістю джерел струму та з неперервним контуром в якості джерела струму. Отримано узагальнену формулу розрахунку потенціалів дії з позаклітинних потенціалів, в якій коефіцієнт пропорційності може бути визначений теоретично або емпірично.

Запропонований метод перевірено з використанням позаклітинних потенціалів штучно вирощених кардіоміоцитів, зареєстрованих за допомогою системи μECG з двома електродами. В результаті розширено кількість ознак для оцінки кардіотоксичності за рахунок ви-

значення параметрів як позаклітинного потенціалу, так і потенціалу дії.

В подальших дослідженнях реконструкція дасть можливість виконувати аналіз морфології потенціалів дії та модуляції іонних струмів кардіоміоцитів під час тестування на кардіотоксичність лікарських препаратів.

ПОДЯКА

Автори висловлюють подяку співробітникам Міланської політехніки А.Редаяеллі та Р.Візоне за надані записи позаклітинних потенціалів поля, які були зареєстровані за допомогою технології μECG .

БІБЛІОГРАФІЧНИЙ СПИСОК

1. P. Garg, V. Garg, R. Shrestha, M. C. Sanguinetti, T. J. Kamp, J. C. Wu, "Human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes as models for cardiac channelopathies," *Circ. Res.*, vol. 123, no. 2, pp. 224–243, 2018, doi: [10.1161/CIRCRESAHA.118.311209](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311209).

2. N. Azizpour, R. Avazpour, D. H. Rosenzweig, M. Sawan, A. Ajji, "Evolution of biochip technology: A review from lab-on-a-chip to organ-on-a-chip," *Micromachines*, vol. 11, no. 6, p. 599, 2020, doi: [10.3390/mi11060599](https://doi.org/10.3390/mi11060599).
3. J. Pinero, L. I. Furlong, F. Sanz, "In silico models in drug development: where we are," *Curr. Opin. Pharmacol.*, vol. 42, pp. 111–121, 2018, doi: [10.1016/j.coph.2018.08.007](https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.08.007).
4. H.-J. Huang, Y.-H. Lee, Y.-H. Hsu, C.-T. Liao, Y.-F. Lin, H.-W. Chiu, "Current strategies in assessment of nanotoxicity: alternatives to in vivo animal testing," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, no. 8, p. 4216, 2021, doi: [10.3390/ijms22084216](https://doi.org/10.3390/ijms22084216).
5. L. D. Garma *et al.*, "Cost-effective and multifunctional acquisition system for in vitro electrophysiological investigations with multi-electrode arrays," *PLOS ONE*, vol. 14, no. 3, p. e0214017, 2019, doi: [10.1371/journal.pone.0214017](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214017).
6. L. G. J. Tertoolen, S. R. Braam, B. J. van Meer, R. Passier, C. L. Mummery, "Interpretation of field potentials measured on a multi electrode array in pharmacological toxicity screening on primary and human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes," *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 497, no. 4, pp. 1135–1141, 2018, doi: [10.1016/j.bbrc.2017.01.151](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.01.151).
7. M. Talkhabi, N. Aghdami, H. Baharvand, "Human cardiomyocyte generation from pluripotent stem cells: A state-of-art," *Life Sci.*, vol. 145, pp. 98–113, 2016, doi: [10.1016/j.lfs.2015.12.023](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.12.023).
8. P. Mulder *et al.*, "Predicting cardiac safety using human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes combined with multi-electrode array (MEA) technology: A conference report," *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, vol. 91, pp. 36–42, 2018, doi: [10.1016/j.vascn.2018.01.003](https://doi.org/10.1016/j.vascn.2018.01.003).
9. J. Ma *et al.*, "High purity human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes: electrophysiological properties of action potentials and ionic currents," *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.*, vol. 301, no. 5, pp. H2006–H2017, 2011, doi: [10.1152/ajpheart.00694.2011](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00694.2011).
10. A. S. T. Smith, J. Macadangdang, W. Leung, M. A. Laflamme, D.-H. Kim, "Human iPSC-derived cardiomyocytes and tissue engineering strategies for disease modeling and drug screening," *Biotechnol. Adv.*, vol. 35, no. 1, pp. 77–94, 2017, doi: [10.1016/j.biotechadv.2016.12.002](https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2016.12.002).
11. P. W. Burridge, G. Keller, J. D. Gold, J. C. Wu, "Production of De Novo Cardiomyocytes: Human pluripotent stem cell differentiation and direct reprogramming," *Cell Stem Cell*, vol. 10, no. 1, pp. 16–28, 2012, doi: [10.1016/j.stem.2011.12.013](https://doi.org/10.1016/j.stem.2011.12.013).
12. S. Casini, A. O. Verkerk, C. A. Remme, "Human iPSC-derived cardiomyocytes for investigation of disease mechanisms and therapeutic strategies in inherited arrhythmia syndromes: Strengths and limitations," *Cardiovasc. Drugs Ther.*, vol. 31, no. 3, pp. 325–344, 2017, doi: [10.1007/s10557-017-6735-0](https://doi.org/10.1007/s10557-017-6735-0).
13. L. A. Annecchino, S. R. Schultz, "Progress in automating patch clamp cellular physiology," *Brain Neurosci. Adv.*, vol. 2, p. 239821281877656, 2018, doi: [10.1177/2398212818776561](https://doi.org/10.1177/2398212818776561).
14. S. A. Mann *et al.*, "Recording of multiple ion current components and action potentials in human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes via automated patch-clamp," *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, vol. 100, p. 106599, 2019, doi: [10.1016/j.vascn.2019.10.6599](https://doi.org/10.1016/j.vascn.2019.10.6599).
15. T. J. Herron, P. Lee, J. Jalife, "Optical imaging of voltage and calcium in cardiac cells & tissues," *Circ. Res.*, vol. 110, no. 4, pp. 609–623, 2012, doi: [10.1161/CIRCRESAHA.111.247494](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.247494).
16. M. C. Müllenbroich *et al.*, "Novel optics-based approaches for cardiac electrophysiology: A review," *Front. Physiol.*, vol. 12, 2021, doi: [10.3389/fphys.2021.769586](https://doi.org/10.3389/fphys.2021.769586).
17. E. Tanumihardja, D. S. de Bruijn, R. H. Slaats, W. Olthuis, A. van den Berg, "Monitoring contractile cardiomyocytes via impedance using multipurpose thin film ruthenium oxide electrodes," *Sensors*, vol. 21, no. 4, p. 1433, 2021, doi: [10.3390/s21041433](https://doi.org/10.3390/s21041433).
18. M. F. Peters, C. W. Scott, R. Ochalski, Y. P. Dragan, "Evaluation of cellular impedance measures of cardiomyocyte cultures for drug screening applications," *ASSAY Drug Dev. Technol.*, vol. 10, no. 6, pp. 525–532, 2012, doi: [10.1089/adt.2011.442](https://doi.org/10.1089/adt.2011.442).
19. M. F. Peters, S. D. Lamore, L. Guo, C. W. Scott, K. L. Kolaja, "Human stem cell-derived cardiomyocytes in cellular impedance assays: Bringing cardiotoxicity screening to the front line," *Cardiovasc. Toxicol.*, vol. 15, no. 2, pp. 127–139, 2015, doi: [10.1007/s12012-014-9268-9](https://doi.org/10.1007/s12012-014-9268-9).
20. B. Koci *et al.*, "An impedance-based approach using human iPSC-derived cardiomyocytes significantly improves in vitro prediction of in vivo cardiotoxic liabilities," *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, vol. 329, pp. 121–127, 2017, doi: [10.1016/j.taap.2017.05.023](https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.05.023).
21. C. W. Scott, X. Zhang, N. Abi-Gerges, S. D. Lamore, Y. A. Abassi, M. F. Peters, "An impedance-based cellular assay using human iPSC-derived cardiomyocytes to quantify modulators of cardiac contractility," *Toxicol. Sci.*, vol. 142, no. 2, pp. 331–338, 2014, doi: [10.1093/toxsci/kfu186](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu186).
22. G. Melle *et al.*, "Intracellular recording of human cardiac action potentials on market-available multielectrode array platforms," *Front. Bioeng. Biotechnol.*, vol. 8, 2020, doi: [10.3389/fbioe.2020.00066](https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00066).
23. M. Dipalo *et al.*, "Plasmonic meta-electrodes allow intracellular recordings at network level on high-density CMOS-multi-electrode arrays," *Nat.*

Nanotechnol., vol. 13, no. 10, pp. 965–971, 2018, doi: [10.1038/s41565-018-0222-z](https://doi.org/10.1038/s41565-018-0222-z).

24. G. C. Messina *et al.*, “Spatially, temporally, and quantitatively controlled delivery of broad range of molecules into selected cells through plasmonic nanotubes,” *Adv. Mater.*, vol. 27, no. 44, pp. 7145–7149, 2015, doi: [10.1002/adma.201503252](https://doi.org/10.1002/adma.201503252).

25. S. R. Braam, L. Tertoolen, A. van de Stolpe, T. Meyer, R. Passier, C. L. Mummery, “Prediction of drug-induced cardiotoxicity using human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes,” *Stem Cell Res.*, vol. 4, no. 2, pp. 107–116, 2010, doi: [10.1016/j.scr.2009.11.004](https://doi.org/10.1016/j.scr.2009.11.004).

26. S. Nachimuthu, M. D. Assar, J. M. Schussler, “Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management,” *Ther. Adv. Drug Saf.*, vol. 3, no. 5, pp. 241–253, 2012, doi: [10.1177/2042098612454283](https://doi.org/10.1177/2042098612454283).

27. F. Stillitano *et al.*, “Modeling susceptibility to drug-induced long QT with a panel of subject-specific induced pluripotent stem cells,” *eLife*, vol. 6, 2017, doi: [10.7554/eLife.19406](https://doi.org/10.7554/eLife.19406).

28. N. G. Ivanushkina, K. O. Ivanko, M. O. Shpotak, Y. V. Prokopenko, “Solving the inverse problem of relationship between action potentials and field potentials in cardiac cells,” *Visnyk NTUU KPI Seriya - Radiotekhnika Radioaparaturbuduvannia*, no. 85, pp. 53–59, 2021, doi: [10.20535/RADAP.2021.85.53-59](https://doi.org/10.20535/RADAP.2021.85.53-59).

29. R. Visone *et al.*, “Micro-electrode channel guide (μ ECCG) technology: an online method for

continuous electrical recording in a human beating heart-on-chip,” *Biofabrication*, vol. 13, no. 335026, 2021, doi: [10.1088/1758-5090/abe4c4](https://doi.org/10.1088/1758-5090/abe4c4).

30. A. O. Verkerk *et al.*, “Single cells isolated from human sinoatrial node: Action potentials and numerical reconstruction of pacemaker current,” in *2007 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2007, pp. 904–907, doi: [10.1109/IEMBS.2007.4352437](https://doi.org/10.1109/IEMBS.2007.4352437).

31. C. Rickert, C. Proenza, “ParamAP: Standardized parameterization of sinoatrial node myocyte action potentials,” *Biophys. J.*, vol. 113, no. 4, pp. 765–769, 2017, doi: [10.1016/j.bpj.2017.07.001](https://doi.org/10.1016/j.bpj.2017.07.001).

32. M. Verheijen *et al.*, “DMSO induces drastic changes in human cellular processes and epigenetic landscape in vitro,” *Sci. Reports*, vol. 9, no. 1, p. 4641, 2019, doi: [10.1038/s41598-019-40660-0](https://doi.org/10.1038/s41598-019-40660-0).

33. X. Zhang *et al.*, “Multi-parametric assessment of cardiomyocyte excitation-contraction coupling using impedance and field potential recording: A tool for cardiac safety assessment,” *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, vol. 81, pp. 201–216, 2016, doi: [10.1016/j.vascn.2016.06.004](https://doi.org/10.1016/j.vascn.2016.06.004).

34. H. Ando *et al.*, “A new paradigm for drug-induced torsadogenic risk assessment using human iPS cell-derived cardiomyocytes,” *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, vol. 84, pp. 111–127, 2017, doi: [10.1016/j.vascn.2016.12.003](https://doi.org/10.1016/j.vascn.2016.12.003).

Подано до редакції 19.03.2022

Після доопрацювання 13.07.2022

Прийнята до публікації 20.07.2022

INFORMATION ON THE ARTICLE

RECONSTRUCTION OF ACTION POTENTIALS OF CARDIAC CELLS FROM EXTRACELLULAR FIELD POTENTIALS

Nataliia G. Ivanushkina, ORCID: 0000-0001-8389-7906, niva-ee@iill.kpi.ua, National Technical University of Ukraine “Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute”, Ukraine

Kateryna O. Ivanko, ORCID: 0000-0002-3842-2423, ivanko-ee@iill.kpi.ua, National Technical University of Ukraine “Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute”, Ukraine

Mykhailo O. Shpotak, ORCID: 0000-0002-4706-7603, mykhailo.shpotak@gmail.com, National Technical University of Ukraine “Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute”, Ukraine

Yuriy V. Prokopenko, ORCID: 0000-0001-6366-9279, prok@ee.kpi.ua, National Technical University of Ukraine “Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute”, Ukraine

The key areas of application of systems with microelectrode arrays (MEA) are studying the mechanisms of diseases and testing the effect of drugs on the human body using “laboratory-on-a-chip” technologies based on researches of artificially grown cells. Many scientists’ efforts are directed to the processing and analysis of information received by MEA systems, helping the doctors in creating effective treatment strategies. However, field potentials (FP) of cardiac cells recorded with MEA systems in non-invasive measurements provide incomplete information for the estimation of ionic currents, compared to invasive measurements of action potentials (AP) obtained using patch-clamp technology. The research is devoted to the

mathematical determination of the relationship between the signals of electrical activity of cardiomyocytes: internal AP and external FP. In this paper it is proposed a method for solving the inverse problem of the relationship between AP and FP. The equation for the transfer functions between AP and FP is obtained on the basis of field theory. The paper presents the results of AP reconstruction modeling using measured FPs, demonstrating the change in the morphology and parameters of these signals under the influence of dimethylsulfoxide (DMSO). FP signals are recorded using non-destructive electrophysiological technology based on microelectrode coaxial guides (mECG), which can be considered as a type of MEA.

Keywords: microelectrode array systems; inverse problem of electrophysiology; field potentials; action potentials; laboratory-on-a-chip; artificial heart cells; cardiotoxicity

REFERENCES

1. P. Garg, V. Garg, R. Shrestha, M. C. Sanguinetti, T. J. Kamp, J. C. Wu, "Human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes as models for cardiac channelopathies," *Circ. Res.*, vol. 123, no. 2, pp. 224–243, 2018, doi: [10.1161/CIRCRESAHA.118.311209](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311209).
2. N. Azizpour, R. Avazpour, D. H. Rosenzweig, M. Sawan, A. Aji, "Evolution of biochip technology: A review from lab-on-a-chip to organ-on-a-chip," *Micromachines*, vol. 11, no. 6, p. 599, 2020, doi: [10.3390/mi11060599](https://doi.org/10.3390/mi11060599).
3. J. Pinero, L. I. Furlong, F. Sanz, "In silico models in drug development: where we are," *Curr. Opin. Pharmacol.*, vol. 42, pp. 111–121, 2018, doi: [10.1016/j.coph.2018.08.007](https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.08.007).
4. H.-J. Huang, Y.-H. Lee, Y.-H. Hsu, C.-T. Liao, Y.-F. Lin, H.-W. Chiu, "Current strategies in assessment of nanotoxicity: alternatives to in vivo animal testing," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, no. 8, p. 4216, 2021, doi: [10.3390/ijms22084216](https://doi.org/10.3390/ijms22084216).
5. L. D. Garma et al., "Cost-effective and multifunctional acquisition system for in vitro electrophysiological investigations with multi-electrode arrays," *PLOS ONE*, vol. 14, no. 3, p. e0214017, 2019, doi: [10.1371/journal.pone.0214017](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214017).
6. L. G. J. Tertoolen, S. R. Braam, B. J. van Meer, R. Passier, C. L. Mummery, "Interpretation of field potentials measured on a multi electrode array in pharmacological toxicity screening on primary and human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes," *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 497, no. 4, pp. 1135–1141, 2018, doi: [10.1016/j.bbrc.2017.01.151](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.01.151).
7. M. Talkhabi, N. Aghdami, H. Baharvand, "Human cardiomyocyte generation from pluripotent stem cells: A state-of-art," *Life Sci.*, vol. 145, pp. 98–113, 2016, doi: [10.1016/j.lfs.2015.12.023](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.12.023).
8. P. Mulder et al., "Predicting cardiac safety using human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes combined with multi-electrode array (MEA) technology: A conference report," *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, vol. 91, pp. 36–42, 2018, doi: [10.1016/j.vascn.2018.01.003](https://doi.org/10.1016/j.vascn.2018.01.003).
9. J. Ma et al., "High purity human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes: electrophysiological properties of action potentials and ionic currents," *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.*, vol. 301, no. 5, pp. H2006–H2017, 2011, doi: [10.1152/ajpheart.00694.2011](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00694.2011).
10. A. S. T. Smith, J. Macadangdang, W. Leung, M. A. Laflamme, D.-H. Kim, "Human iPSC-derived cardiomyocytes and tissue engineering strategies for disease modeling and drug screening," *Biotechnol. Adv.*, vol. 35, no. 1, pp. 77–94, 2017, doi: [10.1016/j.biotechadv.2016.12.002](https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2016.12.002).
11. P. W. Burridge, G. Keller, J. D. Gold, J. C. Wu, "Production of De Novo Cardiomyocytes: Human pluripotent stem cell differentiation and direct reprogramming," *Cell Stem Cell*, vol. 10, no. 1, pp. 16–28, 2012, doi: [10.1016/j.stem.2011.12.013](https://doi.org/10.1016/j.stem.2011.12.013).
12. S. Casini, A. O. Verkerk, C. A. Remme, "Human iPSC-derived cardiomyocytes for investigation of disease mechanisms and therapeutic strategies in inherited arrhythmia syndromes: Strengths and limitations," *Cardiovasc. Drugs Ther.*, vol. 31, no. 3, pp. 325–344, 2017, doi: [10.1007/s10557-017-6735-0](https://doi.org/10.1007/s10557-017-6735-0).
13. L. A. Anecchino, S. R. Schultz, "Progress in automating patch clamp cellular physiology," *Brain Neurosci. Adv.*, vol. 2, p. 239821281877656, 2018, doi: [10.1177/2398212818776561](https://doi.org/10.1177/2398212818776561).
14. S. A. Mann et al., "Recording of multiple ion current components and action potentials in human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes via automated patch-clamp," *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, vol. 100, p. 106599, 2019, doi: [10.1016/j.vascn.2019.106599](https://doi.org/10.1016/j.vascn.2019.106599).
15. T. J. Herron, P. Lee, J. Jalife, "Optical imaging of voltage and calcium in cardiac cells & tissues," *Circ. Res.*, vol. 110, no. 4, pp. 609–623, 2012, doi: [10.1161/CIRCRESAHA.111.247494](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.247494).
16. M. C. Mullenbroich et al., "Novel optics-based approaches for cardiac electrophysiology: A review," *Front. Physiol.*, vol. 12, 2021, doi: [10.3389/fphys.2021.769586](https://doi.org/10.3389/fphys.2021.769586).
17. E. Tanumihardja, D. S. de Bruijn, R. H. Slaats, W. Olthuis, A. van den Berg, "Monitoring contractile cardiomyocytes via impedance using multipurpose thin film ruthenium oxide electrodes," *Sensors*, vol. 21, no. 4, p. 1433, 2021, doi: [10.3390/s21041433](https://doi.org/10.3390/s21041433).
18. M. F. Peters, C. W. Scott, R. Ochalski, Y. P. Dragan, "Evaluation of cellular impedance measures of cardiomyocyte cultures for drug screening applications," *ASSAY Drug Dev. Technol.*, vol. 10, no. 6, pp. 525–532, 2012, doi: [10.1089/adt.2011.442](https://doi.org/10.1089/adt.2011.442).
19. M. F. Peters, S. D. Lamore, L. Guo, C. W. Scott, K. L. Kolaja, "Human stem cell-derived cardiomyocytes in cellular impedance assays: Bringing cardiotoxicity screening to the front line," *Cardiovasc. Toxicol.*, vol. 15, no. 2, pp. 127–139, 2015, doi: [10.1007/s12012-014-9268-9](https://doi.org/10.1007/s12012-014-9268-9).
20. B. Koci et al., "An impedance-based approach using human iPSC-derived cardiomyocytes significantly improves in vitro prediction of in vivo cardiotoxic liabilities," *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, vol. 329, pp. 121–127, 2017, doi: [10.1016/j.taap.2017.05.023](https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.05.023).
21. C. W. Scott, X. Zhang, N. Abi-Gerges, S. D. Lamore, Y. A. Abassi, M. F. Peters, "An impedance-based cellular assay using human iPSC-derived cardiomyocytes to quantify modulators of cardiac contractility," *Toxicol. Sci.*, vol. 142, no. 2, pp. 331–338, 2014, doi: [10.1093/toxsci/kfu186](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu186).
22. G. Melle et al., "Intracellular recording of human cardiac action potentials on market-available multielectrode array platforms," *Front. Bioeng. Biotechnol.*, vol. 8, 2020, doi: [10.3389/fbioe.2020.00066](https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00066).

23. M. Dipalo et al., "Plasmonic meta-electrodes allow intracellular recordings at network level on high-density CMOS-multi-electrode arrays," *Nat. Nanotechnol.*, vol. 13, no. 10, pp. 965–971, 2018, doi: [10.1038/s41565-018-0222-z](https://doi.org/10.1038/s41565-018-0222-z).
24. G. C. Messina et al., "Spatially, temporally, and quantitatively controlled delivery of broad range of molecules into selected cells through plasmonic nanotubes," *Adv. Mater.*, vol. 27, no. 44, pp. 7145–7149, 2015, doi: [10.1002/adma.201503252](https://doi.org/10.1002/adma.201503252).
25. S. R. Braam, L. Tertoolen, A. van de Stolpe, T. Meyer, R. Passier, C. L. Mummery, "Prediction of drug-induced cardiotoxicity using human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes," *Stem Cell Res.*, vol. 4, no. 2, pp. 107–116, 2010, doi: [10.1016/j.scr.2009.11.004](https://doi.org/10.1016/j.scr.2009.11.004).
26. S. Nachimuthu, M. D. Assar, J. M. Schussler, "Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management," *Ther. Adv. Drug Saf.*, vol. 3, no. 5, pp. 241–253, 2012, doi: [10.1177/2042098612454283](https://doi.org/10.1177/2042098612454283).
27. F. Stillitano et al., "Modeling susceptibility to drug-induced long QT with a panel of subject-specific induced pluripotent stem cells," *eLife*, vol. 6, 2017, doi: [10.7554/eLife.19406](https://doi.org/10.7554/eLife.19406).
28. N. G. Ivanushkina, K. O. Ivanko, M. O. Shpotak, Y. V. Prokopenko, "Solving the inverse problem of relationship between action potentials and field potentials in cardiac cells," *Visnyk NTUU KPI Seriya - Radiotekhnika Radioaparotobuduvannia*, no. 85, pp. 53–59, 2021, doi: [10.20535/RADAP.2021.85.53-59](https://doi.org/10.20535/RADAP.2021.85.53-59).
29. R. Visone et al., "Micro-electrode channel guide (μ ECG) technology: an online method for continuous electrical recording in a human beating heart-on-chip," *Biofabrication*, vol. 13, no. 335026, 2021, doi: [10.1088/1758-5090/abe4c4](https://doi.org/10.1088/1758-5090/abe4c4).
30. A. O. Verkerk et al., "Single cells isolated from human sinoatrial node: Action potentials and numerical reconstruction of pacemaker current," *2007 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2007, pp. 904–907, doi: [10.1109/IEMBS.2007.4352437](https://doi.org/10.1109/IEMBS.2007.4352437).
31. C. Rickert, C. Proenza, "ParamAP: Standardized parameterization of sinoatrial node myocyte action potentials," *Biophys. J.*, vol. 113, no. 4, pp. 765–769, 2017, doi: [10.1016/j.bpj.2017.07.001](https://doi.org/10.1016/j.bpj.2017.07.001).
32. M. Verheijen et al., "DMSO induces drastic changes in human cellular processes and epigenetic landscape in vitro," *Sci. Reports*, vol. 9, no. 1, p. 4641, 2019, doi: [10.1038/s41598-019-40660-0](https://doi.org/10.1038/s41598-019-40660-0).
33. X. Zhang et al., "Multi-parametric assessment of cardiomyocyte excitation-contraction coupling using impedance and field potential recording: A tool for cardiac safety assessment," *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, vol. 81, pp. 201–216, 2016, doi: [10.1016/j.vascn.2016.06.004](https://doi.org/10.1016/j.vascn.2016.06.004).
34. H. Ando et al., "A new paradigm for drug-induced torsadogenic risk assessment using human iPSC cell-derived cardiomyocytes," *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, vol. 84, pp. 111–127, 2017, doi: [10.1016/j.vascn.2016.12.003](https://doi.org/10.1016/j.vascn.2016.12.003).

Received March 19, 2022

Revised July 13, 2022

Accepted July 20, 2022