Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук

На правах рукописи

AW

APTEEBA

Наталия Викторовна

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЕ ОТОБРАЖЕНИЕ ГЕТЕРОГЕННОСТИ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ В ЖЕЛУДОЧКАХ СЕРДЦА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И МОДЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

03.03.01 - физиология

Диссертация

на соискание ученой степени доктора биологических наук

Научный консультант:

доктор биологических наук

доцент

Я.Э. Азаров

Сыктывкар – 2017

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. Формирование кардиоэлектрического поля в ST-T период	
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)1	4
1.1. Электрофизиологические процессы в желудочках сердца и первичные	
электрические кардиогенераторы1	4
1.2. Гетерогенность реполяризации как причина формирования	
кардиоэлектрического поля в ST-T период1	9
1.3. Изменение гетерогенности реполяризации при нарушениях	
электрофизиологических свойств миокарда2	24
1.4. Методы измерения электрического поля сердца и их информативность2	27
1.5. Математическое моделирование как инструмент изучения механизмов	
формирования электрического поля сердца3	7

ГЛАВА 2. Материал и методы исследования	43
2.1. Экспериментальные данные	43
2.1.1. Материал исследования	43
2.1.2. Подготовка животных к эксперименту	43
2.1.3. Регистрация потенциалов кардиоэлектрического поля	44
2.1.4. Воздействия	45
2.1.5. Обработка данных	
2.2. Модель	51
2.2.1. Структура и геометрия модели желудочков сердца	51
2.2.2. Параметры модели	53
2.2.3. Моделирование последовательности активации миокарда	
желудочков	57
2.2.4. Моделирование формы торса и положения сердца в грудной кле	гке57
2.2.5. Моделирование суммарного вектора реполяризации и	
кардиоэлектрических потенциалов на поверхности туловища	59

2.2.6. Методы визуализации и анализа результатов моделирования60
2.2.7. Использование в модели экспериментальных данных

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ГЛАВА 3. Кардиоэлектрическое поле в ST-T период у кролика62
3.1. Кардиоэлектрическое поле в ST-T период у кролика в норме
3.2. Кардиоэлектрическое поле в ST-T период у кролика при гипотермии70
3.3. Кардиоэлектрическое поле в ST-T период у кролика при сахарном
диабете81
3.4. Роль градиентов длительности потенциалов действия и последовательности
активации в формировании кардиоэлектрического поля
3.5. Связь между дисперсией реполяризации и длительностью
интервала Т _{р-е} 101

ГЛАВА 4. Кардиоэлектрическое поле в ST-T период у кошки107
4.1. Кардиоэлектрическое поле в ST-Т период у кошки в норме107
4.2. Кардиоэлектрическое поле в ST-T период у кошки при гипотермии114
4.3. Кардиоэлектрическое поле в ST-T период у кошки при гипоксии
4.4. Кардиоэлектрическое поле в ST-T период у кошки при сочетании
гипоксии и гипотермии
4.5. Влияние дисперсии реполяризации и длительности потенциалов действия на
амплитудные и амплитудно-временные характеристики кардиоэлектрического
поля

ГЛАВА 5. Кардиоэлектрическое поле в ST-Т период у собаки14	13
5.1. Кардиоэлектрическое поле в ST-Т период у собаки в норме14	3
5.2. Влияние ориентации сердца в грудной клетке на пространственно-	
амплитудные характеристики кардиоэлектрического поля	0

ГЛАВА 6. ФОРМИРОВАНИЕ КАРДИОЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ПОЛЯ	
В ST-Т ПЕРИОД (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)	154
6.1. Адекватность модели задаче исследования	154
6.2. Формирование гетерогенности реполяризации в желудочках сердца и	
суммарного электрического кардиогенератора	156
6.3. Отображение гетерогенности реполяризации в желудочках сердца и	
суммарного кардиогенератора на электрическое поле на поверхности	
туловища	163
6.4. Ограничения работы	176
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	178
выводы	181
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	183
ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕРМИНОВ И СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	184
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	185

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

Проблема генеза кардиоэлектрического поля в ST-T период имеет как теоретическое, так и практическое значение, поскольку ее решение позволило бы вывести диагностику и прогноз заболеваний сердца на качественно новый уровень.

К настоящему времени имеется множество экспериментальных данных о процессе реполяризации в желудочках сердца на разных структурных уровнях. Достаточно подробно изучена динамика ионных токов в клетках сердца, определяющих процессы де- и реполяризации: на сегодняшний день обнаружено около 50 типов ионных каналов, обменников и насосов [Камкин и др., 2002; Crampin et al., 2004]. Установлено, что миокарду желудочков присуща высокая обусловленная гетерогенность реполяризации, неодинаковой плотностью реполяризующих токов в разных слоях и областях желудочков [Кобрин, 1993; Nerbonne, Kass, 2005], и что именно эта гетерогенность является причиной формирования кардиоэлектрического поля в ST-T период. Для количественной характеристики гетерогенности реполяризации в желудочках сердца используют дисперсия реполяризации (разница во времени между такие понятия, как наиболее ранним и наиболее поздним окончанием реполяризации) и градиенты реполяризации (разница BO времени окончания реполяризации между определенными областями желудочков). Градиенты реполяризации, характеризующие гетерогенность реполяризации в различных направлениях трансмуральном, апикобазальном, переднезаднем, межжелудочковом – довольно подробно исследованы в многочисленных экспериментальных работах.

Однако имеющиеся на сегодняшний день экспериментальные данные сильно разнятся в зависимости от вида эксперимента (*in vitro*, *in situ* или *in vivo*) из-за методических трудностей, связанных с высокой чувствительностью процесса реполяризации к действию самых различных факторов. Поэтому,

несмотря на большое количество экспериментальных данных и наличие реалистичных математических моделей, с высокой точностью воспроизводящих электрические и механические явления в миокарде, многие механизмы формирования кардиоэлектрического поля В ST-T период остаются интерпретация электрокардиографических невыясненными, a параметров, несмотря на несомненные успехи в диагностике и прогнозе заболеваний сердца, зачастую носит эмпирический характер.

Роль отдельных градиентов реполяризации, а также роль последовательности активации в формировании кардиоэлектрического поля в норме и при нарушениях электрофизиологических свойств миокарда остается неясной. В частности, спорным остается вопрос, какой из градиентов реполяризации – апикобазальный или трансмуральный – в бо́льшей степени ответствен за инверсию T-волны [Higuchi, Nakaya, 1984; Kosuge et al., 2012].

Амплитудно-временные параметры Т-волны используются для оценки величины дисперсии желудочковой реполяризации – фактора, играющего ключевую роль в возникновении жизнеугрожающих аритмий. Установлена связь между интервалом от пика до окончания Т-волны (Т_{р-е}) и дисперсией реполяризации, однако спорным остается вопрос, какую именно дисперсию реполяризации отображает интервал T_{p-e} – трансмуральную или общую [Yan, Antzelevitch, 1998; Patel et al., 2009; Opthof et al., 2009; Panikkath et al., 2011]. Установлена связь между амплитудой Т-волны и дисперсией реполяризации, но связь эта нелинейная и зависит от выбора отведения [Zabel et al., 1995; Mainardi, Sassi. 2013]. правильной диагностической Для трактовки электрокардиографических параметров необходимо знать, какую роль в генезе Тволны играет не только дисперсия, но и другие факторы гетерогенности реполяризации – ее пространственное направление и временной диапазон. Роль каждого из этих факторов в отдельности не изучена.

Таким образом, механизмы формирования кардиоэлектрического поля в ST-Т период нуждаются в дальнейшем изучении. Для выявления этих механизмов необходимо установить непосредственную связь между параметрами,

6

определяющими гетерогенность реполяризации В желудочках сердца (последовательностью активации и реполяризации, длительностью потенциалов действия, градиентами длительности потенциалов действия, дисперсией реполяризации) и измеряемыми характеристиками кардиоэлектрического поля (амплитудой Т-волны, T_{p-e}, И площадью длительностью интервала распределением потенциала на поверхности туловища, суммарным вектором реполяризации).

способом Оптимальным исследования представляется единый нам экспериментально-модельный подход – сочетание экспериментальных методов с методами математического моделирования, которое могло бы дополнить данные эксперимента и объяснить их с физической точки зрения. Для понимания отображения гетерогенности реполяризации в параметрах кардиоэлектрического поля интерес представляет реполяризация не только при нормальных условиях, но также при изменении электрофизиологических свойств миокарда, сопровождающихся существенным изменением параметров реполяризации (длительность потенциалов действия, дисперсия реполяризации, величина и соотношение градиентов реполяризации).

Цель работы – исследовать вклад пространственных и временных факторов гетерогенности реполяризации в желудочках сердца в формирование кардиоэлектрического поля на поверхности туловища.

Задачи работы:

1. В рамках экспериментально-модельного исследования создать модель формирования кардиоэлектрического поля в ST-T период у животных в норме и при нарушениях электрофизиологических свойств миокарда, связанных с изменениями гетерогенности реполяризации (гипотермия, гипоксия, сочетание гипотермии и гипоксии, сахарный диабет).

7

2. Исследовать вклад основных факторов, определяющих формирование гетерогенности реполяризации в желудочках сердца и ее отображение на кардиоэлектрическое поле:

а) последовательности активации,

б) длительности потенциалов действия,

в) градиентов длительности потенциалов действия,

г) дисперсии реполяризации,

д) положения сердца в грудной клетке.

 Изучить взаимосвязь между временными и пространственными характеристиками гетерогенности реполяризации в желудочках сердца и амплитудными и временными параметрами кардиоэлектрического поля (амплитуда Т-волны, площадь Т-волны, длительность интервала Т_{p-e}, суммарный вектор реполяризации).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Апикобазальный, переднезадний и межжелудочковый градиенты действия длительности потенциалов формируют суммарные векторы реполяризации В соответствующих направлениях (апикобазальном, переднезаднем или межжелудочковом), в то время как трансмуральный градиент формирует суммарный вектор, ориентированный как в трансверсальном, так и в апикобазальном направлениях.

2. Инверсия апикобазального и трансмурального градиентов реполяризации в отдельности вызывает инверсию кардиоэлектрического поля при больших величинах инвертированных градиентов. При инверсии поля за счет апикобазального градиента, направление и величина трансмурального градиента существенно влияют на амплитуды кардиоэлектрических потенциалов. 3. Длительность потенциалов действия в желудочках сердца влияет как на временные, так и на амплитудные характеристики кардиоэлектрического поля.

4. Длительность интервала Т_{p-e} и площадь Т-волны отображают дисперсию реполяризации независимо от временно́го диапазона реполяризации; соотношение между амплитудой Т-волны и дисперсией реполяризации зависит от длительности потенциалов действия.

5. Суммарный вектор реполяризации (Т-вектор) обладает наибольшей полнотой информации в отношении гетерогенности реполяризации в желудочках сердца: он отражает дисперсию реполяризации, соотношение между градиентами реполяризации и общую последовательность реполяризации.

Научная новизна

Впервые подробно изучена роль отдельных градиентов реполяризации (трансмурального, апикобазального, переднезаднего, межжелудочкового) в формировании кардиоэлектрического поля в ST-T период в норме и при изменениях в процессе реполяризации.

Впервые выдвинут тезис о том, что гетерогенность реполяризации в желудочках сердца целесообразно характеризовать не с помощью одной только общей дисперсии реполяризации, но рассматривать ее как векторную величину, скалярная составляющая которой равна общей дисперсии реполяризации, а пространственное направление определяется градиентами реполяризации в апикобазальном, переднезаднем и межжелудочковом направлениях, поскольку последовательность реполяризации наравне с дисперсией реполяризации играет большую роль в формировании кардиоэлектрического поля.

Впервые показана высокая информативность суммарного вектора реполяризации (Т-вектора) в отношении гетерогенности реполяризации в желудочках сердца. Доказано, что величина Т-вектора отображает дисперсию реполяризации в желудочках сердца, соотношение между компонентами Твектора – соотношение между соответствующими градиентами реполяризации, направление вектора – общую последовательность реполяризации.

Впервые показано, что на амплитудные характеристики кардиоэлектрического поля влияет не только общая дисперсия реполяризации, но и временной диапазон реполяризации. Доказано, что амплитуда Т-волны находится в обратной зависимости от длительности потенциалов действия, в то время как площадь Т-волны не зависит от длительности реполяризации.

Впервые проведен сравнительный анализ точности существующих электрокардиографических маркеров дисперсии реполяризации, таких как длительность интервала T_{p-e}, амплитуда и площадь Т-волны, основанный на раскрытии механизмов формирования кардиоэлектрического поля.

При моделировании и для верификации модели использованы реальные параметры реполяризации желудочков и кардиоэлектрического поля, измеренные на одном и том же объекте в одинаковых физиологических условиях.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные результаты имеют как теоретическое, так и практическое значение. В работе сформулированы фундаментальные закономерности формирования кардиоэлектрического поля. Показана роль основных факторов, определяющих гетерогенность реполяризации в желудочках сердца и ее отображение на поверхность туловища – последовательности активации, длительности, дисперсии и градиентов реполяризации, положения сердца в грудной клетке.

Выявленные механизмы формирования кардиоэлектрического поля позволили оценить точность и специфичность таких диагностических показателей дисперсии желудочковой реполяризации, как амплитуда и площадь Т-волны и длительность интервала T_{p-e} . Полученные данные актуальны для совершенствования диагностики увеличения дисперсии реполяризации – фактора,

который создает субстрат для формирования аритмий по механизму реентри, в том числе – жизнеугрожающих состояний, таких как фибрилляция желудочков.

Предложено более широко использовать В клинической практике векторкардиографический Т-вектор В качестве неинвазивного источника информации гетерогенности 0 желудочковой реполяризации. Анализ экспериментальных перераспределение данных показал градиентов реполяризации в желудочках сердца при сахарном диабете, а моделирование показало, что Т-вектор, в отличие от амплитудных характеристик Т-волны, является объективным показателем степени электрического ремоделирования сердца и может быть использован для диагностики нарушений реполяризации миокарда желудочков.

Моделирование кардиоэлектрического поля при сахарном лиабете позволило выявить возможные причины уменьшения амплитуды Т-волны на прекордиальных ЭКГ, наблюдающееся при этом заболевании, и показало, что В морфологии Т-волны однотипные изменения могут быть связаны с неодинаковыми по сути изменениями в процессе реполяризации желудочков.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены на XXIV (г. Братислава, Словакия, 1997), XXV (г. Будапешт, Венгрия, 1998), XXVI (г. Сыктывкар, Россия, 1999), XXVII (г. Милан, Италия, 2000) и XXXV (г. Лунд, Швеция, 2010) международных конгрессах по электрокардиологии; VII Всероссийской с международным участием конференции, посвященной 160рождения И.П.Павлова «Механизмы функционирования летию co дня висцеральных систем» (г. Санкт-Петербург, 2009); IV (г. Москва, 2012) и V (г. Москва, 2016) Всероссийской с международным участием школе-конференции по физиологии кровообращения; XVIII (г. Казань, 2001) и XXII (г. Волгоград, 2013) съездах Всероссийского физиологического общества им. И.П.Павлова; IV Международном симпозиуме сравнительной электрокардиологии ПО (Г. Сыктывкар, 1997); Конференции молодых ученых России с международным участием "Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины" (г.

Москва, 1998); XIV Коми республиканской молодежной научной конференции (г. Сыктывкар, 2000); I Съезде физиологов СНГ (г. Сочи, 2005); XIV Молодежной научной конференции Института физиологии «Физиология человека и животных: от эксперимента к клинической практике» (г. Сыктывкар, 2016); Всероссийской с международным участием конференции, посвященной памяти проф. В.С.Мархасина (г. Екатеринбург, 2016); X Всероссийской конференции «Внезапная смерть: от критериев риска к профилактике» (г. Санкт-Петербург, 2016).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 37 работ, из них 13 статей в рецензируемых журналах.

Структура работы. Работа изложена на 209 страницах, состоит из введения, шести глав (обзор литературы, описание материалов и методов исследования, изложение полученных результатов и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, определения терминов и списка сокращений, списка литературы из 49 русскоязычных и 254 англоязычных источников.

Благодарности

Автор считает приятным долгом поблагодарить своего научного консультанта Яна Эрнестовича Азарова за талантливое руководство и творческое сотрудничество, а также проф., д.б.н. Дмитрия Николаевича Шмакова, который дал мне первоначальный импульс к научным изысканиям и был моим научным руководителем в течение многих лет. От всей души благодарю своих коллег – сотрудников лаборатории физиологии сердца Института физиологии Коми НЦ УрО РАН – за всестороннюю помощь при выполнении работы, плодотворные дискуссии и дружеское участие. Благодарю также свою семью, которая вдохновляла и поддерживала меня.

ГЛАВА 1. ФОРМИРОВАНИЕ КАРДИОЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ПОЛЯ В ST-T ПЕРИОД (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ЖЕЛУДОЧКАХ СЕРДЦА И ПЕРВИЧНЫЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ КАРДИОГЕНЕРАТОРЫ

Электрические явления в желудочках сердца подробно исследованы в многочисленных экспериментальных работах. В основе этих явлений лежат биохимические процессы, управляющие ионными токами калия (К⁺), натрия хлора (Cl⁻), кальция (Ca²⁺) через мембраны миокардиальных клеток $(Na^{+}),$ [Гоффман, Крейнфилд, 1962]. Концентрация положительно и отрицательно заряженных ионов по обе стороны мембран постоянно изменяется. Между наружной и внутренней поверхностью клеточной мембраны существует разность потенциалов – так называемый *трансмембранный потенциал*, который является характеристикой миоцита как первичного источника электрического поля. Трансмембранный потенциал можно зарегистрировать с помошью микроэлектродной техники. С физической точки зрения, мембрана отдельной миокардиальной клетки представляет собой электрический диполь, величина и полярность которого зависят от свойств среды и изменяются во времени [Babbs, 2009]; в качестве дипольного момента такого диполя можно рассматривать градиент трансмембранного потенциала между данной точкой пространства и ее ближайшим окружением.

Истинным генератором электрического поля сердца является совокупность всех миоцитов – первичных источников электрического поля. Этот истинный суммарный кардиогенератор неоднороден (т.к. миоциты в различных областях сердца имеют разные электрофизиологические характеристики) и имеет сложную пространственную конфигурацию, которая с большой скоростью изменяется во времени на протяжении сердечного цикла. Кроме того, наличие в сердце локальных областей с измененными электрофизиологическими свойствами может существенно изменять свойства суммарного кардиогенератора. На основе экспериментальных исследований было разработано описание пространственновременной структуры суммарного электрического генератора сердца в терминах физики для разных периодов сердечного цикла и разных состояний сердца [Титомир, 1980; Титомир, Кнеппо, 1999]. Несмотря на то, что наша работа посвящена формированию кардиоэлектрического поля в ST-T период, мы рассмотрим также период деполяризации, так как последовательность реполяризации неразрывно связана с последовательностью активации.

<u>Суммарный кардиогенератор в период деполяризации желудочков</u> <u>сердца</u>. Во время деполяризации сердце разделено на две области – поляризованную (еще не возбужденную) и деполяризованную (возбужденную). Элементарные генераторы электрического поля сосредоточены в этот период в узкой области пространства – на границе между возбужденной и не возбужденной областями миокарда, которую принято называть фронтом активации.

Последовательность деполяризации сердца животных и человека И. соответственно, конфигурация фронтов активации детально изучены В многочисленных экспериментальных работах [Durrer et al., 1970; Рощевский, 1972; Рощевский, 1978; Шмаков, Рощевский, 1997; Taccardi et al., 2005]. В монографии Шмакова частности, В И Рощевского систематизированы оригинальные экспериментальные данные о процессе активации миокарда у позвоночных животных, относящихся к разным классам и видам [Шмаков, Рощевский, 1997]. Подробные хронотопографические карты, представленные в монографии, дают представление о пространственно-временной динамике фронтов активации в предсердиях и желудочках сердца.

Толщина фронта активации, согласно экспериментальным данным, достаточно мала по сравнению с размерами сердца. Так, при измерениях на поверхности желудочков сердца собаки [Vander Ark, Reynolds, 1970], толщина фронта возбуждения была равна 0.8 – 1 мм при всех направлениях его движения. В связи с этим фронт активации допустимо рассматривать в виде поверхности. Сторонний ток ориентирован в направлении, близком к нормальному по

отношении к поверхности фронта деполяризации. Таким образом, в период деполяризации в качестве эквивалентного электрического генератора сердца удобно использовать модель поверхностно-распределенного генератора в виде равномерного электрического двойного слоя источников тока с моментом, пропорциональным амплитуде трансмембранного потенциала действия миоцитов [Титомир, 1980; Colli-Franzone et al., 1983]; этот двойной слой ограничен замкнутыми линиями, находящимися на внутренней и наружной границах сердца.

В каждый момент деполяризации в сердце существует один или несколько фронтов активации. Согласно принципу суперпозиции электрического поля, разнонаправленные фронты активации частично «гасят» поле друг друга. Замкнутый фронт активации не является генератором электрического поля. В эксперименте было показано, что в случае замкнутого фронта активации, отклонение от изопотенциальной линии возникает лишь в момент разрыва замкнутого фронта при достижении им стенки сердца [Reynolds, Weller, 1965]. Это доказывает, что электрический двойной слой, эквивалентный фронту крайней приближении, активации, является равномерным, ПО мере В соответствующем точности измерения потенциала в эксперименте.

Нарушения в процессе деполяризации могут существенно изменять структуру суммарного кардиогенератора. Наличие очага ишемии или инфаркта в желудочках сердца вызывает задержку активации или возникновение полностью невозбудимой зоны [Holland, Brooks, 1976; Spekhorst et al., 1990; Di Diego, Antzelevitch, 2003], что изменяет конфигурацию фронтов активации и, соответственно, изменяет электрическое поле сердца.

<u>Суммарный кардиогенератор в период реполяризации желудочков</u> <u>сердиа</u>. Причину возникновения электрического поля в период реполяризации можно проиллюстрировать на следующем простом примере [Титомир и др., 2003]. Допустим, фронт активации движется в направлении от эндокарда к эпикарду. Если длительность потенциала действия в начальной точке активации (на эндокарде) намного длиннее, чем длительность потенциала действия в конечной точке активации (на эпикарде), причем эта разность длительностей больше разности времени активации, то в период реполяризации в направлении от эндокарда к эпикарду возникает распределенный генератор электрического поля, имеющий относительно небольшую интенсивность и направленный противоположно возникшему здесь градиенту потенциалов действия. Если же длительность потенциала действия на эндокарде меньше, чем на эпикарде, то распределенный генератор электрического поля будет иметь противоположную полярность.

Итак, в отличие от деполяризации, во время реполяризации уровень поляризации мембран миоцитов различается практически во всем объеме элементарные желудочков, то есть генераторы электрического поля рассредоточены в пространстве. При реполяризации градиенты потенциала между областями с более высоким и более низким уровнем трансмембранного потенциала намного меньше, чем при деполяризации, но общее количество элементарных электрических генераторов намного больше, и они широко рассредоточены в пространстве – ими являются все миоциты, реполяризация которых еще не завершена. Сторонний ток ориентирован в направлении от областей с меньшим уровнем поляризации к областям с большим уровнем поляризации клеток.

Наиболее полно описать суммарный эквивалентный электрический генератор сердца в период реполяризации можно С помощью модели пространственно-распределенного генератора с интенсивностью (плотностью дипольного момента), пропорциональной пространственному градиенту 1980; 2003]. трансмембранного потенциала [Титомир, Титомир И дp., Пространственное распределение плотности дипольного момента ЭТОГО эквивалентного генератора в каждый момент времени зависит от двух основных факторов: последовательности деполяризации сердца и морфологии потенциалов действия (их формы, амплитуды и длительности) в разных областях миокарда. Морфология действия потенциалов В высокой степени гетерогенна И чувствительна даже к незначительным изменениям во внешней и внутренней среде. Более подробно этот вопрос будет рассмотрен в главах 1.2 и 1.3.

Электрический вектор сердиа. Широкое распространение В электрокардиологии получило упрощенное, но при этом достаточно адекватное представление суммарного генератора сердца в виде одиночного точечного диполя [Geselowitz, 1964]. Вектор дипольного момента эквивалентного диполя принято называть также электрическим вектором сердца, или просто вектором сердца. Данный эквивалентный генератор обладает рядом достоинств: простотой структуры при достаточно высокой точности аппроксимации измеряемого электрического поля, наглядностью, удобством визуального отображения и физиологической интерпретации. С физической точки зрения эквивалентный суммарный диполь можно рассматривать как суперпозицию всех диполей, генерируемых отдельными миоцитами. Электрический диполь сердца может быть визуализирован экспериментально путем измерения плотности тока методами магнитокардиографии [Ikefuji et al., 2007].

Используют как неподвижный эквивалентный диполь (обычно расположенный в геометрическом центре сердца или желудочков сердца), так и точка расположения которого перемещается на подвижный, протяжении аппроксимации сердечного цикла, наилучшей исходя ИЗ измеряемых потенциалов. Точку расположения эквивалентного диполя называют электрическим центром сердца. В период реполяризации реальный кардиогенератор с высокой степенью точности можно аппроксимировать неподвижным диполем, в то время как при деполяризации положение электрического центра сердца нестабильно, а дипольность электрического поля уменьшается, т.е. поле приобретает мультипольный характер [Титомир, 1976; Brody et al., 1977; Tsunakawa et al., 1985].

Пространственные компоненты электрического вектора сердца можно вычислить на основе стандартного набора ЭКГ [Schreurs et al., 2010; Kors, 2015; Guldenring et al., 2015] или измерить непосредственно с помощью векторкардиографа. Общепринятый способ визуального представления вектора сердца – построение векторкардиографических петель, или векторкардиограмм (проекций траектории конца вектора на анатомические плоскости). Суммарный дипольный момент сердца (длину вектора сердца) можно рассматривать в качестве интегральной характеристики сердца как электрического генератора.

Таким образом, обзор литературы показал, что в период реполяризации желудочков наиболее полно описать электрический генератор сердца можно с помощью модели пространственно-распределенного типа. Элементы такой модели представляют собой диполи, плотность дипольного момента которых пропорциональна пространственному градиенту трансмембранного потенциала. Интегральной характеристикой кардиогенератора является суммарный дипольный вектор.

1.2. ГЕТЕРОГЕННОСТЬ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ КАК ПРИЧИНА ФОРМИРОВАНИЯ КАРДИОЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ПОЛЯ В ST-Т ПЕРИОД

Как установлено исследованиях, причиной В многочисленных формирования Т-волны на ЭКГ является гетерогенность реполяризации миокарда желудочков, которая обусловлена неодинаковой плотностью реполяризующих токов в разных слоях и областях желудочков [Кобрин, 1993; Nerbonne, Kass, 2005]. В результате формируется специфическое распределение форм И длительностей потенциалов действия кардиомиоцитов, которое наряду С последовательностью активации определяет последовательность и длительность реполяризации и, соответственно, кардиоэлектрическое поле в ST-T период.

Гетерогенная морфология потенциалов действия приводит к формированию градиентов длительностей потенциалов действия (ДПД) в желудочках сердца – между эпи- и эндокардом, левым и правым желудочком, верхушкой и основанием, передней и задней поверхностью желудочков. Эти градиенты довольно подробно исследованы в экспериментальных работах, однако полученные данные сильно разнятся в зависимости от вида эксперимента - *in vitro*, *in situ* или *in vivo*.

Трансмуральный Наиболее градиент ДПД. подробно изучен трансмуральный градиент ДПД. Различия реполяризующих ионных токов поперек стенок желудочков являются причиной неодинаковой морфологии потенциалов действия на разной глубине и неодинаковой чувствительности к действию фармакологических агентов, температуры, частоты стимуляции и др. Выделяют типа клеток: эпикардиальные (c наименьшей ДПД), три эндокардиальные и М-клетки (с наибольшей ДПД), относящиеся к глубоким слоям миокарда [Yan et al., 1998].

Эпикардиальные и М-клетки отличаются от эндокардиальных клеток морфологией фазы 1 потенциала действия. У первых более выражен кратковременный выходящий ток I(to), который обуславливает наличие «выемки» ("spike and dome") в форме потенциалов действия. М-клетки отличаются от остальных типов клеток меньшей величиной медленно активируемого тока задержанного выпрямления I(Ks), но большей величиной позднего натриевого тока I(Na) и тока натрий-кальциевого обменного механизма I(Na-Ca). Эти ионные различия обусловливают бо́льшую величину ДПД и бо́льшую зависимость ДПД от частоты стимуляции у М-клеток [Antzelevitch, Fish, 2001].

Трансмуральный градиент ДПД обнаружен у человека и животных на изолированных клетках и препаратах, извлеченных из разных отделов желудочков – из левого желудочка [Sekiya et al., 1983; Glukhov et al., 2010; Di Diego et al., 2013], правого желудочка [Li et al., 1998], межжелудочковой перегородки [Ramakers et al., 2005; Sicouri et al., 2010]. При этом наибольший трансмуральный градиент регистрировали в межжелудочковой перегородке, наименьший – в правом желудочке [Wan et al., 2003; Sicouri et al., 2010]. В межжелудочковой перегородке М-клетки были менее выражены, чем в свободных стенках желудочков [Morita et al., 2007]. Величина трансмурального градиента была неодинакова в верхушке и в основании желудочков [Sekiya et al., 1983].

Величина трансмурального градиента ДПД, зарегистрированного *in vitro*, доходила до 100 и более мс [Glukhov et al., 2010]. Некоторые исследователи отводят трансмуральному градиенту ДПД главенствующую роль в формировании

Т-волны и даже именуют его "символом дисперсии реполяризации" [Higuchi, Nakaya, 1984; Antzelevitch, 2001; Yan, Martin, 2003; Patel et al., 2009]. Между тем, в экспериментах in vivo трансмуральный градиент практически не выявляется [Anyukhovsky et al., 1996; Bauer et al., 2002; Janse et al., 2005; Voss et al., 2009]. Этот факт можно объяснить, во-первых, электротоническим взаимодействием между кардиомиоцитами, которое частично нивелирует электрофизиологические различия между ними [Joyner, 1986], и, во-вторых, тем, что М-клетки могут быть функционально обнаружены при низкой частоте стимуляции, в то время как при физиологических частотах трансмуральные электрофизиологические различия между клетками существенно уменьшаются [Sicouri, Antzelevitch, 1991; Liu et al., 1993]. Следует также отметить, что ДПД, зарегистрированные in vivo, всегда существенно меньше, чем ДПД, зарегистрированные in vitro [Voss et al., 2009].

<u>Апикобазальный градиент ДПД</u>. Наряду с трансмуральной гетерогенностью, обнаружены также трансэпикардиальные различия в экспрессии ионных каналов и характеристиках потенциалов действия [Brahmajothi et al., 1997], в результате чего в желудочках сердца присутствуют апикобазальный, межжелудочковый и переднезадний градиенты ДПД. Согласно исследованию [Opthof et al., 2009], в дисперсию реполяризации в желудочках сердца собаки трансмуральный градиент вносит всего 13%, в то время как остальные 87% вносят апикобазальный, межжелудочковый и переднезадний градиенты.

Апикобазальный градиент выявлен практически всех видов V исследованных животных И человека. Однако, данные 0 направлении апикобазального противоречивы. В случаях, градиента ОДНИХ ДПД, зарегистрированные в области верхушки, были короче тех, что были зарегистрированы в основании – у кролика [Azarov et al., 2004], свиньи [Kongstad et al., 2012], морской свинки [Watanabe et al., 1985; Kanai, Salama, 1995], крысы [Watanabe et al., 1983; Donohoe et al., 2000], курицы [Kharin, 2004], щуки [Vaykshnorayte et al., 2011], лягушки [Vaykshnorayte et al., 2011]. В других случаях, наоборот, в области верхушки наблюдали более длинные ДПД по сравнению с основанием желудочков – у человека [Franz et al., 1987; Cowan et al.,

1988], кролика [Cheng et al., 1999], собаки [Bauer et al., 2002; Janse et al., 2005], свиньи [Newton et al., 2002].

В некоторых случаях именно апикобазальный градиент был доминирующим и ответственным за формирование кардиоэлектрического поля [Noble and Kohen, 1978; Kongstad et al., 2005; Vaykshnorayte et al., 2011].

<u>Межжелудочковый и переднезадний градиенты ДПД</u>. Так же как и апикобазальный, межжелудочковый градиент выявлен у многих видов животных и человека. В левом желудочке регистрировали бо́льшую величину ДПД по сравнению с правым у собаки [Coronel et al., 2007] и крысы [Watanabe et al., 1983; Donohoe et al., 2000]. Противоположный межжелудочковый градиент (ДПД в правом желудочке больше, чем в левом) был обнаружен у человека [Chen et al., 1991], кролика [Nishimura et al., 1984], свиньи [Newton et al., 2002] и морской свинки [Poelzing, Veeraraghavan, 2007]. Значительное увеличение межжелудочкового градиента наблюдали при ишемии [Pandit et al., 2011].

Помимо различий между правым и левым желудочком, обнаружены различия в величине ДПД между передними и задними областями желудочков. Так, у собаки наибольшую разницу во времени реполяризации наблюдали в апикобазальном и переднезаднем направлении [Opthof et al., 2009; Janse et al., 2012]. В исследовании [Strom et al., 2010] было показано, что различия в ДПД между передней и задней областями левого желудочка собаки связаны с разной экспрессией белка Сх43. Значительное увеличение переднезаднего градиента наблюдали при сахарном диабете [Azarov et al., 2012].

Влияние последовательности активации на ДПД. Последовательность активации может оказывать влияние на ДПД двумя способами. Во-первых, время активации определяет начало И окончание реполяризации данного кардиомиоцита. Во-вторых, было обнаружено, что время активации может непосредственно изменять величину ДПД. При стимуляции стенки левого желудочка трансмуральный градиент ДПД имел бо́льшую величину И противоположное направление при перенесении стимула с эндокарда на эпикард [Fish et al., 2004; Myles et al., 2010; Srinivasan et al., 2016]. Таким образом, более

ранняя активация была связана с более длинными потенциалами действия. Такой же эффект наблюдали в исследованиях на полосках миокарда: ДПД уменьшались от центра стимуляции к периферии [Osaka et al., 1987]. При изменении последовательности активации на противоположную наибольшие изменения затрагивали потенциал действия М-клеток [Fish et al., 2004]. Тем не менее, связь между ранней активацией и более длинными ДПД неоднозначна: например, у кролика и кошки последовательность реполяризации в целом соответствовала последовательности деполяризации, т.е. более короткие ДПД имели место в областях более ранней активации [Азаров, 2009].

Дисперсия реполяризации. Дисперсия реполяризации определяется как разность между самым ранним и самым поздним временем окончания реполяризации в исследуемой области миокарда [Burton, Cobbe, 2001]. В здоровых сердцах левый и правый желудочек структурно неоднородны, имеют региональные различия В толщине и кривизне стенок и ориентации миокардиальных волокон [Streeter, Bassett, 1966; Le Grice et al., 1995]. Различия в величине ДПД наблюдаются как между изолированными кардиомиоцитами, так и в интактных сердцах [Burton, Cobbe, 2001]. В модельном исследовании [Cherry, Fenton, 2011] было показано, что вклад в дисперсию реполяризации могут вносить также чисто геометрические факторы, такие как форма границ желудочков. В целом отмечено, что ДПД имеют большую величину в областях более ранней активации и меньшую величину в областях более поздней активации [Franz et al., 1987], в результате чего "выравнивается" время окончания реполяризации в разных частях желудочков [Boukens et al., 2015].

Гетерогенность процессов де- и реполяризации глубоко физиологична. Исследования механоэлектрической связи в миокарде показало, что неоднородность миокарда вместе с «правильной» последовательностью его активации (от более медленных элементов к более быстрым) является необходимым атрибутом нормальной миокардиальной системы, обеспечивающим согласованную локальную активность элементов и оптимизацию глобальной функции системы в целом [Solovyova et al., 2006; Кацнельсон и др., 2006]. Однако

23

увеличение этой неоднородности, количественным показателем которой служит дисперсия реполяризации, является фактором аритмогенеза [Han, Moe, 1964; Zareba et al., 1994; Nanke, Nakazawa, 2002].

Таким образом, установлено, что в результате гетерогенности процесса реполяризации, обусловленной локальными различиями во времени активации и морфологии потенциалов действия, в желудочках сердца формируются градиенты реполяризации – трансмуральный, апикобазальный, межжелудочковый и переднезадний. Кардиоэлектрическое поле в ST-T период является отображением этих градиентов реполяризации. Однако сведения о величине градиентов реполяризации весьма противоречивы. Роль каждого из них, а также роль последовательности активации в формировании кардиоэлектрического поля остается неясной.

1.3. ИЗМЕНЕНИЕ ГЕТЕРОГЕННОСТИ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МИОКАРДА

Процесс реполяризации более чувствителен, по сравнению с процессом деполяризации, к изменению внешних и внутренних условий - колебаниям температуры, концентрации различных ионов, частоте сердечных сокращений и т.д. В результате происходит неоднородное изменение морфологии потенциалов действия в желудочках сердца, и как следствие этого – изменение градиентов дисперсии ДПД. последовательности, длительности И реполяризации. Превышение физиологически обоснованного уровня дисперсии реполяризации может привести к развитию жизнеугрожающих желудочковых аритмий [Han, Moe, 1964; Nanke, Nakazawa, 2002]. В связи с этим важное значение имеет информация об изменении гетерогенности реполяризации при нарушениях электрофизиологических свойств миокарда различной природы. В данной главе мы рассмотрим три вида таких нарушений – гипотермию, гипоксию (ишемию) и сахарный диабет.

Гипотермия. Последовательность активации при гипотермии практически не изменяется, но длительность ее увеличивается [Azarov et al., 2001]. Понижение температуры увеличивает ДПД всех без исключения кардиомиоцитов – рабочего миокарда, проводящей системы и пейсмекеров [Sperelakis, Lehmkuhl, 1967; Головко, 1989; Кобрин, 1991; Kiyosue et al., 1993]. Механизм влияния гипотермии состоит в уменьшении реполяризующих токов, в результате чего потенциалы действия удлиняются [Kiyosue et al., 1993].

ДПД в желудочках сердца при гипотермии удлиняются неравномерно. ДПД на эпикарде увеличиваются в значительно большей степени, чем на эндокарде, в результате чего трансмуральный градиент реполяризации инвертируется [Higuchi, Nakaya, 1984]. ДПД в области верхушки желудочков подвержены большему влиянию гипотермии, чем ДПД в основании, соответственно, инвертируется также и апикобазальный градиент реполяризации [Azarov et al., 2008]. Отмечено, что помимо инверсии апикобазального и трансмурального градиентов, на эпикарде желудочков гипотермии инверсия при имеет место также переднезаднего и межжелудочкового градиентов, хотя эти градиенты выражены в гораздо меньшей степени, чем апикобазальный [Azarov et al., 2008].

В результате инверсии желудочковых градиентов реполяризации на поверхности туловища имеет место инверсия Т-волны. Однако механизм этой инверсии до конца неясен: одни исследователи видят причину в инверсии трансмурального градиента реполяризации [Higuchi, Nakaya, 1984], другие отводят основную роль инверсии апикобазального градиента реполяризации [Azarov et al., 2008].

Помимо перераспределения градиентов реполяризации в желудочках сердца, неравномерное увеличение ДПД при гипотермии приводит к существенному увеличению дисперсии реполяризации [Han, Moe, 1964; Kuo et al., 1983; Azarov et al., 2008].

Ситуация гипотермии встречается как в клинике (для защиты миокарда от гипоксического повреждения [Hale, Kloner, 1999]), так и в исследовательской

практике – в качестве экспериментальной модели нарушения реполяризации [Nishimura et al., 1984; Fuller et al., 2000].

<u>Гипоксия (ишемия)</u>. В начальный период гипоксии скорость проведения возбуждения уменьшается [Shaw, Rudy, 1997], но последовательность активации значимо не изменяется [Salama et al., 1998]. ДПД в первые минуты ишемии незначительно удлиняются [Watanabe et al., 1997], но затем укорачиваются по сравнению с нормой и остаются таковыми [Carmeliet, 1999]. В граничной зоне ишемии было зарегистрировано удлинение ДПД [Берникова и др., 2011].

Изменения ДПД связаны с тем, что при прекращении поступления кислорода (или его ограниченном поступлении) нарушается электролитный баланс, прежде всего увеличивается концентрация внеклеточного калия [Hill, Gettes, 1980]. Гиперкалиемия приводит к инактивации натриевых каналов и замедлению проведения импульса [Shaw, Rudy, 1997], а также к ускорению реполяризации, поскольку она усиливает калиевые токи [Yan et al., 1993; Shaw, Rudy, 1997]. Кроме того, предполагают, что уменьшение ДПД при гипоксии может быть связано с высвобождением катехоламинов, которые усиливают кальцийзависимый хлорный ток $I_{Cl(Ca)}$ и активируют цАМФ-зависимый хлорный ток $I_{Cl(CAMP)}$ [Ruiz Petrich et al., 1996]. Механизм первоначального удлинения ДПД неясен; предполагают, что он может быть связан с ацидозом [Watanabe et al., 1997].

Исследования *in vitro* показали, что субэпикардиальные слои более чувствительны к ишемии, что повышает трансмуральную дисперсию реполяризации [Kimura et al., 1986; Lukas, Antzelevitch, 1993]. В исследованиях *in vivo* трансмуральных различий в реакции на ишемию выявлено не было [Taggart et al., 2001; Берникова и др., 2011]. В целом, дисперсия реполяризации при ишемии возрастает, что увеличивает риск возникновения желудочковых аритмий [Salama et al., 1998].

<u>Сахарный диабет</u>. В экспериментах *in vitro* было зафиксировано удлинение ДПД при сахарном диабете, которое связывают со снижением активности калиевых реполяризующих токов [Magyar et al., 1992; Lengyel et al., 2008].

В экспериментах на животных (кролики) было показано, что сахарный диабет усиливает эффект ишемии – вызывает бо́льшее замедление активации и бо́льшее укорочение ДПД, и, соответственно, бо́льшее увеличение локальной дисперсии реполяризации [Sedova et al., 2016]. Клинические исследования показали, что сахарный диабет увеличивает риск возникновения желудочковых аритмий [Ewing et al., 1991; Sanjuan et al., 2011].

По данным литературы, гипотермия, гипоксия и сахарный диабет приводят к замедлению проведения возбуждения и неравномерному изменению ДПД в желудочках сердца. В результате этого изменяются величина и направление градиентов ДПД, последовательность и длительность реполяризации, возможно увеличение дисперсии реполяризации. Недостаточно изучены механизмы отображения этих изменений на кардиоэлектрические потенциалы, регистрируемые на поверхности туловища.

1.4. МЕТОДЫ ИЗМЕРЕНИЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ПОЛЯ СЕРДЦА И ИХ ИНФОРМАТИВНОСТЬ

Получить информацию о процессе реполяризации в желудочках сердца неинвазивным образом можно путем измерения кардиоэлектрических потенциалов на поверхности туловища электрокардиографическими, векторкардиографическими или электрокардиотопографическими методами.

Но прежде чем подробно рассмотреть каждый из этих методов, перечислим основные параметры процесса реполяризации, которые могут интересовать исследователя или врача, и их диагностическое значение. Это длительность реполяризации, общая последовательность реполяризации (пространственные градиенты реполяризации желудочках сердца), также дисперсия В a реполяризации. Изменения в длительности реполяризации говорят об изменении длительности потенциалов действия, изменения В последовательности реполяризации – о перераспределении градиентов длительности потенциалов

действия в желудочках сердца; в последнем случае диапазон длительностей потенциалов действия может как изменяться, так и оставаться прежним, а изменения длительностей будут локальными. Об установленной связи между увеличением дисперсии реполяризации и повышением риска возникновения аритмий говорилось в предыдущей главе.

Электрокардиография. За историю развития электрокардиологии были электродов. предложены разные системы наложения регистрирующих Общепринятый в настоящее стандартный набор ЭКГ включает в себя 12 отведений: шесть отведений от конечностей (их оси лежат во фронтальной плоскости) и шесть грудных отведений V1-V6 (оси – в горизонтальной плоскости) (Рис. 1.1). Отведения от конечностей подразделяют на три двухполюсных (стандартные отведения I, II и III, предложенные Эйнтховеном в 1903 году [Barold, 2003]) и три однополюсных («усиленные» отведения aVR, aVL и aVF). В лаборатории физиологии сердца Института физиологии Коми НЦ УрО РАН было предложено дополнительно использовать шесть модифицированных грудных отведений (J1-J6), расположение которых позволяет регистрировать потенциалы на поверхности тела в проекции основания и верхушки сердца [Овечкин и др., 2013].

Для получения информации о процессе реполяризации в желудочках сердца чаще всего используют такие показатели конечного желудочкового комплекса ЭКГ, как длительность и дисперсия интервала QT, а также длительность интервала T_{p-e}. Метод определения электрокардиографических интервалов показан на Рис. 1.2.

<u>Длительность интервала T_{p-e} </u>. Длительность интервала T_{p-e} определяют как время от пика Т-волны до ее завершения (Рис. 1.2). Экспериментально установлена связь между длительностью интервала T_{p-e} и дисперсией реполяризации, а также между величиной интервала T_{p-e} и риском внезапной смерти [Porthan et al., 2013]. Существуют две разные точки зрения относительно



Рис. 1.1. Схема расположения стандартных отведений ЭКГ (А-Б) и модифицированных грудных отведений (В).



Рис. 1.2. Схематическое изображение нормальной ЭКГ с указанием зубцов, интервалов и сегментов.

этой связи. Одни исследователи полагают, что длительность интервала T_{p-e} является индексом трансмуральной дисперсии реполяризации, другие – что она отображает величину глобальной дисперсии реполяризации [Yan, Antzelevitch, 1998; Patel et al., 2009; Opthof et al., 2009; Panikkath et al., 2011; Smetana et al., 2011]. Обе эти точки зрения основаны на экспериментальном материале.

Измерения на препаратах *in vitro* – изолированных сегментах миокарда стенок желудочков или межжелудочковой перегородки – показывают большие величины трансмурального градиента реполяризации соответственно, И, трансмурального градиента длительности потенциалов действия; апикобазальный измерениях на сегментах желудочков несуществен градиент при [Yan, Antzelevitch, 1998; Sicouri et al., 2010; Gluchov et al., 2010]. В таких условиях псевдоЭКГ, продуцируемая сегментом желудочка, является преимущественно результатом трансмурального градиента реполяризации. На основании этих данных был сделан вывод о главенствующей роли трансмурального градиента в формировании Т-волны на поверхности туловища [Yan, Antzelevitch, 1998].

В препаратах *in vitro* были выявлены М-клетки, характеризующиеся наибольшей длительностью потенциалов действия по сравнению с эпи- и эндокардиальными миоцитами [Yan et al., 1998]. Пик Т-волны на псевдоЭКГ соответствовал окончанию реполяризации эпикардиального слоя сегмента желудочка, а окончание Т-волны – окончанию реполяризации М-клеток [Yan, Antzelevitch, 1998]. Этот результат был перенесен на прекордиальные ЭКГ: был сделан вывод о том, что пик Т-волны на ЭКГ соответствует окончанию реполяризации эпикардиальной поверхности желудочков, а окончание Т-волны – окончанию реполяризации М-клеток, находящихся в толще миокардиальных стенок [Antzelevitch, Fish, 2001]. Соответственно, длительность интервала T_{p-e} должна отображать трансмуральную дисперсию реполяризации. Эта точка зрения практике, настолько прочно укоренилась В клинической ЧТО между длительностью интервала T_{p-e} и трансмуральной дисперсией реполяризации часто ставят знак равенства.

30

С другой стороны, многочисленные исследования in situ не смогли выявить большого трансмурального градиента реполяризации в желудочках сердца [Taggart et al., 2001; Opthof et al., 2007], или его роль в формировании Т-волны была несущественна [Vaykshnorayte et al., 2011]. Не было обнаружено и М-клеток с более длинными, чем у эндокардиальных миоцитов, потенциалами действия [Morita et al., 2007].

В то же время *in situ* был выявлен большой по величине апикобазальный градиент реполяризации, вносящий значительный вклад в общую дисперсию реполяризации [Xia et al., 2005]. Было также показано, что в общую дисперсию реполяризации вносят вклад эпикард и эндокард обоих желудочков [Kongstad et al., 2005]. На основании исследований был сделан вывод о том, что длительность интервала Т_{p-e} отражает величину общей дисперсии реполяризации, в частности, доминирующий по величине градиент реполяризации.

Синхронная регистрация кардиопотенциалов на эпикарде, В интрамуральных слоях желудочков и на поверхности тела показала высокую корреляцию между длительностью интервала T_{p-e} и величиной общей дисперсии реполяризации [Xia et al., 2005; Opthof, Coronel, 2005; Opthof et al., 2016; Берникова и др., 2011]. Очевидно, что чем больше было бы количество синхронных отведений кардиопотенциалов, тем более точную и объективную информацию можно было бы получить. Однако существуют объективные технические и методологические трудности, ограничивающие число точек отведения потенциала. В результате этого большие области миокарда желудочков остаются «белым пятном», и абсолютно точную связь между дисперсией реполяризации и длительностью интервала T_{p-e} экспериментальным путем установить невозможно.

<u>Длительность и дисперсия интервала QT</u>. Длительность интервала QT определяют как время от начала комплекса QRS до завершения зубца Т. Длительность интервала QT зависит от частоты сердечного ритма (удлиняясь при его замедлении), поэтому ее корригируют относительно частоты сердечного ритма; чаще всего при этом используют формулы Базетта. Удлинение (или укорочение) интервала QT отражает изменения в процессе реполяризации миокарда желудочков, и расценивается как независимый предиктор фатальных нарушений ритма [Algra et al., 1991; Tomassoni et al., 1998; Veglio et al., 1999; Antzelevitch, 2005]. Удлинение интервала QT может быть как врождённым (вследствие мутаций определённых генов), так и приобретённым – электролитные нарушения, ишемия миокарда, влияние лекарственных препаратов [Antzelevitch, 2008; Betzenhauser et al., 2015; Major et al., 2016].

Длительность интервала QT существенно различается на ЭКГ в разных отведениях [Campbell et al., 1985; Cowan et al., 1988]. У здоровых людей эта разница может составлять от 10 до 70 мс [Statters et al., 1994; Kautzner, Malik, 1997; Macfarlane et al., 1998]. Под дисперсией интервала QT принято понимать разность между наибольшим и наименьшим зарегистрированным интервалом.

Было предложено использовать дисперсию интервала QT как индекс пространственной дисперсии реполяризации желудочков и, соответственно, как индекс риска развития аритмий [Day et al., 1990; Priori et al., 1994; Zabel et al., 1998; Antzelevitch et al., 1998; Paventi et al., 1999; Kittnar et al., 2004]. Однако связь между дисперсией интервала QT и дисперсией реполяризации неоднозначна и признается не всеми исследователями [Rautaharju, 1999; Malik et al., 2000; Brendorp et al., 2001; Burnes, 2001].

<u>Амплитуда и площадь Т-волны</u>. Изменения амплитуды и полярности Тволны имеют место при стенокардии, ишемии, инфаркте миокарда [Hänninen et al., 2003]; они расценивается как неспецифический признак нарушения функции желудочков. При пониженной амплитуде Т-волны делают вывод о наличии метаболических нарушений, снижении уровня процессов реполяризации в миокарде. Соответственно, понижение амплитуды Т-волны наблюдается у пожилых людей. У больных сахарным диабетом наблюдали уменьшение амплитуды Т-волны в модифицированных грудных отведениях J1-J6 вне зависимости от возраста, типа сахарного диабета и наличия артериальной гипертензии [Овечкин и др., 2013]; эти изменения исследователи связывают с изменением апикобазального градиента реполяризации и, соответственно, с нарушениями гетерогенности реполяризации желудочков при данном заболевании.

Амплитуда Т-волны может служить показателем величины дисперсии реполяризации [van Oosterom, 2001; Van Huysduynen et al., 2005], однако соотношение между ними нелинейно и в значительной степени зависит от конкретного отведения [Zabel et al., 1995; Mainardi, Sassi, 2013], а также от частоты сердечного ритма [Andersen et al., 2008]. В то же время связь между дисперсией реполяризации и площадью Т-волны линейна и не зависит от выбора отведения [Van Huysduynen et al., 2005].

В модельном исследовании [de Oliveira et al., 2013] показано, что увеличение амплитуды Т-волны может быть связано с деформацией стенки желудочка, которая вызывает разобщение между клетками в трансмуральном направлении, увеличение гетерогенности в величине ДПД и, соответственно, увеличение трансмуральной дисперсии реполяризации.

Помимо непосредственно амплитуды Т-волны, в диагностике используют также альтернацию Т-волны (изменения амплитуды Т-волны от цикла к циклу) [Smith et al., 1988; Armoundas, Cohen, 1997]. Различают макро- и микровольтную альтернацию Т-волны. Макровольтная альтернация представляет собой заметные изменения морфологии Т-волны (ее формы, амплитуды, длительности или полярности); микровольтные изменения не различимы невооруженным глазом. Чтобы исключить влияние внесердечных факторов, были разработаны сложные сигналпреобразующие методики ДЛЯ анализа альтернации Т-волны на микровольтном уровне [Goya-Esteban et al., 2014]. Предполагается, что причиной Т-волны альтернации являются изменения В скорости проведения, пространственная гетерогенность циклирования кальция и сарколеммальных токов и межклеточное разобщение [Wilson, Rosenbaum, 2007]. Многочисленные клинические исследования показали, что альтернация Т-волны может служить предиктором желудочковых аритмий [Трешкур и др., 2009; Aro et al., 2016].

Картирование потенциала на поверхности туловища. Методами многоканальной синхронной регистрации потенциалов (путем записи ЭКГ одновременно от 60-80 и более отведений, равномерно распределенных по поверхности торса) кардиоэлектрическое поле было изучено у человека [Taccardi et al., 1966; Abildskov et al., 1986; Tseng, 1997; Widman et al., 1988; Zdarska et al., 2007 и др.] и животных [Taccardi et al., 1976; Bernadic, Zlatos, 1996; Крандычева и др., 2005; Рощевская, 2008; Azarov et al., 2008 и др.] в норме и при различных электрокардиотопография патологиях. Объективно дает бо́льший объем информации об электрических процессах в сердце благодаря большему количеству отведений потенциала по сравнению с электрокардиографией и тем более с векторкардиографией. Эта информация позволяет успешно решать электрокардиологии – реконструировать обратную задачу электрическое состояние сердца на основе потенциалов, измеренных на поверхности тела [Rudy, Oster, 1992; Pullan et al., 2003; Barnes, Johnston, 2016]. Кардиоэлектрическое поле воздействиям более чувствительно различным сравнению К ПО С прекордиальными ЭКГ и тем более с ЭКГ от конечностей, в связи с чем предлагается использовать его для скрининга медикаментов на животных [Рощевская, 2008].

Диагностическую интерпретацию основе поля делают на непосредственного анализа формы пространственного распределения кардиоэлектрических потенциалов во времени. Подробно описывается положение и смещение зон положительного и отрицательного потенциала и их экстремумов, величины амплитуд экстремумов [De Ambroggi, 1997; Полякова, 2005, 2006; Рощевская, 2008]. Помимо эквипотенциальных моментных карт распределения потенциала на поверхности туловища, используют изоинтегральные карты, при построении которых в каждом отведении вычисляется интеграл от кривой ЭКГ на заданном интервале сердечного цикла. Сопоставляя нормальные карты с патологическими, создают «базу» карт, позволяющую идентифицировать то или иное нарушение в электрической деятельности сердца, в частности, В реполяризации [Kittnar et al., 1993; Полякова и др., 2008].

Например, был предложен следующий способ диагностики электрической нестабильности миокарда у больных с синдромом удлиненного интервала QT [Бокерия и др., 1998]. На поверхности грудной клетки больного регистрируют ЭКГ от 60–90 электродов; на основе полученных данных строят изоинтегральные карты интервалов ST-T и QRST. Далее анализируют положение отрицательных экстремумов на полученных картах и при локализации основных и/или дополнительных отрицательных экстремумов на передней правой части грудной клетки вне зоны нормы делают заключение о наличии электрической нестабильности миокарда у больного.

Информация, полученная методом многоканальной синхронной регистрации потенциалов с поверхности туловища, используется также для более точного вычисления параметров Т-волны в ST-T период, таких как длительность и дисперсия интервала QT, длительность интервала T_{p-e} [Fereniec et al., 2011; Douglas et al., 2012].

<u>Векторкардиография.</u> Концепция векторкардиографии, разработанная Франком [Frank, 1956], состоит в том, что 3 ортогональных отведения (Puc. 1.3, A) могут достаточно полно отображать трехмерный электрический вектор сердца. На первый взгляд, векторкардиограмма (ВКГ) содержит, казалось бы, намного меньше информации, чем стандартный набор ЭКГ из 12 отведений. Однако, учитывая «избыточность» информации, содержащейся в 12 ЭКГ [Dower et al., 1988], эта потеря не столь велика. С помощью ВКГ можно получить информацию о процессе реполяризации, которая недоступна при использовании стандартных ЭКГ [Man et al., 2015], а именно:

 Объективные величины максимальных амплитуд (амплитуды пиков и время их возникновения на скалярных ЭКГ зависят от того, где расположено данное отведение, в то время как ВКГ дает суммарную, «взвешенную» картину);

Пространственное направление Т-вектора отображает общую последовательность реполяризации в желудочках сердца;

• Объемный Т-интеграл может служить индексом дисперсии реполяризации [Draisma et al., 2006];

 Желудочковый градиент (объемный QRS-T) интеграл отображает распределение морфологии потенциалов действия в желудочках сердца [Draisma et al., 2006];

ST-вектор позволяет судить о наличии и характере ишемии;

 Форма Т-петли позволяет судить об отклонении от нормы (в норме Т-петля имеет правильную сглаженную форму; искаженная, перекрученная петля говорит о наличии патологии в процессе реполяризации) [Bacharova, 1993; De Ambroggi et al., 1997; Priori et al., 1997; Zabel et al., 2002].



Рис. 1.3. Ортогональные оси векторкардиограммы X,Y,Z (A) и векторкардиографические QRS- и T-вектора (Б).

Высокой информативностью относительно процесса реполяризации обладает угол QRS-T – угол между QRS-вектором и Т-вектором [Dilaveris et al., 2000; Voulgari, Tentolouris, 2009; Voulgari et al., 2013; van Oosterom, 2014]. Угол QRS-T (Рис. 1.3, Б) является показателем разницы в последовательности процессов деполяризации и реполяризации желудочков. У здоровых людей
процессы деполяризации и реполяризации практически противоположны, в результате чего угол QRS-T относительно небольшой: его величина колеблется от $80^{\circ}\pm24^{\circ}$ у мужчин и $66^{\circ}\pm23^{\circ}$ у женщин [Scherptong et al., 2008; Man et al., 2015]. При величине не более 105° угол QRS-T принято считать нормальным, от 105° до 135° – пограничным, более 135° – аномальным [Kors et al., 2003]. Увеличение угла QRS-T говорит об изменении последовательности реполяризации и может быть результатом электрофизиологических нарушений в миокарде – изменений в работе ионных каналов и в длительности потенциалов действия [Rautaharju et al., 2006]. Исследования показали, что увеличенный угол QRS-T является наиболее достоверным предиктором нарушений в процессе реполяризации, риска возникновения жизнеугрожающих аритмий и смерти от заболеваний сердца по сравнению с другими параметрами ЭКГ [Dilaveris, 2001; Kors et al., 2003; Rautaharju et al., 2006; Zhang et al., 2007].

ВКГ не вошла в клиническую практику так же широко, как ЭКГ, но ее диагностический потенциал всегда высоко оценивался специалистами [Rautaharji, 1988; Hurst, 2005; Ghista et al., 2010; Vahedi et al., 2012]. В последнее время возрастает. Использование ВКГ ВКГ не требует интерес к наличия дополнительного оборудования векторкардиографа; компоненты электрического вектора сердца можно вычислить на основе стандартных ЭКГ [Schreurs et al., 2010; Kors, 2015; Guldenring et al., 2015]. Использование ВКГ наряду со стандартными ЭКГ для оценки состояния сердца значительно увеличивает объем диагностической информации и делает эту информацию более наглядной.

1.5. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КАК ИНСТРУМЕНТ ИЗУЧЕНИЯ МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ПОЛЯ СЕРДЦА

В настоящее время в физиологии наряду с экспериментальными методами широко используется математическое моделирование, которое уже получило

статус самостоятельной научной и учебной дисциплины - математической физиологии [Кинер, Снейд, 2014]. Математическое моделирование является специфическим уникальным современным инструментом исследования, источником новых знаний о природе физиологических процессов; оно позволяет количественно описывать физиологические процессы и системы, выявлять широкий спектр откликов системы, изменяя параметры модели, формулировать гипотезы, которые могут быть проверены в эксперименте [Мархасин и др., 2010]. Более того, моделирование позволяет предсказывать и выявлять принципиально новые классы явлений [Мархасин и др., 2010]. Задача моделирования – установить не эмпирическую, а точную математическую СВЯЗЬ между изучаемыми явлениями.

Благодаря развитию математической физиологии в новом тысячелетии активно реализуется международный проект «Физиом» [Hunter et al., 2002; Hunter, Smith, 2016]. Концепция проекта была впервые предложена на конгрессе Международного совета по физиологическим наукам (International Union of Physiological Sciences, IUPS) в Глазго в 1993 году. Задача проекта – математическое описание физиологических функций человека и животных, т.е. разработка интегративных моделей, которые могли бы связать воедино процессы, протекающие на разных уровнях: от молекулы до организма.

Применительно к электрокардиологии, были разработаны математические модели разной степени детализации для описания процессов, протекающих на различных уровнях организации сердечной мышцы – от клеточного до тканевого и органного.

<u>Моделирование электрической активности миокарда на клеточном</u> <u>уровне</u>. С тех пор, как были предложены первые модели электрической активности миоцитов [Hodgkin, Huxley, 1952; Noble, 1962], прошло более 50 лет, и подробные модели были разработаны практически для всех типов миокардиальных клеток – пейсмекеров [Zhang et al., 2014; Silva, Rudy, 2003; Алиев, 2007; Григорьев, Бабич, 2015], клеток проводящей системы [Noble, 1962; Stewart et al., 2009], клеток рабочего миокарда [Luo, Rudy, 1991; Sher et al., 2008; Mahajan et al., 2008; Noble, 2011]. Ионные токи, ответственные за формирование потенциала действия кардиомиоцита, описываются в таких моделях с помощью систем обыкновенных дифференциальных уравнений. На сегодняшний день в сердце обнаружено около 50 типов ионных каналов, обменников и насосов [Crampin et al., 2004], но модели включают от 4 основных (токи калия, натрия, хлора и кальция) до 10-15 ионных токов [Noble, 1986; Hund, Rudy, 2004; Алиев, 2010]. Модели описывают большое количество параметров – величины обе концентраций различных ионов по стороны клеточной мембраны, электрические свойства мембраны и т.д. В настоящее время большое количество моделей электрической активности миоцитов доступны для загрузки с веб-сайта CellML (www.cellml.org). В рамках этих моделей исследуют роль отдельных ионных токов и концентраций различных веществ на генерацию потенциалов действия кардиомиоцитов.

Помимо моделирования исключительно электрических явлений в миоцитах, были предложены также модели электромеханического сопряжения, описывающие одновременно электрическую и механическую активность клеток миокарда [Markhasin et al., 2003; Quinn et al., 2014; Rocha et al., 2015]. В результате объединения электрофизиологической модели Д. Нобла и модели механической активности миокарда, разработанной в Екатеринбурге сотрудниками лаборатории В.С. Мархасина, была получена новая модель, имеющая большое значение для понимания механизмов регуляции сердечной деятельности и природы аритмий сердца [Markhasin et al., 2003; Кацнельсон и др., 2006].

<u>Моделирование электрической активности сердца на уровне целого</u> органа или его отделов. К настоящему времени предложено множество моделей электрической активности сердца на уровне сегмента миокардиальной ткани [Colli-Franzone et al., 2006; Alonso et al., 2016], отдельного желудочка [Weiss et al., 2005; Pravdin et al., 2014] или целого сердца [van Oosterom et al., 2011; Баум с соавт., 2012] с разной степенью детализации. На основе данных магнитнорезонансной томографии сердце (или его поверхность) разбивается на большое количество дискретных элементов, каждому из которых задают ряд параметров [Aslanidi et al., 2013; Gurev et al., 2011]. Создается также дискретная, электрически неоднородная модель торса, для которой вычисляют распределение потенциала. При вычислениях чаще всего используют либо метод конечных элементов, либо метод граничных элементов. Модели могут включать проводящую систему [Pollard, Barr,1990; Lorange, Gulrajani, 1993] и ориентацию миокардиальных волокон [Lorange, Gulrajani, 1993; Bayer et al., 2012; Pravdin et al., 2013]. Наиболее сложные модели описывают также взаимодействие между элементами [Colli Franzone et al., 2016].

Моделирование является важными инструментом изучения электрических явлений в сердце, экспериментальное исследование которых сопряжено с большими трудностями – таких, как фибрилляция, возникающая в результате реентри – вращающихся волн возбуждения в миокарде желудочков [Aliev, Panfilov, 1996; Мезенцева, 2012; Defauw et al., 2014; Kandel, Roth, 2015].

В последнее время, благодаря всё возрастающим возможностям вычислительной техники, многие исследователи делают упор на создание персонифицированных электрических и механо-электрических моделей, ориентированных на конкретного пациента [Niederer, Smith, 2008; Relan et al., 2011; Kayvanpour et al., 2015].

Однако, несмотря на наличие высокоточных математических моделей, связь между гетерогенностью реполяризации в желудочках сердца и измеряемыми электрокардиографическими параметрами остается неоднозначной. Среди исследователей нет единого мнения 0 том, какую именно дисперсию реполяризации отображает интервал T_{p-e} – трансмуральную или общую [Xia et al., 2005; Opthof et al., 2005; Xue et al., 2008]. В рамках модели было показано, что площадь Т-волны в лучшей степени отображает дисперсию реполяризации, нежели амплитуда Т-волны [Van Huysduynen et al., 2005], однако взаимосвязь между гетерогенностью реполяризации и амплитудой и площадью Т-волны не была подробно изучена.

Роль отдельных градиентов ДПД в формировании кардиоэлектрического поля также остается неоднозначной. В модельных исследованиях было отмечено

сходство в распределении потенциала на поверхности туловища, продуцируемом трансмуральным и апикобазальным градиентами [Okada et al., 2011; Keller et al., 2012], но причина, ПО которой ЭТИ два разнонаправленные градиента продуцируют похожее электрическое поле, объяснена не была. Одни исследователи утверждают, что для генеза реалистичной Т-волны достаточно только апикобазального градиента ДПД или сочетания апикобазального и трансмурального градиентов [Keller et al., 2012], другие говорят о необходимости одновременного наличия трансмурального, апикобазального, межжелудочкового и переднезаднего градиентов ДПД [Zheng et al., 2016].

* * *

Таким образом, обзор литературы по проблеме формирования кардиоэлектрического поля в ST-T период показал, что, несмотря на многочисленные экспериментальные и модельные исследования, некоторые механизмы формирования поля остаются неясными.

Установлено, что кардиоэлектрическое поле в ST-T период является результатом градиентов реполяризации в желудочках сердца – трансмурального, апикобазального, межжелудочкового переднезаднего. Градиенты И реполяризации формируются в результате гетерогенности реполяризации, обусловленной локальными различиями во времени активации и морфологии электрофизиологических свойств потенциалов действия. При нарушениях миокарда градиенты реполяризации изменяются. Однако сведения о величине градиентов реполяризации весьма противоречивы. Роль каждого из них, а также роль последовательности активации в формировании кардиоэлектрического поля в норме и при нарушениях электрофизиологических свойств миокарда остается спорной.

Установлено, что дисперсия реполяризации в миокарде желудочков является важным диагностическим фактором, в связи с чем возникает задача поиска надежных неинвазивных индексов величины дисперсии реполяризации. Показана связь между интервалом T_{p-e} и дисперсией реполяризации, однако спорным остается вопрос, какую именно дисперсию реполяризации отображает интервал T_{p-e} – трансмуральную или общую. Также установлена, но недостаточно изучена взаимосвязь между дисперсией реполяризации и амплитудновременными параметрами Т-волны.

В связи с этим, цель настоящей работы заключается в том, чтобы в рамках экспериментально-модельного исследования изучить закономерности формирования кардиоэлектрического поля в ST-T период на примере животных (кролик, кошка, собака) в норме и при нарушениях электрофизиологических свойств миокарда, сопряженных с изменениями гетерогенности реполяризации (гипотермия, гипоксия, сочетание гипотермии и гипоксии, сахарный диабет). Основной задачей работы является изучение взаимосвязи между характеристиками гетерогенности реполяризации В желудочках сердца (длительность, последовательность, дисперсия и градиенты реполяризации) и их электрокардиографическим отображением (амплитуда и площадь Т-волны, длительность интервала T_{p-e}, суммарный вектор реполяризации, распределение потенциала на поверхности туловища).

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

2.1.1. Материал исследования

Формирование кардиоэлектрического поля в ST-T период изучали у кроликов породы Шиншилла, беспородных кошек, беспородных собак. В экспериментах использовали взрослых животных обоего пола. Гетерогенность реполяризации миокарда желудочков изменяли с помощью ряда воздействий – создавали условия, при которых развивались гипотермия, гипоксия, сочетание гипотермии и гипоксии, сахарный диабет. Регистрацию кардиоэлектрических потенциалов проводили на эпикарде желудочков, в интрамуральных слоях желудочков и на поверхности туловища животных. Распределение животных в эксперименте приведено в таблице 2.1.1. При обращении с животными соблюдали международные правила (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals – публикация US National Institutes of Health: NIH Publication № 85-23, ред. 1996). Работа была одобрена локальным этическим комитетом Института физиологии Коми НЦ УрО РАН.

2.1.2. Подготовка животных к эксперименту

Кроликов, кошек и собак наркотизировали тиопенталом натрия (100 мг/кг, внутрибрюшинно). При изучении диабета влияния сахарного кроликов (10)внутримышечно). Отличий наркотизировали золетилом мг/кг, пространственно-временных параметров кардиоэлектрического поля, обусловленных видом анестезии, выявлено не было. Животных интубировали и переводили на искусственную вентиляцию легких. Для эпикардиального и картографирования интрамурального производили среднегрудинную

торакотомию и вскрывали перикард. В ходе манипуляций сердце орошали теплым физиологическим раствором (NaCl 0.9 %) для предотвращения его высыхания и охлаждения. Ректальную температуру и температуру в средостении поддерживали на уровне 38°C (или 32°C при создании гипотермии).

2.1.3. Регистрация потенциалов кардиоэлектрического поля

Регистрацию кардиопотенциалоов производили при помощи многоканальной установки для синхронной регистрации электрического поля сердца, разработанной АОЗТ СП «Геософт-Истлинк» при участии Института физиологии Коми НЦ УрО РАН и АОЗТ «ВНИИМП-ВИТА». Кардиопотенциалы регистрировали в униполярных отведениях относительно терминали Вильсона на поверхности туловища, эпикарде и в интрамуральных слоях желудочков сердца экспериментальных животных.

Регистрацию потенциалов с поверхности туловища животных производили синхронно от 64 подкожных игольчатых электродов, равномерно распределенных по поверхности туловища в виде сетки из 8 рядов, по 8 электродов в каждом ряду (Рис. 2.1.1). ЭКГ записывали при положении животных лежа на спине. Синхронно с ЭКГ с поверхности туловища регистрировали контрольные ЭКГ в отведениях от конечностей.

Для регистрации эпикардиальных электрограмм на желудочки накладывали 64-электродную эпикардиальную сетку (Рис. 2.1.2), разработанную в Институте физиологии Коми HЦ УрО PAH В.А.Витязевым Витязев, 1997]. В интрамуральных слоях миокарда желудочков электрограммы регистрировали с [Витязев, Шмаков, 2001] (Рис. 2.1.3). помощью интрамуральных ИГЛ Одновременно (синхронно) с эпикардиальными И интрамуральными электрограммами регистрировали контрольные ЭКГ в отведениях от конечностей.

Воздействия	Кролик	Кошка	Собака
	Oryctolagus	Felis	Canis
	cuniculus	domestica	Familiaris
Поверхность туловища			
Без воздействия	18	8	10
Гипотермия	5	5	
Гипоксия		8	
Сахарный диабет	8		
Эпикард желудочков			
Без воздействия	13	5	6
Гипотермия	13	5	
Гипоксия		10	
Сахарный диабет	8		
Интрамуральные слои желудочков			
Без воздействия	10		12

Распределение животных в эксперименте

2.1.4. Воздействия

Исследование кардиоэлектрического поля при гипотермии. Кардиоэлектрическое поле при гипотермии исследовали у кроликов (N=13) и кошек (N=5). Температуру в средостении контролировали И перфузии животных изменяли путем его физиологическим раствором различной температуры. В стенку грудной клетки вставляли пластиковый патрубок для оттока перфузирующей жидкости, приток которой осуществлялся через силиконовую трубку, подвешенную непосредственно над областью стернотомии. При перфузии сердце было полностью погружено в физиологический раствор. Температуру измеряли в средостении на передней и задней эпикардиальной поверхности желудочков, в полостях левого и правого желудочков, а также в прямой кишке. Перфузия позволяла добиться однородного изменения температуры в разных участках желудочков.



Рис. 2.1.1. Регистрация кардиоэлектрических потенциалов на поверхности тела экспериментального животного.

Показана схема расположения регистрирующих электродов на поверхности тела кролика и их соответствие эквипотенциальным моментным картам. Показаны проекции сердца и мечевидного отростка грудины на вентральную поверхность. 1,2,...8 – номера краниокаудальных рядов электродов, расположенных на вентральной (1-4) и дорсальной (5-8) стороне туловища. Расположение электродов на поверхности туловища кошек и собак было аналогичным.



Рис. 2.1.2. Регистрация кардиоэлектрических потенциалов на эпикардиальной поверхности желудочков сердца экспериментального животного (собака).

I, множественный эпикардиальный электрод-сетка [Витязев, 1997]. 1- продольные резиновые нити, 2 - поперечные резиновые нити, 3 - регистрирующие электроды, 4 - проводники.

II, схема расположения регистрирующих электродов на эпикарде. А вентральная, Б - дорсальная стороны, 1,2,...,8 - продольные ряды электродов, пунктирной линией обозначена проекция межжелудочковой перегородки на соответствующую поверхность желудочков сердца.



Рис. 2.1.3. Регистрация кардиоэлектрических потенциалов в интрамуральных слоях желудочков сердца экспериментального животного (собака).

Показано расположение интрамуральных игл (по 8 элетродов на каждой) на поперечных срезах желудочков сердца собаки (I-V) в одном из экспериментов.

После подготовки перфузии и наложения эпикардиальных электродов грудную клетку зашивали. Регистрацию потенциалов на эпикарде и поверхности туловища производили тогда, разница между ректальной когда И медиастинальной (измеренной датчиком электротермометра, вшитого В средостение) температурой не превышала 0.2°С. Регулируя температуру физиологического раствора в термостате, грудную полость охлаждали до 32°С, и затем вновь прогревали до 38°С. Регистрирацию кардиопотенциалов производили при 32°C и 38°C после трехминутной инкубации при данных значениях температуры. Длительность охлаждения средостения до 32°С составляла 30-40 МИНУТ.

Исследование кардиоэлектрического поля Кардиопри гипоксии. электрическое поле в условиях гипоксии измеряли на эпикарде и поверхности туловища у кошек (N=8) при температуре в средостении 32°С и 38°С. Методика регулирования температуры описана выше. Гипоксию вызывали путем прекращения искусственной вентиляции легких при подавлении самостоятельного дыхания в условиях глубокой анестезии. Параметры газового состава крови определяли на аппарате Chiron Diagnostics 855 (Великобритания) на базе Кардиологического диспансера Республики Коми. Критерием достижения требуемого уровня гипоксии считали снижение Ро₂ артериальной крови ниже 10 mm Hg. Наряду с гипоксией в этих условиях наблюдались также респираторный ацидоз и гиперкапния. Кардиопотенциалы регистрировали через 2.5 минуты после прекращения вентиляции легких при нормотермии и через 4 минуты при гипотермии.

Исследование кардиоэлектрического поля при сахарном диабете. Экспериментальный сахарный диабет вызывали у кроликов (N=8). При обращении с животными соблюдали международные правила (National Institutes of Health, US, 2011). Для развития сахарного диабета кроликам вводили однократно внутривенно аллоксан (120 мг/кг). Через 4 недели регистрировали сахарный диабет у животных при выявлении уровня глюкозы в плазме венозной крови натощак более 7 ммоль/л. Кардиоэлектрические потенциалы регистрировали на эпикарде и поверхности тела животных.

2.1.5. Обработка данных

Данные измерений кардиоэлектрического поля обрабатывали с помощью разработанного нами программного обеспечения [Рощевский и др., 2005].

При анализе эпикардиальных и интрамуральных ЭГ время активации вычисляли как момент, когда имела место максимальная скорость снижения потенциала на участке комплекса QRS; время окончания реполяризации вычисляли как момент, когда имела место максимальная скорость нарастания потенциала в период Т-волны. Длительность интервала активация-восстановление вычисляли как разницу между временем окончания реполяризации и временем активации. Величину ДПД вычисляли исходя из того, что длительность интервала активация-восстановление составляет 90% от величины ДПД.

Последовательность активации и реполяризации на эпикарде желудочков визуализировали в виде хронотопографических карт, распределение потенциала на поверхности туловища – в виде эквипотенциальных моментных карт.

2.2. МОДЕЛЬ

Для исследования закономерностей формирования кардиоэлектрического поля была разработана компьютерная модель желудочков сердца, отображающая анатомию и электрофизиологические свойства желудочков. Модель позволяет воспроизводить распределение ДПД в желудочках сердца, процессы активации и реполяризации, а также кардиоэлектрические потенциалы на поверхности туловища и суммарный электрический желудочковый вектор. На основе экспериментальных данных модель была реализована для трех видов животных – кролика, кошки и собаки.

2.2.1. Структура и геометрия модели желудочков сердца

Модель состоит из дискретных ячеек, каждая из которых представляет совокупность однотипных желудочковых клеток. Ячейки распределены в пространстве на основе плотно упакованной гексагональной структуры из $N_x N_v N_z$ косоугольных параллелепипедов, образованных N_x фронтальными, N_v сагиттальными и N_z трансверсальными плоскостями [Arteyeva et al., 1999]. Параллелепипеды строили в косоугольной системе координат, которую задавали с помощью трех единичных векторов i, j, k (Рис. 2.2.1). Угол между векторами i и ј составлял 60°, между векторами ј и k – 135°. Объем, занимаемый этими параллелепипедами, полностью заключает в себе желудочки сердца. Ячейки модели расположены в вершинах параллелепипедов. Параметры модели подобраны таким образом, что расстояние между любыми двумя соседними ячейками одинаково, и каждая из ячеек (кроме ячеек, находящихся в граничных 12 равноудаленных «соседей»: по 6 в той же слоях модели) имеет трансверсальной плоскости, в которой находится она сама, и по 3 в верхней и нижней трансверсальных плоскостях.

Координаты ячеек модели задавали с помощью чисел i, j, k, где i = 1.. N_x , j = 1.. N_y , k = 1.. N_z . Декартовы координаты ячеек x, y, z вычисляли по формулам:

 $x = i * d * \sin (60^{\circ}) + k * d * \cos (60^{\circ}),$ $y = j * d - k * d * \cos (60^{\circ}) + i * d * \cos (60^{\circ}),$ $z = k * d * \sin (45^{\circ}),$

где d – расстояние между соседними ячейками модели.



Рис. 2.2.1. Косоугольный параллелепипед, лежащий в основе структуры модели, в декартовой (XYZ) системе координат и в косоугольной системе координат, задаваемой единичными векторами i, j, k.

Было создано три варианта модели желудочков сердца – для кролика, кошки и собаки. Основой для каждой модели послужили продольные срезы желудочков соответствующего животного. На основе продольного среза желудочков строили множество поперечных срезов, используя реальные величины толщины стенок желудочков (Рис. 2.2.2). Внешнюю и внутренние поверхности желудочков на поперечных срезах модели конструировали на основе эллипсов. Внутреннюю поперечную окружность ЛЖ задавали сферической, для внешней поперечной окружности желудочков величина малой полуоси составляла 80% от величины большой полуоси, что соответствовало пропорциям на экспериментальных поперечных срезах сердца. Каждый построенный таким образом поперечный срез модели дискретизировали в соответствии с косоугольной гексагональной структурой модели, в результате чего получали дискретную модель желудочков сердца реалистичной формы. Разрешение модели (расстояние между соседними ячейками) составляло около 0,1 мм.



Рис. 2.2.2. Иллюстрация метода построения дискретной модели желудочков сердца на основе экспериментального среза желудочков. А: продольный срез желудочков сердца кролика; D - диаметр желудочков во фронтальной плоскости; d1, d2, d3 - толщина стенок желудочков и межжелудочковой перегородки. Б: поперечный срез модели, построенный с помощью эллипсов на основе реальных величин толщины стенок желудочков. В: дискретная модель желудочков (фронтальный срез).

2.2.2. Параметры модели

<u>Длительность и форма потенциалов действия</u>. Величину ДПД для каждой ячейки модели получали путем интерполяции значений ДПД, заданных в узловых точках модели, распределенных по ее внешней и внутренним поверхностям (Рис. 2.2.3). Расположение узловых точек позволяет моделировать как трансмуральный градиент ДПД, так и эндо- и эпикардиальные градиенты – апикобазальный, переднезадний и межжелудочковый. Значения ДПД в узловых точках задавали на основе данных эпикардиального и интрамурального картирования.

При моделировании потенциалов действия использовали "базовую" форму Эту "базовую" потенциала действия. форму модифицировали путем удлинения/укорочения фазы реполяризации в соответствии с заданной величиной длительности потенциала действия в данной ячейке модели (Рис. 2.2.4). В качестве "базовой" для кролика использовали модель желудочкового миоцита кролика [Mahajan al., 2008]. экспериментально et для кошки зарегистрированную морфологию потенциала действия кошки [Kimura et al., 1986], для собаки – модель желудочкового миоцита собаки [Hund and Rudy, 2004].

<u>Время активации</u>. Время активации получали либо путем моделирования (способ моделирования последовательности активации подробно описан в следующем разделе данной главы), либо задавали на основе экспериментальных данных тем же способом, что и ДПД.

<u>Время окончания реполяризации</u>. Время окончания реполяризации вычисляли как сумму времени активации и величины ДПД в данной ячейке модели.

<u>«Глубина» положения ячейки в модели</u>. Глубину положения ячейки в модели задавали в процентном отношении: величина 0% соответствовала эпикарду, 100% – эндокарду, промежуточные значения – интрамуральным слоям (Рис. 2.2.5). Данный параметр был необходим для задания трансмурального градиента ДПД в модели. Кроме того, его использовали при моделировании процесса активации, задавая разную скорость проведения возбуждения в субэндокардиальных, субэпикардиальных и интрамуральных слоях модели.

<u>К какому отделу желудочков относится данная ячейка</u>. Модель была разделена на четыре отдела: свободные стенки левого и правого желудочков, межжелудочковая перегородка и верхушка сердца (Рис. 2.2.6). Данное разделение нужно было для того, чтобы иметь возможность проанализировать вклад каждого из отделов желудочков в формирование суммарного кардиоэлектрического поля.



Рис. 2.2.3. Расположение узловых точек на внешней (**A**) и внутренних (**Б**, полость ПЖ и **B**, полость ЛЖ) поверхностях модели желудочков сердца. ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек.



Рис. 2.2.4. Модификация базовой формы потенциала действия в модели (жирная линия) за счет удлинения/укорочения фазы реполяризации в соответствии с величиной ДПД. Базовый потенциал действия на рисунке получен с помощью модели потенциала действия желудочкового миоцита кролика [Mahajan et al., 2008].



Рис. 2.2.5. «Глубина» ячеек в модели желудочков сердца (на примере модели желудочков сердца кошки). Показаны трансверсальная (Transversal) и фронтальная (Frontal) проекции модели. 0% – эпикард, 100% – эндокард, промежуточные значения – интрамуральные слои желудочков.



Рис. 2.2.6. Разделение модели желудочков сердца на стенки левого и правого желудочков, межжелудочковую перегородку и верхушку, и процентное соотношение отдельных частей желудочков (на примере модели желудочков сердца кролика). Показаны трансверсальные (Transversal) и фронтальная (Frontal) проекции модели.

2.2.3. Моделирование последовательности активации миокарда желудочков

При моделировании последовательности активации возбуждение в модели начинало распространяться от начальных очагов активации, заданных с определенной очередностью (0 – 5 мс). Положение и очередность начальных очагов задавали в соответствии с данными эпикардиального и интрамурального картирования у данного вида животных. Кроме того, положение и очередность начальных очагов активации корректировали таким образом, чтобы добиться наибольшего сходства между смоделированной последовательностью активации и экспериментально измеренными эпикардиальными и интрамуральными хронотопографическими картами активации.

Каждый возбужденный элемент модели с заданной скоростью передавал возбуждение соседним элементам, и это повторялось до тех пор, пока возбуждением не был охвачен весь объем желудочков. В субэндокардиальных слоях модели (на глубине от 100 до 90%) скорость передачи возбуждения была в три раза выше, чем в основной массе ячеек модели, что имитировало эффект сети волокон Пуркинье.

2.2.4. Моделирование формы торса и положения сердца в грудной клетке

<u>Системы координат</u>. Координаты ячеек модели желудочков сердца и точек на поверхности туловища, для которых моделировали кардиоэлектрические потенциалы, задавали в разных координатных системах (Рис. 2.2.7), поскольку направление продольной оси желудочков не всегда совпадало с направлением продольной оси торса.



Рис. 2.2.7. Системы координат, связанные с сердцем (А) и торсом (Б).

ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек, anterior – передняя поверхность желудочков, posterior – задняя поверхность желудочков, ventral – вентральная поверхность, dorsal – дорсальная поверхность, cranial – краниальное направление, caudal – каудальное направление, φ – угол наклона продольной оси сердца в сагиттальной плоскости, θ – угол наклона продольной оси сердца во фронтальной плоскости.

Форма торса. Форму торса моделировали с учетом реальной формы туловища животных. У кролика и кошки форма торса хорошо аппроксимировалась с помощью эллиптического цилиндра (Рис. 3.1.3 и 4.1.3), у собаки торс имел более сложную форму из-за того, что грудная клетка была более выпуклой (Рис. 5.1.3). В модели использовали реалистичное соотношение величин сердца и торса.

<u>Положение сердца</u>. Сдвиг начала системы координат, связанной с сердцем, относительно системы координат, связанной с торсом (т.е. положение геометрического центра сердца относительно торса), задавали на основе измерений, сделанных во время экспериментов.

Ориентация сердца. Угол наклона продольной оси сердца задавали в соответствии с ориентацией сердца в грудной клетке животных, зарисованной во время экспериментов. В модели кролика ориентация сердца была вертикальной, т.е. направление продольной оси сердца совпадало с направлением продольной оси торса (Рис. 3.1.3). В моделях кошки и собаки угол наклона продольной оси сердца в сагиттальной плоскости составлял 30° и 45°, соответственно (Рис. 4.1.3 и 5.1.3), т.е. верхушка сердца была приподнята кверху. Кроме того, у собаки поворот сердца во фронтальной плоскости составлял 30°. Углы наклона продольной оси сердца во фронтальной и сагиттальной плоскостях изменяли также при изучении влияния ориентации сердца на формирование кардиоэлектрического поля у собаки.

2.2.5. Моделирование суммарного вектора реполяризации и кардиоэлектрических потенциалов на поверхности туловища

Кардиоэлектрические потенциалы на поверхности тела вычисляли как

$$V_{obs} = -K * \sum_{i=1}^{N} \mathbf{Grad}_i * \mathbf{R}/\mathbf{R}^3 ,$$

где V_{obs} – величина потенциала в точке наблюдения, К – коэффициент, описывающий свойства объемного проводника тела, **R** – вектор, направленный из i-го элемента модели в точку наблюдения, **Grad**_i – градиент потенциала для i-го элемента модели, N – общее количество элементов в модели, i – порядковый номер элемента модели (i = 1...N).

Градиент потенциала для для і-го элемента модели вычисляли как

$$12$$
Grad_i = $\sum \mathbf{R}_k * (p_i - p_k),$

$$k=1$$

где \mathbf{R}_k – вектор, направленный из i-го элемента модели к одному из 12 соседних элементов, p_i – величина потенциала в i-м элементе модели, p_k – величина

потенциала в соседнем элементе модели в данный момент времени, k – порядковый номер соседнего элемента модели (k = 1...12).

Суммарный вектор реполяризации (Т-вектор), являющийся интегральной пространственно-амплитудной характеристикой электрического генератора сердца, вычисляли как сумму градиентов потенциала в каждом из элементов модели в каждый момент времени.

При вычислении внесердечных потенциалов проводящую среду тела рассматривали как однородный неограниченный проводник. Потенциалы на поверхности туловища вычисляли с учетом реалистичной формы торса животных, а также с учетом положения и ориентации сердца в грудной клетке.

2.2.6. Методы визуализации и анализа результатов моделирования

Моделировали такие характеристики кардиоэлектрического поля, как последовательность активации и реполяризации, распределение ДПД в желудочках сердца, суммарный вектор реполяризации (Т-вектор), кардиоэлектрические потенциалы на поверхности туловища.

Последовательность активации и реполяризации визуализировали в виде цветных изохронных карт на фронтальных, трансверсальных и сагиттальных срезах модели, а также в виде эпикардиальных карт. Анализировали градиенты активации, реполяризации и ДПД в трансмуральном, апикобазальном, переднезаднем и межжелудочковом направлениях, и длительность процессов активации и реполяризации. Вычисляли общую, а также эпикардиальную дисперсию реполяризации и ДПД.

Направление Т-вектора анализировали на основе его проекций на трансверсальную, фронтальную и сагиттальную плоскости. Анализировали также соотношение между компонентами Т-вектора в апикобазальном, переднезаднем и межжелудочковом направлениях. Рассматривали не только суммарный Т-вектор, генерируемый всем объемом желудочков, но и Т-вектора, генерируемые

отдельными частями желудочков – свободными стенками, межжелудочковой перегородкой, верхушкой.

Смоделированные кардиоэлектрические потенциалы поверхности на туловища визуализировали В виде изопотенциальных карт. Ha картах анализировали положение зон положительного и отрицательного потенциала и их экстремумов. ЭКГ моделировали в различных отведениях – прекордиальных V1модифицированных грудных J1-J6, V6. В отведениях OT конечностей. Анализировали форму, длительность, амплитуду и площадь Т-волны, а также длительность интервала между пиком и окончанием Т-волны (интервал T_{p-e}).

2.2.7. Использование в модели экспериментальных данных

В модели широко использовали экспериментальные данные, полученные в лаборатории физиологии сердца Института физиологии Коми НЦ УрО РАН – как при создании модели, так и для верификации результатов моделирования.

Форму желудочков сердца моделировали на основе срезов сердца кролика, кошки и собаки, выполненных к.б.н. В.А. Витязевым (Рис. 2.2.2). В модель были заложены экспериментальные данные о времени активации и реполяризации, ДПД в желудочках сердца. Для получения этих данных распределении использовали электрограммы, зарегистрированные на эпикарде И В интрамуральных слоях желудочков у животных в норме и при изменении гетерогенности реполяризации – при гипоксии, гипотермии, сочетании гипоксии и гипотермии, сахарном диабете [Рощевский и др., 2000; Азаров, 2001; Витязев и др., 2007; Azarov et al., 2008; Азаров, 2009; Arteyeva et al., 2013; Ахметзянова и др., 2014; Ovechkin et al., 2015].

Смоделированные ЭКГ и распределения потенциала на поверхности туловища сравнивали с потенциалами, зарегистрированными на поверхности тела кролика, кошки и собаки [Витязев и др., 2007; Азаров, 2009]. Форму торса и положение сердца в грудной клетке животных моделировали на основе измерений, сделанных во время экспериментов.

ГЛАВА 3.

КАРДИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ ПОЛЕ В ST-Т ПЕРИОД У КРОЛИКА

3.1. КАРДИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ ПОЛЕ В ST-Т ПЕРИОД У КРОЛИКА В НОРМЕ

Последовательность активации желудочков сердиа. При моделировании нормальной последовательности активации у кролика (Рис. 3.1.1, А) первичные очаги активации в модели задавали в соответствии с экспериментальными данными [Arteyeva et al., 2013] на эндокарде левой стороны нижней трети МЖП и на эндокарде верхушек ПЖ и ЛЖ. Распространение активации шло от верхушки желудочков к их основанию и от эндокарда к эпикарду, с более быстрым охватом возбуждением субэндокардиальных слоев модели. Правый желудочков быстрее, чем задняя. В межжелудочковой перегородке возбуждение распространялось слева направо и от верхушки к основанию. Имели место два очага выхода возбуждения на эпикард: на верхушке ЛЖ и на латеральной поверхности ПЖ. Наиболее поздняя активация в модели имела место в субэпикарде левого желудочка, на его заднебоковой поверхности. Общее время активации составило около 28 мс. Смоделированная последовательность активации соответствует экспериментальным данным [Аzarov et al., 2008].

<u>Распределение ДПД в желудочках сердиа</u>. Нормальное распределение ДПД в желудочках сердца кролика (Рис. 3.1.1, Б) моделировали на основе экспериментальных данных [Arteyeva et al., 2013]. *Трансмуральный* градиент ДПД составлял 8-12 мс в свободной стенке ПЖ, 10-15 мс в свободной стенке ЛЖ, 11-13 мс в МЖП. ДПД в левой половине МЖП были больше, чем в правой. Поскольку в экспериментах не было зафиксировано увеличения ДПД в интрамуральных слоях миокарда желудочков, говорящего о наличии М-клеток, трансмуральный градиент в модели имел линейный профиль с плавным увеличением ДПД от эпикарда к эндокарду. *Апикобазальный* градиент ДПД был самым большим по величине (примерно вдвое больше трансмурального) и составлял 24 мс на эпикарде ЛЖ и 29 мс на эпикарде ПЖ. В основании желудочков ДПД были больше, чем в области верхушки. *Межжелудочковый* градиент ДПД составлял 5-10 мс (в правом желудочке ДПД были больше, чем в левом), *переднезадний* – 2-3 мс (в задней части желудочков ДПД были больше, чем в передней).

Последовательность реполяризации желудочков сердиа. Основное направление последовательности реполяризации в модели было от верхушки к основанию желудочков и от эпикарда к эндокарду (Рис. 3.1.1, В). Более ранняя реполяризация имела место в передних и апикальных областях модели, поздняя – в задних и базальных. Область наиболее поздней реполяризации находилась в базальной части свободной стенки ПЖ. Соответственно, суммарный Т-вектор был направлен от основания к верхушке желудочков, от задней поверхности желудочков к их передней поверхности, и от правого желудочка к левому – вниз, вперед и влево (Рис. 3.1.2). При этом вертикальная составляющая Т-вектора значительно превышала трансверсальную, преобладающим было т.е. апикобазальное направление Т-вектора. Смоделированная последовательность реполяризации соответствует экспериментальным данным [Azarov et al., 2008].

Поскольку для кролика характерно вертикальное положение сердца в грудной клетке, продольные анатомические оси сердца и торса в модели совпадали (Рис. 3.1.3), и направление Т-вектора в системе координат, связанной с сердцем, совпадало с направлением Т-вектора в системе координат, связанной с торсом (Рис. 3.1.2).

<u>Кардиоэлектрические потенциалы на поверхности туловища</u>. Смоделированное распределение потенциала на поверхности туловища было краниокаудальным, с положительной каудальной и отрицательной краниальной областями (Рис. 3.1.4). Оба экстремума находились на вентральной поверхности грудной клетки. Данное распределение потенциала соответствует экспериментальным данным (Рис. 3.1.5). Таким образом, была создана реалистичная модель формирования кардиоэлектрического поля у кролика в норме, детально описывающая распределение ДПД, последовательность активации и реполяризации в желудочках сердца и их отображение на поверхность туловища.



Рис. 3.1.1. Смоделированные последовательность активации (А), распределение ДПД (Б) и последовательность реполяризации (В) в желудочках сердца кролика в норме.

Показаны трансверсальные (Transversal) и фронтальные (Frontal) срезы модели. Время активации и реполяризации указано от момента возникновения первых очагов активации, величина ДПД – в абсолютных значениях. Стрелками показаны проекции суммарного Т-вектора в момент пика Т-волны.



Рис. 3.1.2. Проекция суммарного вектора реполяризации (Т-вектора) в момент пика Т-волны в трансверсальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях в модели кролика (норма).

ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек, base – основание желудочков, apex – верхушка желудочков, posterior – задняя поверхность желудочков, anterior-передняя поверхность желудочков, dorsal – задняя поверхность торса, ventral – передняя поверхность торса, cranial – краниальное направление, caudal – каудальное направление.



Рис. 3.1.3. Взаимное пространственное расположение модели желудочков сердца и точек вычисления внесердечного потенциала на торсе кролика.

Показаны трансверсальная (Transversal), фронтальная (Frontal) и левая сагиттальная (Sagittal) проекции.



Рис. 3.1.4. Смоделированное распределение потенциала на поверхности туловища кролика в период ST-T в норме.

Левая половина карт соответствует вентральной, правая – дорсальной поверхности туловища. Темная зона соответствует положительным, светлая – отрицательным потенциалам. Знаками «+» и «-» обозначены экстремумы потенциала. Слева от каждой карты показана смоделированная ЭКГ во II отведении от конечностей с маркером времени.



Рис. 3.1.5. Репрезентативные карты распределения потенциала на поверхности туловища кролика в период ST-T в норме [Азаров, 2009].

Шаг изолиний 0.2 мВ. Заштрихована область положительного потенциала. Левая половина карт соответствует вентральной, правая – дорсальной поверхности туловища. Знаками «+» и «-» обозначены экстремумы потенциала. Под каждой картой показана ЭКГ во II отведении от конечностей с маркером времени.

3.2. КАРДИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ ПОЛЕ В ST-Т ПЕРИОД У КРОЛИКА ПРИ ГИПОТЕРМИИ

Последовательность активации желудочков сердца. В соответствии с [Azarov et al., 2008], гипотермия (32°С) экспериментальными данными увеличивала длительность процесса активации на несколько мс, но в целом последовательность активации не отличалась от нормальной (38°С). При моделировании гипотермии скорость распространения возбуждения в модели уменьшали на 10%. Последовательность активации желудочков сердца кролика, смоделированная случая гипотермии, представлена на Рис. 3.2.1. для Распространение активации шло от верхушки желудочков к их основанию и от эндокарда к эпикарду, правый желудочек в целом возбуждался быстрее, чем левый, а вентральная часть желудочков быстрее, чем дорсальная. В межжелудочковой перегородке возбуждение распространялось слева направо. Наиболее поздняя активация в модели имела место в субэпикарде левого желудочка, на его дорсально-латеральной поверхности. Общее время активации модели при гипотермии составило 32 мс, что на 5 миллисекунд больше, чем при нормотермии (Рис. 3.2.1). Смоделированная последовательность активации соответствует экспериментальным данным [Azarov et al., 2008].

Распределение ДПД в желудочках сердца. Распределение ДПД в желудочках сердца кролика при гипотермии (Рис. 3.2.2) моделировали на основе данных измерений на эпикарде желудочков кролика при температуре средостения 32°С [Azarov et al., 2008]. Согласно экспериментальным данным, удлинение величины ДПД на эпикарде при гипотермии было очень неравномерным: наибольшие изменения наблюдали на верхушке (+120%) и на передней поверхности ЛЖ (+100%), в то время как удлинение ДПД в основании ПЖ было минимальным (+7%), а на задней поверхности основания желудочков ДПД вообще не изменялись. В результате неравномерного удлинения ДПД на эпикарде, при гипотермии имела место инверсия всех эпикардиальных градиентов ДПД (апикобазального, И градиентов реполяризации переднезаднего И

межжелудочкового) по сравнению с нормотермией. Экспериментально полученные величины эпикардиальных градиентов ДПД были использованы при моделировании распределения ДПД в желудочках сердца кролика при нормо- и гипотермии (Рис. 3.2.3).

Изменения ДПД при гипотермии рассматривали относительно нормального (нормотермического) распределения ДПД (сценарий А), основанного на экспериментальных величинах как эпикардиальных, так и трансмурального градиентов [Arteyeva et al., 2013]. Поскольку для случая гипотермии данные интрамурального картирования отсутствовали, т.е. экспериментальными данными относительно величины трансмурального градиента ДПД мы не располагали, было смоделировано три возможных сценария изменения эндокардиальных ДПД гипотермии: ДПД эндокардиальные удлиняли пропорционально при эпикардиальным (сценарий Б); эндокардиальные ДПД удлиняли на 50% меньше, чем эпикардиальные (сценарий В); эндокардиальные ДПД оставляли без (сценарий Г). изменений Величины трансмуральных градиентов, соответствующих разным модельным сценариям, представлены на Рисунке 3.2.4, распределения ДПД – на Рис. 3.2.2.

Последовательность реполяризации желудочков сердиа. При нормотермии последовательность реполяризации в модели была от верхушки к основанию, от левого желудочка к правому, и от передней поверхности к задней (Рис. 3.2.5, А). Эндокард в целом реполяризовался позже, чем эпикард, но трансмуральный градиент реполяризации не был выражен в связи с тем, что в трансмуральном направлении градиент времени активации почти нивелировал градиент ДПД. При гипотермии основное направление реполяризации изменилось на противоположное: от основания к верхушке, от правого желудочка к левому и от задней поверхности к передней (Рис. 3.2.5, Б, В, Г). В случаях, когда наряду с инверсией эпикардиальных градиентов ДПД имела место инверсия трансмурального градиента ДПД (сценарии В и Г), трансмуральный градиент реполяризации также был инвертирован (эндокард реполяризовался раньше, чем эпикард) и имел большую (возросшую в несколько раз) величину. В случае, когда эндокардиальные ДПД были увеличены пропорционально эпикардиальным (сценарий Б), эпикард реполяризовался раньше, чем эндокард; трансмуральный градиент реполяризации не был инвертирован и был увеличен в 1,5 – 2 раза по сравнению с нормой (сценарий А).

<u>Кардиоэлектрические потенциалы на поверхности туловища и</u> <u>результирующий вектор реполяризации</u>. В эксперименте гипотермия вызывала полную инверсию кардиоэлектрического поля по сравнению с нормотермией: зоны положительного и отрицательного потенциала и их экстремумы менялись местами, при этом амплитуды потенциала не уменьшались [Azarov et al., 2008].

В модели инверсия эпикардиальных градиентов ДПД (апикобазального, переднезаднего и межжелудочкового), независимо от величины и направления трансмурального градиента, вызывала изменение направления Т-вектора на почти противоположное. Если в случае нормотермии Т-вектор был направлен вентрально, влево и вниз, то после инверсии эпикардиальных градиентов – дорсально, вправо и вверх (Рис. 3.2.6). Соответственно, инверсия распределения потенциала на поверхности туловища при инверсии эпикардиальных градиентов ДПД также имела место при любом трансмуральном градиенте. В то же время длина Т-вектора и амплитуды потенциалов на поверхности туловища существенно зависели от величины и направления трансмурального градиента в модели.

В случае, когда эндокардиальные ДПД удлинялись пропорционально эпикардиальным (*сценарий Б*), трансмуральный градиент незначительно возрастал, но его направление не изменялось (Рис. 3.2.4, Б). В этом случае длина Т-вектора уменьшалась (Рис. 3.2.6, Б), и, соответственно, амплитуды потенциалов были малы по сравнению с нормотермией (Рис. 3.2.7, Б).

Наибольшее сходство с экспериментальными данными, т.е. инверсия кардиоэлектрического поля при сохранении его амплитудных характеристик, дали *сценарии В и Г* (Рис. 4), при которых трансмуральный градиент стал инвертированным и значительно бо́льшим по абсолютной величине в результате существенного увеличения эпикардиальных ДПД (3.2.4, В и Г). Разница между
этими двумя сценариями состояла в величине трансмурального градиента – бо́льший по величине инвертированный трансмуральный градиент производил бо́льший по длине Т-вектор (3.2.6, В и Г) и, соответственно, бо́льшие по амплитуде потенциалы на поверхности тела (3.2.7, В и Г).

Таким образом, в рамках модели кролика была изучена роль градиентов длительности потенциалов действия в инверсии кардиоэлектрического поля при гипотермии. Моделирование показало, что достаточным условием для инверсии кардиоэлектрического поля при гипотермии является инверсия эпикардиальных градиентов ДПД. Таким образом, трансмуральный градиент ДПД не играет основной роли в инверсии кардиоэлектрического поля при гипотермии. В то же время, направление и величина трансмурального градиента существенно влияют на амплитуды кардиоэлектрических потенциалов.



Рис. 3.2.1. Последовательность активации модели желудочков сердца кролика при нормотермии (38°С) и гипотермии (32°С) [Arteeva, Azarov, 2017].

Представлены трансверсальная и фронтальная проекции модели.



Рис. 3.2.2. Распределение ДПД в модели желудочков сердца кролика при нормотермии (38°С) и гипотермии (32°С) [Arteeva, Azarov, 2017].

А – нормальное распределение ДПД; Б – эндокардиальные ДПД увеличились пропорционально эпикардиальным; В – эндокардиальные ДПД увеличились на 50% меньше, чем эпикардиальные; Г – эндокардиальные ДПД не увеличились. ПЖ, правый желудочек; ЛЖ, левый желудочек. Представлены трансверсальная и фронтальная проекции модели.



Рис. 3.2.3. Эпикардиальные градиенты ДПД и реполяризации (апикобазальный, переднезадний и межжелудочковый) в модели желудочков сердца кролика при нормотермии (38°С) и гипотермии (32°С) [Arteeva, Azarov, 2017].

Широкие столбцы гистограммы показывают градиенты ДПД, узкие – соответствующие градиенты реполяризации. Величины ДПД и времени реполяризации соответствуют экспериментальным данным [Azarov et al., 2008]. ПЖ, правый желудочек; ЛЖ, левый желудочек.



Рис. 3.2.4. Трансмуральные градиенты ДПД и реполяризации в разных отделах модели желудочков сердца кролика при нормотермии (38°C) и гипотермии (32°C) [Arteeva, Azarov, 2017].

Широкие столбцы гистограммы показывают градиенты ДПД, узкие – соответствующие градиенты реполяризации. А – нормальное распределение ДПД; Б – эндокардиальные ДПД увеличились пропорционально эпикардиальным; В – эндокардиальные ДПД увеличились на 50% меньше, чем эпикардиальные; Г – эндокардиальные ДПД не увеличились. ПЖ, правый желудочек; ЛЖ, левый желудочек.



Рис. 3.2.5. Последовательность реполяризации модели желудочков сердца кролика при нормотермии (38°С) и гипотермии (32°С) [Arteeva, Azarov, 2017].

А – нормальное распределение ДПД; Б – эндокардиальные ДПД увеличились пропорционально эпикардиальным; В – эндокардиальные ДПД увеличились на 50% меньше, чем эпикардиальные; Г – эндокардиальные ДПД не увеличились. ПЖ, правый желудочек; ЛЖ, левый желудочек. Представлены трансверсальная и фронтальная проекции модели.



Рис. 3.2.6. Трансверсальная (Transversal) и фронтальная (Frontal) проекции смоделированного суммарного вектора реполяризации (Т-вектора) при нормотермии (38°С) и гипотермии (32°С) в момент пика Т-волны [Arteeva, Azarov, 2017].

А – нормальное распределение ДПД; Б – эндокардиальные ДПД увеличились пропорционально эпикардиальным; В – эндокардиальные ДПД увеличились на 50% меньше, чем эпикардиальные; Г – эндокардиальные ДПД не увеличились. Anterior – передняя поверхность желудочков сердца, Posterior – задняя поверхность желудочков сердца.



Рис. 3.2.7. Распределение потенциала на поверхности туловища кролика при нормотермии (38°С) и гипотермии (32°С) в момент пика Т-волны, экспериментально измеренное [Azarov et al., 2008] и смоделированное [Arteeva, Azarov, 2017].

А – нормальное распределение ДПД; Б – эндокардиальные ДПД увеличились пропорционально эпикардиальным; В – эндокардиальные ДПД увеличились на 50% меньше, чем эпикардиальные; Г – эндокардиальные ДПД не увеличились. Левая половина карт соответствует вентральной, правая половина – дорсальной поверхности туловища. Знаками «+» и «-» обозначены экстремумы потенциала. Величина потенциалов показана в мВ. Справа от каждой карты показана смоделированная ЭКГ во II отведении с маркером времени. В левом нижнем углу показана смоделированная прекордиальная ЭКГ (отведение V3).

3.3. КАРДИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ ПОЛЕ В ST-Т ПЕРИОД У КРОЛИКА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Кардиоэлектрическое поле в ST-T период у кролика при сахарном диабете моделировали на основе данных измерений у кроликов с экспериментальным сахарным диабетом (стаж 1-2 месяца) [Azarov et al., 2012; Ovechkin et al., 2014; Вайкшнорайте и др., 2014]. Были зафиксированы существенные изменения в сахарным диабетом. Наблюдали процессе реполяризации, связанные с неоднородные изменения ДПД в базальных и апикальных отделах желудочков, приводящие к значительному уменьшению и даже инверсии апикобазального градиента ДПД, который в норме является у кролика преобладающим, а также к уменьшению общей дисперсии реполяризации [Azarov et al., 2012]. Помимо уменьшения апикобазального градиента, в желудочках сердца кроликов с сахарным диабетом наблюдали также значительное увеличение переднезаднего градиента ДПД; при этом величина общей дисперсии реполяризации могла сохраняться на прежнем уровне [Ovechkin et al., 2014]. При этом на поверхности туловища при сахарном диабете наблюдали существенное (в два раза и более) снижение амплитуды Т-волны в грудных отведениях.

Задачей моделирования кардиоэлектрического поля у кролика при сахарном диабете было выявить возможные причины уменьшения амплитуды Т-волны. амплитуде Т-волны анализировали модифицированных Изменения В В прекордиальных отведениях J1–J6 [Овечкин и др., 2013]. Данная схема расположения отведений (Рис. 3.3.3), соответствующая проекциям области (J4 - J6)основания (J1 - J3)И верхушки сердца, хорошо отображает апикобазальный градиент реполяризации. Кроме того, анализировали изменения в распределении потенциала на поверхности туловища и изменение величины и направления суммарного вектора реполяризации.

<u>Последовательность активации желудочков сердца у кроликов с</u> <u>сахарным диабетом</u>. Поскольку различий в активации у кроликов с сахарным диабетом по сравнению с нормой обнаружено не было, в модели использовали одну и ту же (нормальную) последовательность активации (Рис. 3.1.1, А и 3.3.1).

<u>Распределение ДПД в желудочках сердца у кроликов с сахарным</u> <u>диабетом</u>. Поскольку экспериментальные данные показали, что при сахарном диабете увеличивается переднезадний и уменьшается апикобазальный градиент ДПД, для изучения механизма изменения Т-волны в этих условиях было смоделировано два крайних сценария изменений реполяризации миокарда. Характер изменений ДПД в обоих случаях соответствовал экспериментальным данным [Azarov et al., 2012; Ovechkin et al., 2014]

Первый сценарий (Рис. 3.3.1, Б и 3.3.2, Б) состоял в том, что апикобазальный градиент уменьшали приблизительно вдвое, а переднезадний многократно увеличивали, и он становился преобладающим; при этом величина общей дисперсии реполяризации практически не изменялась по сравнению с нормой.

Согласно *второму сценарию* (Рис. 3.3.1, В и 3.3.2, В), апикобазальный градиент в правом желудочке уменьшался до нуля, а в левом желудочке даже инвертировался. Остальные градиенты при этом оставались практически без изменений, общая дисперсия реполяризации уменьшалась. Величины градиентов ДПД, дисперсии реполяризации и суммарного Т-вектора для нормы и обоих сценариев СД приведены на Рис. 3.3.2.

Последовательность реполяризации желудочков сердца U кардиоэлектрическое поле у кроликов с сахарным диабетом. При увеличении переднезаднего и уменьшении остальных градиентов ДПД последовательность реполяризации в продольном направлении не изменилась (от верхушки к основанию), апикобазальный градиент реполяризации уменьшился. В НО поперечном направлении последовательность реполяризации стала противоположной: от задней поверхности желудочков – к передней (Рис. 3.3.1, Б). Дисперсия реполяризации осталась примерно такой же, как в норме (Рис. 3.3.2, Б).

Направление суммарного Т-вектора изменилось аналогично изменению направления последовательности реполяризации: его апикобазальная

составляющая уменьшилась примерно вдвое, а переднезадняя поменяла знак, многократно возросла и стала доминирующей (Рис. 3.3.1, Б). При этом длина Твектора, как и дисперсия реполяризации, осталась приблизительно такой же, как в норме (Рис. 3.3.2, Б).

Экстремумы потенциала на поверхности туловища сместились, причем положительный экстремум переместился на дорсальную поверхность, потенциала трансформировалось краниокаудального распределение ИЗ вентродорсальное (Рис. 3.3.3, Б). Поскольку величина общей дисперсии реполяризации и, соответственно, длина суммарного Т-вектора не изменились по сравнению с нормой (Рис. 3.3.2, Б), величина экстремумов потенциала также практически не изменилась.

Однако, несмотря на значительные изменения в распределении потенциала, полярность Т-волны в модифицированных прекордиальных отведениях не изменилась, а амплитуда Т-волны в этих отведениях уменьшилась примерно в два раза за счет смещения линии нулевого потенциала (Рис. 3.3.3, Б).

При уменьшении апикобазального градиента ДПД последовательность реполяризации в модели была та же, что и в норме: от передней поверхности желудочков к задней и от верхушки к основанию (Рис. 3.3.1, В), но дисперсия реполяризации уменьшилась приблизительно вдвое (Рис. 3.3.2, В). Направление суммарного Т-вектора почти не изменилось по сравнению с нормой, но длина его существенно (как и дисперсия реполяризации) уменьшилась - приблизительно в два раза, за счет уменьшения его апикобазальной составляющей (Рис. 3.3.1, В и Рис. 3.3.2, В). Соответственно, распределение потенциала на поверхности туловища осталось практически неизменным, но амплитуды потенциалов равномерно уменьшились на всей поверхности туловища (Рис. 3.3.3, В). В частности, амплитуда Т-волны в модифицированных прекордиальных отведениях уменьшилась примерно вдвое, что соответствует экспериментальным данным.

Соотношение между градиентами реполяризации в желудочках сердца и компонентами Т-вектора. Пространственное распределение ДПД и время окончания реполяризации в желудочках сердца носит сложный, подчас мозаичный характер. Поэтому величины градиентов ДПД и градиентов реполяризации, вычисляемые как разница между двумя областями желудочков, например, между верхушкой и основанием, лишь приблизительно описывают сложную пространственную картину. В противоположность этому, Т-вектор является точной интегральной характеристикой процесса реполяризации.

Мы проанализировали соотношение между градиентами реполяризации в желудочках сердца и соответствующими компонентами Т-вектора в норме и при сахарном диабете, т.е. при разных пропорциях между градиентами реполяризации в модели. Согласно результатам моделирования (Рис. 3.3.2), компоненты Твектора в апикобазальном, переднезаднем и межжелудочковом направлениях отображают относительную величину апикобазального, переднезаднего и межжелудочкового градиентов реполяризации. Таким образом, с помощью Твектора можно определить, какой из градиентов является преобладающим, или какие изменения претерпел тот или иной градиент по сравнению с нормой.

Согласно результатам моделирования, уменьшение амплитуды Т-волны в грудных отведениях при сохранении ее полярности может быть связано как с уменьшением общей дисперсии реполяризации при той же последовательности реполяризации, так и с изменением последовательности реполяризации при сохранении величины ее дисперсии. Таким образом, характер изменений Т-волны не позволяет однозначно судить об изменениях в процессе реполяризации. В то же время величина суммарного Т-вектора отражает дисперсию реполяризации в Т-вектора компоненты относительную желудочках сердца, величину соответствующих градиентов реполяризации, а направление Т-вектора – общую последовательность реполяризации.

84

Последовательность активации



Распределение длительности потенциалов действия A A Б Б В В

3.3.1. Рисунок Последовательность ДПД активации, распределение И последовательность реполяризации в модели желудочков сердца кролика с сахарным диабетом [Артеева с соавт., 2014, 2017].

Показаны трансверсальная и фронтальная проекции модели. А – норма, Б – увеличение переднезаднего и уменьшение остальных градиентов ДПД, В – уменьшение апикобазального градиента ДПД. Все величины указаны в мс. Стрелками показаны трансверсальные и фронтальные проекции Т-вектора в момент пика Т-волны.

Последовательность реполяризации



Рис. 3.3.2. Величина градиентов ДПД, дисперсия реполяризации, длина суммарного Т-вектора и его компоненты в модели желудочков сердца кролика в норме (А) и при сахарном диабете (Б – увеличение переднезаднего и уменьшение остальных градиентов ДПД, В – уменьшение апикобазального градиента ДПД) [Артеева с соавт., 2017].

Величина градиентов ДПД и дисперсии реполяризации указана в мс, параметры Т-вектора – в условных единицах. Направление осей Х,Ү,Z соответствует переднезаднему, межжелудочковому и апикобазальному направлениям, соответственно.



Рисунок 3.3.3. Смоделированное распределение потенциала на поверхности туловища кролика в момент пика Т-волны в норме (А) и при сахарном диабете (Б – увеличение переднезаднего и уменьшение остальных градиентов ДПД, В – уменьшение апикобазального градиента ДПД) [Артеева с соавт., 2017].

Темная зона соответствует положительным, светлая – отрицательным потенциалам. Знаками «+» и «-» обозначены экстремумы потенциала. Величина потенциала в точках, соответствующих модифицированным прекордиальным отведениям J1–J6 [Овечкин и др., 2013], указана в мВ. Внизу каждой карты показана электрокардиограмма в отведении J5 (мечевидный отросток) с маркером времени.

3.4. РОЛЬ ГРАДИЕНТОВ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ПОТЕНЦИАЛОВ ДЕЙСТВИЯ И ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ АКТИВАЦИИ В ФОРМИРОВАНИИ КАРДИОЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ПОЛЯ

Данный раздел посвящен изучению вклада отдельных градиентов ДПД, а формирование последовательности активации также вклада В кардиоэлектрического поля в ST-T период. Трансмуральный, апикобазальный, межжелудочковый и переднезадний градиенты ДПД рассматривали в модели по отдельности и в сочетании друг с другом. Было проведено три серии модельных В первой экспериментов. части исследования рассматривали вклад последовательности активации в формирование кардиоэлектрического поля в ST-Т период, при этом градиенты ДПД в модели отсутствовали. Во второй серии модельных экспериментов величина градиентов ДПД в модели была одинаковой (20 мс), что позволило провести объективный сравнительный анализ роли каждого из них. В третьей серии модельных экспериментов исследовали сочетание трансмурального и апикобазального градиентов, варьируя каждый из этих градиентов в широком диапазоне – от -80 до 80 мс. Исследования проводили в рамках модели кролика.

<u>Моделирование последовательности активации</u>. В данном исследовании использовали нормальную последовательность активации желудочков сердца кролика (Рис. 3.1.1, А).

Моделирование распределения ДПД в желудочках сердца. Моделировали отдельно трансмуральный, апикобазальный, межжелудочковый и переднезадний градиенты, а также их возможные сочетания друг с другом. Всего было смоделировано девять разных распределений ДПД (Рис. 3.4.1). Величина каждого отдельного градиента ДПД составляла 20 мс. Трансмуральный градиент ДПД в модели имел линейный профиль, величина ДПД возрастала от эпикарда к эндокарду (Рис. 3.4.1, А). При моделировании апикобазальных (Рис. 3.4.1, Б). При моделировании переднезаднего градиента ДПД на дорсальной поверхности

модели желудочков ДПД задавали на 20 мс длиннее, чем на вентральной (Рис. 3.4.1, В). При моделировании межжелудочкового градиента величина ДПД на латеральной поверхности ПЖ была на 20 мс больше, чем на латеральной поверхности ЛЖ (Рис. 3.4.1, Г). В других случаях, модель включала от двух до четырех градиентов одновременно (Рис. 3.4.1, Д - И).

Кроме градиентов ДПД одинаковой величины, моделировали два набора распределений ДПД, состоящих из комбинаций трансмурального и апикобазального градиентов ДПД. В каждом из этих наборов один из градиентов был равен 20 мс, а другой варьировал от -80 до 80 мс, с шагом в 20 мс.

Вклад последовательности активации в кардиоэлектрическое поле в ST-*Т период*. Для того чтобы выявить роль последовательности активации в формировании кардиоэлектрического поля в ST-T период, кардиоэлектрическое поле моделировали при отсутствии градиентов ДПД. Для всех элементов модели была задана одинаковая величина ДПД (140)мс). Таким образом, реполяризации полностью определялась последовательность последовательностью активации. В этом случае суммарный Т-вектор был (Рис. 3.4.2, A) направлен вправо И вперед В направлении, вниз, противоположном направлению активации. Соответствующее распределение потенциалов на поверхности туловища представлено на Рис. 3.4.3, К.

<u>Вклад отдельных градиентов ДПД одинаковой величины в</u> кардиоэлектрическое поле. При изучении вклада отдельных градиентов ДПД одинаковой величины в кардиоэлектрическое поле, вычисления производили двумя способами: во-первых, с учетом последовательности активации, во-вторых, исключая влияние последовательности активации (задавали одинаковое для всех элементов модели время активации, равное 20 мс).

Однонаправленные градиенты ДПД - апикобазальный, переднезадний и межжелудочковый - сами по себе формировали однонаправленные результирующие Т-векторы в соответствующих направлениях (Рис. 3.4.2, Б). Однако под влиянием последовательности активации эти однонаправленные Т-векторы становились трехмерными (Рис. 3.4.2, В). При этом первоначальное

направление оставалось доминирующим и было хорошо выражено в распределении потенциала на поверхности туловища (Рис. 3.4.3, Б - Г).

В случае трансмурального градиента ДПД картина была намного более сложной. Даже без влияния последовательности активации, трансмуральный градиент продуцировал трехмерный результирующий Т-вектор, причем его апикобазальная составляющая была намного больше, чем переднезадняя и межжелудочковая компоненты (Рис. 3.4.2, Г). Под влиянием последовательности активации, которая увеличила все компоненты Т-вектора, и особенно его переднезаднюю составляющую, направление Т-вектора (Рис. 3.4.2, Д) стало близким к направлению Т-вектора, продуцируемого апикобазальным градиентом (Рис. 3.4.2, В). Это объясняет сходство в распределении потенциала на поверхности туловища, продуцируемом трансмуральным и апикобазальным градиентами (Рис. 3.4.3, А и Б). При этом трансмуральный градиент ДПД давал бо́льшие амплитуды потенциалов по сравнению с апикобазальным.

лучшего понимания того, как трансмуральный градиент ДПД Для формирует результирующий Т-вектор, мы проанализировали Т-векторы, которые трансмуральный градиент формирует в ПЖ, ЛЖ и МЖП (Рис. 3.4.4). При этом использовали данные моделирования, полученные без влияния последовательности активации (время активации для всех элементов модели было одинаковым, И Т-вектор формировался исключительно благодаря градиенту ДПД). Такой ЛЖ трансмуральному анализ показал, что В сформировался большой по величине вектор реполяризации, направленный слева направо. Одновременно в ПЖ и МЖП также сформировались большие по величине векторы реполяризации, ориентированные В противоположном направлении. В результате суперпозиции, результирующая компонента Т-вектора в межжелудочковом направлении была намного меньше, чем компоненты, продуцируемые отдельными сегментами желудочков. В то же время апикабазальные составляющие Т-векторов, формируемых в ЛЖ, ПЖ и МЖП, были относительно небольшими, но однонаправленными, и в результате

апикабазальная компонента результирующего Т-вектора была существенно больше, чем переднезадняя и межжелудочковая (Рис. 3.4.4).

Сам факт того, что трансверсально ориентированный трансмуральный градиент продуцирует апикобазальную составляющую результирующего вектора реполяризации, можно объяснить, на наш взгляд, влиянием кривизны стенок желудочков (Рис. 3.4.5).

Переднезадняя составляющая результирующего вектора реполяризации, продуцируемая трансмуральным градиентом ДПД, была пренебрежимо мала из-за суперпозиции противоположно направленных векторов в вентральных и дорсальных областях желудочков (Рис. 3.4.4).

Вклад нескольких градиентов ДПД одинаковой величины в кардиоэлектрическое поле. При моделировании вклада нескольких градиентов ДПД одинаковой величины в кардиоэлектрическое поле в модель включали нормальную последовательность активации. Распределение потенциала на поверхности туловища, смоделированное при сочетании трансмурального и апикобазального градиентов (Рис. 3.4.3, Д), было похоже на распределения потенциала, полученные при использовании отдельно трансмурального и отдельно апикобазального градиентов (Рис. 3.4.3, А и Б). Имелось сходство в распределениях потенциала, смоделированных при сочетании переднезаднего и трансмурального и сочетании переднезаднего и апикобазального градиентов (Рис. 3.4.3, Е и Ж). Наибольшее сходство с экспериментальными данными (Рис. 3.4.3, Л) было получено при использовании в модели трех или четырех градиентов ДПД одновременно (Рис. 3.4.3, 3 и И).

Вклад трансмурального и апикобазального градиентов ДПД разной величины в кардиоэлектрическое поле. Изменение апикобазального градиента при постоянном значении трансмурального градиента вызывало те же изменения кардиоэлектрического поля, что и изменение трансмурального градиента при апикобазального (Рис. 3.4.6). Увеличение постоянном значении как трансмурального, так И апикобазального градиента не изменяло пространственного распределения потенциала на поверхности туловища, но

увеличивало амплитуды потенциалов. При инверсии обоих градиентов амплитуды потенциалов на поверхности туловища уменьшались (трансмуральный градиент считался отрицательным, когда эпикардиальные ДПД становились длиннее эндокардиальных, а апикобазальный градиент считался отрицательным, когда ДПД в области верхушки желудочков становились длиннее, чем ДПД в области основания желудочков). При больших отрицательных значениях трансмурального или апикобазального градиента имела место инверсия распределения потенциала на поверхности туловища, т.е. зоны положительных и менялись местами (Рис. 3.4.6). отрицательных потенциалов При ЭТОМ кардиоэлектрическое было более чувствительным поле К изменению апикобазального градиента: инверсия распределения потенциала имела место при отрицательном апикобазальном градиенте с абсолютным значением 40 и более мс, в то время как отрицательный трансмуральный градиент, необходимый для инверсии, должен был иметь величину не менее 80 мс.

Мы проанализировали влияние величины трансмурального И апикобазального морфологию Т-волны градиентов на на примере прекордиального отведения V2 (Рис. 3.4.7). Увеличение трансмурального и апикобазального градиентов увеличивало амплитуду Т-волны и делало ее более симметричной, в то время как инверсия этих градиентов понижала амплитуду Тволны. При апикобазальном градиенте, равном -80 мс, имела место полная инверсия Т-волны (Рис. 3.4.7, А), а при аналогичной величине трансмурального градиента Т-волна инвертировалась лишь частично и становилась двухфазной (Рис. 3.4.7, Б).

Таким образом, был изучен вклад отдельных градиентов ДПД, а также последовательности активации в формирование кардиоэлектрического поля в ST-T период. Моделирование показало, что апикобазальный, переднезадний и межжелудочковый градиенты длительности потенциалов действия формируют однонаправленные результирующие векторы реполяризации в соответствующих направлениях, которые под влиянием последовательности активации становятся трехмерными. В то же время трансмуральный градиент длительности потенциалов действия формирует трехмерный результирующий вектор реполяризации, причем апикобазальная составляющая этого вектора больше, чем трансверсальная. Этим можно объяснить тот факт, что трансмуральный и апикобазальный градиенты формируют похожее кардиоэлектрическое поле. Инверсия одного только трансмурального или одного только апикобазального градиентов длительности потенциалов действия может вызвать инверсию кардиоэлектрического поля, но для этого требуются очень большие по амплитуде значения инвертированных градиентов, причем для трансмурального градиента эти значения должны быть больше, чем для апикобазального. Моделирование также показало, что последовательность активации вносит большой вклад в формирование градиентов реполяризации, усиливая одни из них и уменьшая другие.



Рис. 3.4.1. Моделирование распределений ДПД с одним или несколькими гардиентами ДПД равной величины (20 мс) [Arteyeva et al., 2015].

А, трансмуральный градиент; Б, апикобазальный градиент; В, переднезадний градиент; Г, межжелудочковый градиент; Д, сочетание трансмурального и апикобазального градиентов; Е, сочетание трансмурального и переднезаднего градиентов; Ж, сочетание апикобазального и переднезаднего градиентов; З, сочетание трансмурального, апикобазального и переднезаднего градиентов; И, сочетание трансмурального, апикобазального и переднезаднего и межжелудочкового градиентов. Величина ДПД указана в мс.

94



Рис. 3.4.2. Соотношение между компонентами результирующего вектора реполяризации (Т-вектора) в переднезаднем, межжелудочковом и апикобазальном направлениях, генерированного одиночными градиентами ДПД (трансмуральным и апикобазальным) с участием и без участия последовательности активации, а также генерированного последовательностью активации без участия градиентов ДПД [Arteyeva et al., 2015].

А, нормальная последовательность активации при отсутствии градиентов ДПД (ДПД = Const = 140 мс); Б, апикобазальный градиент без участия последовательности активации (время активации всех элементов модели = Const = 20 мс); В, апикобазальный градиент и нормальная последовательность активации; Г, трансмуральный градиент без участия последовательности активации (время активации всех элементов модели = Const = 20 мс); Д, трансмуральный градиент и нормальная последовательность активации. Величины компонент Т-вектора соответствуют моменту пика Т-волны.



Рис. 3.4.3. Распределение потенциала на поверхности туловища кролика, экспериментально измеренное и смоделированное при разных сочетаниях градиентов ДПД равной величины (20 мс) [Arteyeva et al., 2015].

А, трансмуральный градиент; Б, апикобазальный градиент; В, переднезадний градиент; Г, межжелудочковый градиент; Д, сочетание трансмурального и апикобазального градиентов; Е, сочетание трансмурального и переднезаднего градиентов; Ж, сочетание апикобазального и переднезаднего градиентов; 3, сочетание трансмурального, апикобазального и переднезаднего градиентов; И, сочетание трансмурального, апикобазального и переднезаднего И межжелудочкового градиентов; К, градиенты ДПД отсутствуют, последовательность реполяризации полностью определяется последовательностью активации; Л, экспериментальные данные. Знаками «+» и «-» обозначены экстремумы потенциала. Внизу каждой карты показана смоделированная ЭКГ во II отведении с маркером времени. Величина потенциалов показана в мВ.

96



Рис. 3.4.4 Соотношение между компонентами результирующего вектора реполяризации (Т-вектора) в переднезаднем, межжелудочковом и апикобазальном направлениях, генерированного трансмуральным градиентом ДПД без участия последовательности активации (время активации всех элементов модели = Const = 20 мс) [Arteyeva et al., 2015].

Показаны компоненты Т-вектора, генерированные отдельными частями модели и моделью целиком. Величины компонент Т-вектора соответствуют моменту пика Т-волны.



Рис. 3.4.5. Схематическая иллюстрация, объясняющая тот факт, что из-за кривизны стенок желудочков сердца трансмуральный градиент ДПД генерирует как трансверсальную, так и апикобазальную составляющие Т-вектора [Arteyeva et al., 2015].



Рис. 3.4.6. Распределение потенциала на поверхности туловища кролика, смоделированное при сочетании трансмурального и апикобазального градиентов ДПД разной величины [Arteyeva et al., 2015].

B левой части рисунка показаны распределения потенциала, смоделированные при постоянном трансмуральном (20 мс) и разном апикобазальном (от -80 до 80 мс) градиентах. Справа показаны распределения потенциала, смоделированные при постоянном апикобазальном (20 мс) и разном трансмуральном (от -80 до 80 мс) градиентах. Положительные величины градиентов означают, что ДПДэндокард>ДПДэпикард и ДПДоснование> ДПД_{верхушка}, отрицательные – что ДПДэндокард <ДПДэпикард и ДПДоснование< ДПД_{верхушка}. Под каждой картой показана смоделированная ЭКГ во II отведении маркером времени. с Величина потенциалов показана в мВ.

,



Рис. 3.4.7. ЭКГ в прекордиальном отведении V2, смоделированные при сочетании трансмурального и апикобазального градиентов ДПД разной величины [Arteyeva et al., 2015].

А, постоянный трансмуральный (20 мс) и разный апикобазальный (от -80 до 80 мс) градиенты; Б, постоянный апикобазальный (20 мс) и разный трансмуральный (от -80 до 80 мс) градиенты.

3.5. СВЯЗЬ МЕЖДУ ДИСПЕРСИЕЙ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ ИНТЕРВАЛА Т_{р-е}

Соотношение между процессом реполяризации и длительностью интервала между пиком и окончанием Т-волны (T_{p-e}) изучали на основе экспериментальных данных по реполяризации у кролика в норме [Azarov et al, 2008; Arteyeva et al., 2013]. Нормальные последовательность активации, реполяризации и распределение ДПД в модели желудочков сердца кролика подробно описаны в разделе 3.1 и проиллюстрированы на Рис. 3.1.1.

<u>Связь между интервалом T_{p-e} и дисперсией реполяризации</u>. Основное направление процесса реполяризации в модели было от верхушки к основанию желудочков и от эпикарда к эндокарду (Рис. 3.1.1, В). Очаг наиболее ранней реполяризации в модели - 150 мс от начала активации - находился на эпикарде верхушки. Это время соответствовало пику Т-волны в отведении aVF и моменту, когда результирующий Т-вектор достигал максимальной величины (Рис. 3.5.1). Пик Т-волны в отведении V1 имел место на 3 мс раньше, а в отведении V6 - на 4 мс позже по сравнению с отведением aVF. Наиболее поздняя реполяризация - 208 мс - имела место на эндокарде основания свободной стенки ПЖ, что соответствовало по времени окончанию Т-волны на всех смоделированных ЭКГ. Таким образом, пик Т-волны соответствовал началу, а окончание Т-волны - концу процесса реполяризации, т.е. длительность интервала T_{p-e} соответствовала общей дисперсии реполяризации в желудочках сердца.

<u>Связь между интервалом T_{p-e} , последовательностью активации и</u> <u>градиентами ДПД</u>. Мы проанализировали связь между интервалом T_{p-e} , последовательностью активации и градиентами ДПД с помощью математической формулировки. Пусть точка 1 - очаг наиболее ранней реполяризации, точка 2 очаг наиболее поздней реполяризации, точка 3 - точка на эпикарде, ближайшая к точке 2 (Рис. 3.5.2). Мы рассмотрели одновременно два возможных местоположения очага наиболее поздней реполяризации на эндокарде основания желудочков - на свободной стенке ПЖ и на дорсально-латеральной поверхности ЛЖ. Согласно результатам моделирования, длительность интервала Т_{*p-е*} равна разнице во времени между наиболее поздней и наиболее ранней реполяризацией. Математически это можно записать как

 $T_{p-e} = RT2 - RT1$,

или

$$T_{p-e} = (AT2 + ДПД2) - (AT1 + ДПД1), где$$

RT1 и RT2 - время окончания реполяризации, AT1 и AT2 - время активации, ДПД1 и ДПД2 - длительность потенциалов действия в точках 1 и 2, соответственно.

Последнее выражение можно переписать как

 $T_{p-e} = (AT2 - AT1) + (APD2 - APD1),$

ИЛИ

Tend-Tpeak=ΔAT+(APD2-APD1), где

∆АТ - разница во времени активации между областями наиболее поздней и наиболее ранней реполяризации.

С другой стороны,

ДПД2 = ДПД3 + TMG,

ДПД3 = ДПД1 + ABG, где

ТМG - трансмуральный градиент ДПД, а ABG - апикобазальный (эпикардиальный) градиент ДПД. Следовательно,

$$T_{p-e} = \Delta AT + (APD1 + ABG + TMG - APD1),$$

ИЛИ

$$T_{p-e} = \Delta AT + ABG + TMG \tag{1}$$

Таким образом, мы показали, что длительность интервала Т_{*p-e*} соответствует сумме трех компонент - трансмурального градиента ДПД, апикобазального (эпикардиального) градиента ДПД, и разности во времени активации между верхушкой и основанием сердца.

Для проверки формулы (1) мы проанализировали значения времени активации, окончания реполяризации и ДПД в зонах наиболее ранней и наиболее поздней реполяризации в модели (Табл. 3.5.1). Разница во времени активации между очагами наиболее ранней и наиболее поздней реполяризации составила 19 мс (27–8 мс). Эпикардиальный апикобазальный градиент ДПД между этими областями был равен 29 мс (179–150 мс). Трансмуральный градиент ДПД в основании свободной стенки ПЖ (где имела место наиболее поздняя реполяризация) был равен 12 мс. Сумма этих трех компонентов составляет 60 мс, что практически совпадает с длительностью интервала T_{p-e} в отведении aVF. Это подтверждает, что предложенная нами формула (1) адекватно отображает связь между интервалом T_{p-e} , последовательностью активации и градиентами ДПД в желудочках сердца.

Итак, моделирование показало, что пик Т-волны соответствует началу, а окончание Т-волны - концу процесса реполяризации; длительность интервала T_{p-e} соответствует общей дисперсии реполяризации в желудочках сердца. Кроме того, длительность интервала T_{p-e} можно представить в виде суммы трех компонент -

трансмурального градиента ДПД, апикобазального (эпикардиального) градиента ДПД, и разности во времени активации между областями наиболее ранней и наиболее поздней активации.



Рис. 3.5.1. Морфология смоделированной Т-волны в отведениях aVF, V1 и V6, а также амплитуда суммарного Т-вектора [Arteyeva et al., 2013]. Время указано в мс от начала активации.



Рис. 3.5.2. Схематическая иллюстрация к формуле (1) [Arteyeva et al., 2013].

Тransversal, frontal и sagittal – трансверсальная, фронтальная и сагиттальная проекции модели. Пунктирными линиями на трансверсальной проекции модели обозначены плоскости фронтальной и сагиттальной проекций. А: область наиболее поздней реполяризации расположена в свободной стенке желудочка. Б: область наиболее поздней реполяризации расположена в дорсально-латеральной части МЖП. 1 - очаг наиболее ранней реполяризации; 2 - очаг наиболее поздней реполяризации; 3 - точка на эпикарде, ближайшая к точке 2.

Таблица 3.5.1 [Arteyeva et al., 2013].

Время активации, ДПД и время окончания реполяризации в очагах наиболее ранней и наиболее поздней реполяризации в модели желудочков сердца кролика

	Время	ДПД,	Время
	активации,	МС	окончания
	мс		реполяризации,
			МС
Наиболее ранняя эпикардиальная реполяризация *	8	142	150
Наиболее поздняя эпикардиальная реполяризация	29	170	199
Наиболее поздняя общая реполяризация	27	181	208

* Совпадает с наиболее ранней общей реполяризацией.

ГЛАВА 4.

КАРДИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ ПОЛЕ В ST-Т ПЕРИОД У КОШКИ

4.1. КАРДИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ ПОЛЕ В ST-Т ПЕРИОД У КОШКИ В НОРМЕ

Последовательность активации желудочков сердца. При моделировании нормальной последовательности активации у кошки (Рис. 4.1.1, А) положение первичных очагов активации в модели задавали аналогично их положению в модели кролика – на эндокарде левой стороны нижней трети МЖП и на эндокарде верхушек ПЖ и ЛЖ, опираясь на сходство эпикардиальной последовательности активации и локализацию очагов выхода возбуждения на эпикард у этих животных [Азаров, 2009]. Соответственно, последовательность активации В модели желудочков сердца кошки была сходна С (Рис. 3.1.1). последовательностью, смоделированной для кролика Распространение активации шло от верхушки желудочков к их основанию и от более быстрым эндокарда эпикарду, С охватом возбуждением К субэндокардиальных слоев модели. Правый желудочек в целом возбуждался межжелудочковой быстрее, чем левый. В перегородке возбуждение распространялось слева направо и снизу вверх. Имели место два очага выхода возбуждения на эпикард: на верхушке ЛЖ и на латеральной поверхности ПЖ. Наиболее поздняя активация в модели имела место в субэпикарде левого желудочка, на его заднебоковой поверхности. Общее время активации составило 34 мс, что на 6 мс больше, чем у кролика. Смоделированная последовательность активации соответствует экспериментальным данным [Азаров, 2009; Sedova et al., 2015].

<u>Распределение ДПД в желудочках сердиа</u>. Нормальное распределение ДПД в желудочках сердца кошки (Рис. 4.1.1, Б) моделировали на основе экспериментальных данных [Азаров, 2009; Sedova et al., 2015]. На верхушке ДПД задавали короче, чем в основании желудочков, и на эпикарде ЛЖ короче, чем на

эпикарде ПЖ. В целом распределение ДПД у кошки было похоже на распределение ДПД у кролика. Основное различие состояло в том, что самые короткие ДПД были не только на эпикарде верхушки (как у кролика), но и на смежной с ней латеральной поверхности ЛЖ. Самым большим по величине был апикобазальный градиент ДПД, который составлял 26 мс на эпикарде ЛЖ и 32 мс на эпикарде ПЖ. Межжелудочковый градиент ДПД был существенно больше в нижней (верхушечной) половине желудочков (12-16 мс), чем в верхней половине (4-6 мс). Переднезадний градиент ДПД был незначительным и составлял 0-4 мс (в задней части желудочков ДПД были немного больше, чем в передней). Поскольку экспериментальными данными о величине трансмурального градиента ДПД у кошки мы не располагали, трансмуральный градиент в модели кошки задавали такой же, как у кролика: 10-15 мс, с плавным увеличением ДПД от эпикарда к эндокарду.

Последовательность реполяризации желудочков сердца U ре<u>зультирующий</u> Т-вектор. Смоделированная последовательность реполяризации желудочков сердца кошки (Рис. 4.1.1, В) в целом была сходна с последовательностью, смоделированной для кролика (Рис. 3.1.3). Основное направление реполяризации было от верхушки к основанию желудочков и от эпикарда к эндокарду. В первую очередь реполяризовались верхушка сердца и ПЖ, в последнюю – основание ЛЖ (в то время как у кролика в наиболее поздняя основании ΠЖ). реполяризация имела место В Смоделированная последовательность реполяризации модели соответствует экспериментальным данным [Азаров, 2009; Sedova et al., 2015]. Величина дисперсии реполяризации в модели составила 60 мс.

В желудочках сердца результирующий Т-вектор был направлен вниз и немного вправо, причем его вертикальная составляющая значительно превышала трансверсальную (Рис. 4.1.2, А). Согласно экспериментальным данным, сердце у кошки расположено не вертикально, как у кролика, а имеет наклон в сагиттальной плоскости. В модели угол между продольной осью сердца и продольной осью
торса в сагиттальной плоскости составлял 30° (Рис. 4.1.3). Относительно поверхности торса Т-вектор был направлен вперед, вправо и вниз (Рис. 4.1.2, Б).

<u>Кардиоэлектрические потенциалы на поверхности туловища</u>. Смоделированное кардиоэлектрическое поле на поверхности туловища кошки в период Т-волны (Рис. 4.1.4) было похоже на кардиоэлектрическое поле, смоделированное для кролика (Рис. 3.1.4). Распределение потенциала было краниокаудальным, с положительной каудальной и отрицательной краниальной областями. Положительный экстремум находился на вентральной поверхности грудной клетки и был смещен немного влево от среднегрудинной линии (в отличие от кролика, у которого положительный экстремум находился на дорсальной поверхности грудной клетки). Отрицательный экстремум находился на дорсальной поверхности грудной клетки. Данное распределение потенциала соответствует экспериментальным данным [Азаров и др., 2004; Азаров, 2009].

Таким образом, предложена модель формирования кардиоэлектрического поля у кошки в норме, основанная на экспериментальных данных. Модель воспроизводит распределение ДПД в желудочках сердца, процессы активации и реполяризации желудочков и отображение этих процессов на поверхность туловища с учетом ориентации сердца в грудной клетке.



Рис. 4.1.1. Смоделированные последовательность активации (А), распределение ДПД (Б) и последовательность реполяризации (В) в желудочках сердца кошки в норме.

Показаны трансверсальные (Transversal) и фронтальные (Frontal) срезы модели. Время активации и реполяризации указано от момента появления первых очагов активации, величина ДПД – в абсолютных значениях. Стрелками показаны проекции суммарного Т-вектора в момент пика Т-волны.



Б

А



Рис. 4.1.2. Проекция суммарного вектора нормальной реполяризации у кошки (Твектора) в момент пика Т-волны в трансверсальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях.

А – система координат, привязанная к сердцу, Б – система координат, привязанная к торсу. ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек, base – основание желудочков, apex – верхушка желудочков, posterior – задняя поверхность желудочков, anterior–передняя поверхность желудочков, dorsal – задняя поверхность торса, ventral – передняя поверхность торса, cranial – краниальное направление, caudal – каудальное направление.



Рис. 4.1.3. Взаимное пространственное расположение модели желудочков сердца и точек вычисления внесердечного потенциала у кошки. Показаны трансверсальная (Transversal), фронтальная (Frontal) и левая сагиттальная (Sagittal) проекции.



Рис. 4.1.4. Смоделированное распределение потенциала на поверхности туловища кошки в момент пика Т-волны.

Левая половина карты соответствует вентральной, правая – дорсальной поверхности туловища. Темная зона соответствует положительным, светлая – отрицательным потенциалам. Знаками «+» и «-» обозначены экстремумы потенциала. Слева от карты показана смоделированная ЭКГ во II отведении от конечностей с маркером времени от начала активации.



Рис. 4.1.5. Репрезентативные карты распределения потенциала на поверхности туловища кошки в период ST-T в норме [Азаров, 2009].

Шаг изолиний 0.3 мВ. Заштрихована область положительного потенциала. Левая половина карт соответствует вентральной, правая – дорсальной поверхности туловища. Знаками «+» и «-» обозначены экстремумы потенциала. Под каждой картой показана ЭКГ во II отведении от конечностей с маркером времени.

4.2. КАРДИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ ПОЛЕ В ST-Т ПЕРИОД У КОШКИ ПРИ ГИПОТЕРМИИ

Последовательность активации желудочков сердца. В соответствии с экспериментальными данными [Азаров, 2009], гипотермия (32°С) увеличивала длительность процесса активации на несколько MC, но В целом последовательность активации не отличалась от нормальной (38°С). При моделировании гипотермии скорость распространения возбуждения в модели уменьшали на 10%. Соответственно, длительность активации в модели возросла на 4 мс по сравнению с нормой и составила 38 мс, а последовательность активации осталась такой же, как и в норме (Рис. 4.2.1, А), что соответствует экспериментальным данным [Азаров, 2009].

Распределение ДПД в желудочках сердиа. Согласно экспериментальным данным [Азаров, 2009], при моделировании гипотермии ДПД значительно увеличивали во всем объеме модели (Рис. 4.2.1, Б). В наибольшей степени ДПД увеличивали на верхушке (+ 75%) и латеральной поверхности ЛЖ (+ 61%). В основании ЛЖ ДПД увеличивали на 33%, в основании ПЖ - на 42%, на латеральной поверхности ПЖ - на 54%. За счет неоднородного удлинения ДПД имела место инверсия апикобазального градиента - на верхушке ДПД были длиннее, чем в основании желудочков. Величина апикобазального градиента значительно возрастала и составляла 50 мс для ПЖ и 75 мс для ЛЖ. Межжелудочковый градиент ДПД был наиболее выражен в основании желудочков и составлял 25 мс (в ПЖ величина ДПД была больше, чем в ЛЖ). Переднезадний градиент ДПД выражен не был. Трансмуральный градиент в модели был инвертирован и составлял 20 - 30 мс, с плавным увеличением ДПД от эндокарда к эпикарду. Наименьшая величина ДПД составляла 320 мс (эндокард основания ЛЖ), наибольшая - 420 мс (эпикард верхушки), дисперсия ДПД - 100 MC.

<u>Последовательность реполяризации желудочков сердца и</u> <u>результирующий Т-вектор</u>. В соответствии с перераспределением ДПД во всем объеме модели, последовательность реполяризации, смоделированная для случая гипотермии (Рис. 4.2.1, В), была инвертирована по сравнению с нормальной последовательностью реполяризации (Рис. 4.1.1, В). При гипотермии наиболее ранняя реполяризация имела место в основании желудочков, наиболее поздняя – в области верхушки и прилегающей к ней свободной стенки ЛЖ. Дисперсия реполяризации увеличилась в два раза и составила 100 мс (в норме – 60 мс).

В желудочках сердца результирующий Т-вектор был направлен вправо и вверх (Рис. 4.2.2, А). Относительно поверхности торса (с учетом наклона сердца в сагиттальной плоскости, Рис. 4.1.3) Т-вектор был направлен назад, вправо и вверх (Рис. 4.2.2, Б), почти противоположно нормальному Т-вектору (Рис. 4.1.2, Б).

<u>Кардиоэлектрические потенциалы на поверхности туловища</u>. Смоделированное кардиоэлектрическое поле на поверхности туловища кошки в период Т-волны при гипотермии (Рис. 4.2.3) существенно отличалось от поля, смоделированного для случая нормы (Рис. 4.1.3). В норме у кошки был ярко выражен краниокаудальный характер поля, с положительной каудальной и отрицательной краниальной областями. При гипотермии имела место инверсия поля в краниокаудальном направлении, связанная с инверсией Т-вектора в этом направлении (Рис. 4.2.2).

Произошло также усиление и изменение трансверсальной составляющей поля, поскольку величины трансверсальной и краниокаудальной составляющих Твектора в модели гипотермии были примерно одинаковы (Рис. 4.2.2, Б). Зона отрицательных потенциалов, которая в норме располагалась дорсально, переместилась и стала занимать почти всю левую половину туловища. Соответственно, зона положительных потенциалов, которая в норме занимала вентральную половину туловища, переместилась на правую половину.

Амплитуды потенциалов были примерно такими же, как в норме, что соответствует экспериментальным данным. Смоделированное распределение потенциала похоже на экспериментально измеренное при гипотермии у кошки

(Рис. 4.2.4) [Азаров и др., 2004; Азаров, 2009], но в эксперименте инверсия кардиоэлектрического поля на поверхности туловища была неполной.

Таким образом, моделирование показало, что инверсия эпикардиальных и трансмурального градиентов ДПД влечет за собой инверсию кардиоэлектрического поля. Моделирование также показало, что существенное увеличение дисперсии реполяризации не вызывает увеличения амплитуды Т-волны, если оно сопровождается значительным увеличением ДПД.



Рис. 4.2.1. Смоделированная последовательность активации (А), распределение ДПД (Б) и последовательность реполяризации в желудочках сердца (В) кошки при гипотермии. Показаны трансверсальные (Transversal) и фронтальный (Frontal) проекции модели. Время активации и реполяризации указано от момента появления первых очагов активации, величина ДПД – в абсолютных значениях.



Б

А



Рис. 4.2.2. Проекция суммарного вектора реполяризации (Т-вектора) у кошки при гипотермии в момент пика Т-волны в трансверсальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях.

А – система координат, привязанная к сердцу, Б – система координат, привязанная к торсу. ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек, base – основание желудочков, apex – верхушка желудочков, posterior – задняя поверхность желудочков, anterior-передняя поверхность желудочков, dorsal – задняя поверхность торса, ventral – передняя поверхность торса, cranial – краниальное направление, caudal – каудальное направление.



Рис. 4.2.3. Смоделированное распределение потенциала на поверхности туловища кошки при гипотермии в момент пика Т-волны.

Левая половина карты соответствует вентральной, правая – дорсальной поверхности туловища. Темная зона соответствует положительным, светлая – отрицательным потенциалам. Знаками «+» и «-» обозначены экстремумы потенциала. Слева от карты показана смоделированная ЭКГ во II отведении от конечностей с маркером времени.



Рис. 4.2.4. Репрезентативные карты распределения потенциала на поверхности туловища кошки в ST-T период при нормоксии (вверху) и гипоксии (внизу), при температуре в средостении 38°C (слева) и 32°C (справа) [Азаров, 2009].

Шаг изолиний – 0.05 мВ. Заштрихована область положительного потенциала. Под каждой картой показана ЭКГ во II отведении от конечностей с маркером времени.

4.3. КАРДИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ ПОЛЕ В ST-Т ПЕРИОД У КОШКИ ПРИ ГИПОКСИИ

<u>Последовательность активации желудочков сердиа</u>. При гипоксии у кошки, согласно экспериментальным данным [Азаров, 2009], последовательность и длительность активации значимо не изменялись. Поэтому при моделировании кардиоэлектрического поля при гипоксии мы использовали последовательность активации, смоделированную для кошки в норме (Рис. 4.3.1, А).

Распределение ДПД в желудочках сердца. Согласно экспериментальным данным [Азаров, 2009], ДПД незначительно уменьшали во всем объеме модели, в среднем на 5% (Рис. 4.3.1, Б). Более всего ДПД уменьшали на латеральной поверхности ЛЖ (-14%) и в основании ЛЖ (-8%). Направление апикобазального и межжелудочкового градиентов ДПД было таким же, как и в норме, но величина их несколько изменилась. Апикобазальный градиент составлял 15 мс для ПЖ и 10 мс для ЛЖ (в норме – 20 мс). Межжелудочковый градиент ДПД был наиболее выражен в средней части желудочков, где он составлял 35 мс. Причиной увеличения межжелудочкового градиента по сравнению с нормой (15 мс) послужило то, что укорочение ДПД было более всего выражено на латеральной ЛЖ. Переднезадний градиент ДПД выражен был. поверхности не **Трансмуральный** градиент составлял от 10 до 20 мс, с плавным увеличением ДПД от эпикарда к эндокарду. Наименьшая величина ДПД составляла 240 мс (эпикард верхушки), наибольшая – 300 мс (эндокард основания левой стороны МЖП), дисперсия ДПД – 60 мс.

<u>Последовательность реполяризации желудочков сердца и суммарный Т-</u> <u>вектор</u>. Последовательность реполяризации, смоделированная для случая гипоксии (Рис. 4.3.1, В), была похожа на нормальную последовательность реполяризации (Рис. 4.1.1, В). Наиболее ранняя реполяризация имела место в области верхушки и прилегающей к ней свободной стенки ЛЖ, наиболее поздняя – в основании желудочков. Дисперсия реполяризации немного увеличилась и составила 70 мс (в норме – 60 мс). Увеличение дисперсии реполяризации произошло в основном из-за укорочения ДПД в тех областях, где они изначально были наиболее короткими.

В желудочках сердца результирующий Т-вектор был направлен влево и вниз (Рис. 4.3.2, А). Относительно поверхности торса (с учетом наклона сердца в сагиттальной плоскости, Рис. 4.1.3) Т-вектор был направлен влево, вперед и вниз (Рис. 4.3.2, Б).

<u>Кардиоэлектрические потенциалы на поверхности туловища</u>. Поскольку в модели последовательность реполяризации при гипоксии была практически такой же, как и в норме, смоделированное кардиоэлектрическое поле на поверхности туловища кошки в ST-T период при гипоксии (Рис. 4.3.3) также было похоже на поле, смоделированное для случая нормы (Рис. 4.1.4). Распределение потенциала было краниокаудальным, с положительной каудальной и отрицательной краниальной областями. Положительный экстремум находился на вентральной поверхности грудной клетки, отрицательный – на дорсальной. Отличие от нормы заключалось в увеличении амплитуд потенциалов. Данные изменения соответствуют изменениям кардиоэлектрического поля у кошки при гипоксии в эксперименте (Рис. 4.2.4) [Азаров и др., 2004; Азаров, 2009].

Таким образом, моделирование показало, что увеличение дисперсии реполяризации и уменьшение ДПД влечет за собой увеличение амплитуд кардиоэлектрических потенциалов.



Рис. 4.3.1. Смоделированная последовательность активации (А), распределение ДПД (Б) и последовательность реполяризации (В) в желудочках сердца кошки при гипоксии.

Показаны трансверсальные (Transversal) и фронтальный (Frontal) проекции модели. Время активации и реполяризации указано от момента появления первых очагов активации, величина ДПД – в абсолютных значениях.



Б



Рис. 4.3.2. Проекция суммарного вектора реполяризации (Т-вектора) у кошки при гипоксии в момент пика Т-волны в трансверсальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях.

А – система координат, привязанная к сердцу, Б – система координат, привязанная к торсу. ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек, base – основание желудочков, apex – верхушка желудочков, posterior – задняя поверхность желудочков, anterior-передняя поверхность желудочков, dorsal – задняя поверхность торса, ventral – передняя поверхность торса, cranial – краниальное направление, caudal – каудальное направление.



Рис. 4.3.3. Смоделированное распределение потенциала на поверхности туловища кошки при гипоксии, в момент пика Т-волны.

Левая половина карты соответствует вентральной, правая – дорсальной поверхности туловища. Темная зона соответствует положительным, светлая – отрицательным потенциалам. Знаками «+» и «-» обозначены экстремумы потенциала. Слева от карты показана смоделированная ЭКГ во II отведении от конечностей с маркером времени от начала активации.

4.4. КАРДИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ ПОЛЕ В ST-Т ПЕРИОД У КОШКИ ПРИ СОЧЕТАНИИ ГИПОКСИИ И ГИПОТЕРМИИ

<u>Последовательность активации желудочков сердца</u>. При сочетании гипотермии и гипоксии у кошки, согласно экспериментальным данным [Азаров, 2009], последовательность и длительность активации значимо не изменялись. Поэтому при моделировании кардиоэлектрического поля при сочетании гипотермии и гипоксии мы использовали последовательность активации, смоделированную для кошки в норме (Рис. 4.4.1, А).

Распределение ДПД в желудочках сердца. Согласно экспериментальным данным [Азаров, 2009], ДПД незначительно увеличивали во всем объеме модели, за исключением основания ЛЖ, где ДПД, наоборот, уменьшали на 5% (Рис. 4.4.1, Б). Наибольшее увеличение ДПД имело место в основании ПЖ (+ 13%) и на латеральной поверхности ПЖ (+ 8%). На верхушке и латеральной поверхности ЛЖ ДПД увеличивали на 4%. Направление апикобазального и межжелудочкового градиентов ДПД было таким же, как и в норме, но величина их возросла. Апикобазальный градиент составлял 45 мс для ПЖ и 5 мс для ЛЖ (в норме - 20 мс). Межжелудочковый градиент ДПД составлял 50 мс в основании желудочков и 25 мс в средней части желудочков. Переднезадний градиент ДПД выражен не был. Трансмуральный градиент инвертирован не был и составлял от 10 до 20 мс, с плавным увеличением ДПД от эпикарда к эндокарду. Наименьшая величина ДПД составляла 270 мс (эпикард основания ЛЖ), наибольшая - 330 мс (эндокард основания ПЖ), дисперсия ДПД - 60 мс.

<u>Последовательность реполяризации желудочков сердца и суммарный</u> <u>вектор реполяризации</u>. Последовательность реполяризации, смоделированная для сочетания гипоксии и гипотермии (Рис. 4.4.1, В), в целом была похожа на нормальную и «гипоксическую» последовательности реполяризации (Рис. 4.1.1, В и 4.3.1, В) и противоположна последовательности реполяризации, смоделированной для гипотермии (Рис. 4.2.1, В). Наиболее ранняя реполяризация имела место в области верхушки и свободной стенки ЛЖ, наиболее поздняя – в основании ПЖ и МЖП. Дисперсия реполяризации (65 мс) несколько увеличилась по сравнению с нормой (60 мс).

Основной особенностью последовательности реполяризации при сочетании гипоксии и гипотермии было ярко выраженное направление реполяризации от левого желудочка к правому, а не только от верхушки к основанию. Соответственно, в желудочках сердца суммарный Т-вектор был направлен влево и вниз (Рис. 4.4.2, А). Относительно поверхности торса (с учетом наклона сердца в сагиттальной плоскости, Рис. 4.1.3) Т-вектор был направлен влево, вперед и вниз (Рис. 4.4.2, Б), причем величина трансверсальной составляющей Т-вектора была сопоставима с величиной его составляющей в краниокаудальном направлении.

Кардиоэлектрические потенциалы на поверхности туловища. В целом кардиоэлектрическое поле, смоделированное на поверхности туловища кошки в ST-Т период при сочетании гипоксии и гипотермии (Рис. 4.4.3) было похоже на поле, смоделированное для случая нормы (Рис. 4.1.4). Распределение потенциала было краниокаудальным, с положительной каудальной и отрицательной краниальной областями. Основным отличием от нормы было усиление трансверсальной составляющей в распределении потенциала, связанное с тем, что трансверсальной величина составляющей суммарного Т-вектора была сопоставима с величиной его составляющей в краниокаудальном направлении (Рис. 4.4.2), а не намного меньше ее, как в случае нормы (Рис. 4.1.2). Амплитуды потенциалов были примерно такими же, как в норме, или чуть ниже. Данные изменения в распределении потенциала соответствуют изменениям, которые наблюдали при сочетанном воздействии гипоксии и гипотермии у кошки в эксперименте [Азаров и др., 2004; Азаров, 2009] (Рис. 4.2.4).

Моделирование показало, что при увеличении дисперсии реполяризации в сочетании с даже незначительным увеличением ДПД амплитуда Т-волны может не увеличиваться, а даже уменьшаться. Таким образом, амплитудные характеристики кардиоэлектрического поля зависят как от дисперсии реполяризации, так и от величины ДПД.



Рис. 4.4.1. Смоделированная последовательность активации (А), распределение ДПД (Б) и последовательность реполяризации (В) в желудочках сердца кошки при сочетании гипоксии и гипотермии.

Показаны трансверсальные (Transversal) и фронтальный (Frontal) проекции модели. Время активации и реполяризации указано от момента появления первых очагов активации, величина ДПД – в абсолютных значениях.





Б



Рис. 4.4.2. Проекция суммарного вектора реполяризации у кошки при сочетании гипоксии и гипотермии (Т-вектора) в момент пика Т-волны в трансверсальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях.

А – система координат, привязанная к сердцу, Б – система координат, привязанная к торсу. ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек, base – основание желудочков, apex – верхушка желудочков, posterior – задняя поверхность желудочков, anterior-передняя поверхность желудочков, dorsal – задняя поверхность торса, ventral – передняя поверхность торса, cranial – краниальное направление, caudal – каудальное направление.



Рис. 4.4.3. Смоделированное распределение потенциала на поверхности туловища кошки при сочетании гипоксии и гипотермии в момент пика Т-волны.

Левая половина карты соответствует вентральной, правая – дорсальной поверхности туловища. Темная зона соответствует положительным, светлая – отрицательным потенциалам. Знаками «+» и «-» обозначены экстремумы потенциала. Слева от карты показана смоделированная ЭКГ во II отведении от конечностей с маркером времени от начала активации.

4.5. ВЛИЯНИЕ ДИСПЕРСИИ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ ПОТЕНЦИАЛОВ ДЕЙСТВИЯ НА АМПЛИТУДНЫЕ И АМПЛИТУДНО-ВРЕМЕННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КАРДИОЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ПОЛЯ

Влияние ДПД и дисперсии реполяризации на амплитуду и площадь Т-волны изучали в широком диапазоне гетерогенности реполяризации [Arteyeva, 2016]. В модели использовали нормальную последовательность активации кошки (Рис. 4.1.1, А) и нормальное ("базовое") распределение ДПД (Рис. 4.1.1, Б). "Базовое" распределение ДПД модифицировали: минимальные значения ДПД изменяли от 60 до 150 мс с шагом 10 мс, максимальные значения ДПД изменяли от 110 до 360 мс с шагом 10 мс (Рис. 6.3.1). В результате было получено 90 "паттернов реполяризации" с дисперсией реполяризации от 50 до 180 мс.

Чтобы не ограничивать исследование одним и тем же распределением ДПД, пусть и с разным диапазоном ДПД и дисперсии реполяризации, мы также проанализировали изменение амплитуды и площади Т-волны в моделях гипоксии, гипотермии и сочетании гипоксии и гипотермии у кошки - состояниях, при которых значительно изменяются как длительность и дисперсия реполяризации, так и ее направление.

<u>Соотношение между показателями дисперсии реполяризации и</u> <u>параметрами Т-волны (амплитуда, площадь)</u>. Моделирование показало неодинаковое соотношение между дисперсией реполяризации и амплитудой и площадью Т-волны: зависимость между дисперсией реполяризации и площадью Т-волны – линейная, не зависящая от диапазона ДПД, в то время как зависимость между дисперсией реполяризации и амплитудой Т-волны – нелинейная и в существенной степени зависит от минимальной величины ДПД (Рис. 4.5.2), причем обратным образом. При одинаковой величине дисперсии реполяризации бо́льшие по величине ДПД в модели давали меньшую амплитуду Т-волны. Например, при величине дисперсии реполяризации, равной 80 мс, и минимальной величине ДПД, равной 150 мс, амплитуда Т-волны была примерно на четверть меньше, чем при такой же дисперсии реполяризации, но более коротких минимальных ДПД (60 мс) (Рис. 4.5.2).

В модели одна и та же амплитуда Т-волны могла соответствовать широкому диапазону дисперсии реполяризации, в зависимости от минимальной величины ДПД. По мере увеличения дисперсии реполяризации и амплитуды Т-волны этот диапазон еще более увеличивался. Так, в модели амплитуда Т-волны, равная 1 мВ, могла соответствовать дисперсии реполяризации в диапазоне от 45 до 70 мс, в то время как амплитуда Т-волны, равная 1.6 мВ, могла соответствовать дисперсии реполяризации в диапазоне от 45 до 70 мс, в то время как амплитуда Т-волны, равная 1.6 мВ, могла соответствовать дисперсии реполяризации в диапазоне от 80 до 145 мс (Рис. 4.5.2).

Таким образом, моделирование показало, что амплитуда Т-волны сама по себе не может служить показателем дисперсии реполяризации, так как она является "функцией двух переменных" - дисперсии реполяризации и ДПД. Минимальную величину ДПД в достаточно хорошем приближении отображает интервал QTpeak, поскольку пик Т-волны соответствует наиболее ранней реполяризации, и, соответственно, наиболее коротким ДПД. Соотношение между амплитудой Т-волны, дисперсией реполяризации и интервалом QTpeak представлено на Рис. 4.5.3.

Если при анализе амплитуды Т-волны учитывать также длительность интервала QTpeak, можно получить информацию относительно дисперсии реполяризации. Так, при одинаковом или увеличенном интервале QTpeak увеличение амплитуды Т-волны будет однозначно свидетельствовать о возрастании дисперсии реполяризации. Однако при этом следует учитывать, что изменения амплитуды Т-волны не будут пропорциональны изменениям дисперсии реполяризации, поскольку зависимость между ними нелинейная. При укорочении интервала QTpeak увеличение амплитуды Т-волны не позволяет однозначно судить о величине дисперсии реполяризации.

<u>Изменение амплитуды и площади Т-волны при гипоксии, гипотермии и</u> <u>сочетании гипоксии и гипотермии по сравнению с нормой</u>. При гипоксии, гипотермии и сочетании гипоксии и гипотермии имеет место не только значительное изменение величины ДПД и дисперсии реполяризации, но и изменения в распределении ДПД и последовательности реполяризации в желудочках сердца по сравнению с нормой (Рис. 4.5.4).

При *гипоксии* ДПД укорачиваются, дисперсия реполяризации незначительно возрастает (Рис. 4.5.4), амплитуда Т-волны также незначительно возрастает (Рис. 4.5.5 и 4.5.6). Это согласуется с предыдущими результатами моделирования, поскольку оба эти фактора - укорочение ДПД и увеличение дисперсии реполяризации - вызывают увеличение амплитуды Т-волны.

При *гипотермии* как ДПД, так и дисперсия реполяризации существенно (более чем в полтора раза) возрастают (Рис. 4.5.4). Несмотря на столь существенные изменения в процессе реполяризации, амплитуда Т-волны практически не изменяется по сравнению с нормой (Рис. 4.5.5 и 4.5.6). Это можно объяснить противоположным эффектом увеличения дисперсии реполяризации и удлинения ДПД, так что каждый из этих факторов "нейтрализует" действие другого.

При *сочетании гипоксии и гипотермии*, ДПД слегка удлиняются, в то время как дисперсия реполяризации практически не изменяется по сравнению с нормой (Рис. 4.5.5 и 4.5.6). При этом имеет место незначительное уменьшение амплитуды Т-волны, которое можно объяснить эффектом удлинения ДПД.

Следует отметить, что амплитуда Т-волны при гипотермии была меньше, чем при гипоксии, притом, что дисперсия реполяризации при гипотермии была намного больше, чем при гипоксии. В то же время площадь Т-волны (Рис. 4.5.6) объективно отображала дисперсию реполяризации во всех случаях, независимо от масштаба различий в величине и распределении ДПД.

<u>Математическая формулировка зависимости амплитуды и площади Т-</u> волны от дисперсии реполяризации и ДПД. Для выяснения причины того, почему соотношение между амплитудой Т-волны и дисперсией реполяризации в существенной степени зависит от величины ДПД, в то время как площадь Тволны отображает дисперсию реполяризации независимо от различий в величине ДПД, мы использовали упрощенную модель формирования Т-волны (Рис. 4.5.7). С физической точки зрения, Т-волна является результатом того, что желудочки сердца реполяризуются не одновременно, и в них существуют локальные градиенты в величине потенциалов действия:

 $\varphi \sim \int \Delta V$,

где φ – величина внесердечного потенциала в точке наблюдения, ΔV – локальный градиент трансмембранного потенциала действия.

В наиболее упрощенном виде можно сказать, что Т-волна формируется благодаря градиентам потенциала ΔV между наиболее коротким и наиболее длинным потенциалами действия (Рис. 4.5.7, А). В соответствии с данной схемой, наиболее очевидной является непосредственная связь между дисперсией реполяризации и интервалом между пиком и окончанием Т-волны:

 T_{peak} - $T_{end} = T_{rep}^{max} - T_{rep}^{min}$.

Амплитуда Т-волны в нашей упрощенной схеме должна соответствовать наибольшему по величине градиенту ΔV, который, в свою очередь, соответствует по времени наиболее раннему окончанию реполяризации (Рис. 4.5.7, А). Математически связь между амплитудой Т-волны, дисперсией реполяризации и ДПД можно выразить следующим образом (Рис. 4.5.7, Б):

 $T_{ampl} \sim \Delta V^{max} = A^*C_1.$

Поскольку треугольники А*С1С2 и АВС2 конгрузнтны,

$$A*C_1/C_1C_2 = AB/BC_2 \rightarrow A*C_1 = V \cdot DOR/(T_{rep}^{max} - D),$$

где V – амплитуда трансмембранного потенциала, D – длительность фаз 0-2 потециала действия.

Таким образом, амплитуда Т-волны прямо пропорциональна дисперсии реполяризации и обратно пропорциональна величине ДПД:

$$T_{ampl} \sim DOR / T_{rep}^{max} \sim DOR / APD.$$

Согласно нашей упрощенной схеме, площадь Т-волны должна быть пропорциональна площади треугольника AC₁C₂ (Рис. 6.3.7, В).

$$S(AC_1C_2) = S(ABC_2) - S(ABC_1) = \frac{1}{2} V \cdot (T_{rep}^{max} - D) - \frac{1}{2} V \cdot (T_{rep}^{min} - D) =$$

$$\frac{1}{2} V \cdot (T_{rep}^{max} - D - T_{rep}^{min} - D) = \frac{1}{2} V \cdot (T_{rep}^{max} - T_{rep}^{min})$$

Таким образом, площадь Т-волны прямо пропорциональна дисперсии реполяризации и не зависит от величины ДПД.

Изучение влияния ДПД и дисперсии реполяризации на амплитуду и площадь Т-волны показало следующее. Площадь Т-волны находится в прямой линейной зависимости от дисперсии реполяризации независимо от ДПД. Амплитуда Т-волны находится в прямой нелинейной зависимости от дисперсии реполяризации и в обратной зависимости от минимальной величины ДПД. Таким образом, площадь Т-волны может служить объективным показателем величины дисперсии реполяризации, в то время как использование амплитуды Т-волны в качестве индекса дисперсии реполяризации требует корректировки с учетом минимальной величины ДПД. В качестве показателя минимальной величины ДПД может служить одтереак.



Рисунок 4.5.1. Моделирование распределения ДПД в желудочках сердца кошки в широком физиологическом диапазоне значений ДПД и дисперсии реполяризации.

В качестве "базового" использовали нормальное распределение ДПД у кошки, изменяя минимальные и максимальные значения ДПД. ДПДтіп - минимальное значение ДПД в модели, ДПДтах - максимальное значение ДПД в модели.



Рисунок 4.5.2. Соотношение между дисперсией реполяризации и площадью и амплитудой Т-волны (отведение V3).



Рисунок 4.5.3. Соотношение между дисперсией реполяризации, длительностью интервала QTpeak и амплитудой Т-волны (отведение V3).



Рис. 4.5.4. Распределение ДПД (А) и дисперсия реполяризации (Б) в модели желудочков сердца кошки в норме, при гипоксии, гипотермии и сочетании гипоксии и гипотермии.



Рис. 4.5.5. Изменения в морфологии Т-волны (отведение V3) в модели желудочков сердца кошки в норме, при гипоксии, гипотермии и сочетании гипоксии и гипотермии.

Величины ДПД и дисперсии реполяризации, соответствующие каждому случаю, показаны на Рис. 4.5.4.



Площадь Т-волны (V3)



Рис. 4.5.6. Изменения в амплитуде и площади Т-волны (отведение V3) в модели желудочков сердца кошки в норме, при гипоксии, гипотермии и сочетании гипоксии и гипотермии.

Величины ДПД и дисперсии реполяризации, соответствующие каждому случаю, показаны на Рис. 4.5.4.



Рис. 4.5.7. Упрощенная модель формирования Т-волны.

D - длительность фаз 0-2 потенциала действия (ПД), V - амплитуда ПД, Δ V - градиент потенциала между наиболее коротким и наиболее длинным потенциалами действия, T_{rep}^{min} - минимальное время окончания реполяризации, T_{rep}^{max} - максимальное время окончания реполяризации, T_{end} - окончание Т-волны.

ГЛАВА 5.

КАРДИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ ПОЛЕ В ST-Т ПЕРИОД У СОБАКИ

5.1. КАРДИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ ПОЛЕ В ST-Т ПЕРИОД У СОБАКИ В НОРМЕ

Последовательность активации желудочков сердца. Смоделированная последовательность активации желудочков сердца собаки представлена на Рис. 5.1.1, А. Согласно экспериментальным данным [Шмаков, Рощевский, 1997; Витязев и др., 2007], начальные очаги активации в модели задавали: (1) в субэндокарде на границе нижней и средней трети левой стороны МЖП (наиболее обширная и ранняя область, 0 мс); (2) в основании обеих папиллярных мышц ЛЖ (0-5 мс); (3) в основании передней папиллярной мышцы ПЖ (0-5 мс). Было два очага выхода возбуждения на эпикард: вентральная верхушечная область свободной стенки ПЖ в зоне ее присоединения к МЖП и вентральная верхушечная область свободной стенки ЛЖ. Возбуждение распространялось от более быстрым эндокарда к эпикарду, с охватом возбуждением субэндокардиальных слоев, и от верхушки к основанию желудочков. В МЖП направление активации было слева направо и снизу вверх. Правый желудочек в целом возбуждался быстрее, чем левый. Наиболее поздняя активация имела место в латеральных областях субэпикарда ЛЖ. Длительность активации составила 42 Смоделированная MC. последовательность активации соответствует экспериментальным данным [Шмаков, Рощевский, 1997; Taccardi et al., 2005; Витязев и др., 2007; Opthof et al., 2009].

<u>Распределение ДПД в желудочках сердиа</u>. Величину ДПД в модели желудочков сердца собаки (Рис. 5.1.1, Б) задавали в соответствии с экспериментальными данными [Sekiya et al., 1984; Taccardi et al., 2005; Janse et al., 2005; Opthof et al., 2009; Janse et al., 2011; Ахметзянова и др., 2014]. На эпикарде модели наиболее короткие ДПД были на латеральной поверхности ПЖ, наиболее длинные - на латеральной поверхности ЛЖ. *Апикобазальный* градиент в ПЖ

отсутствовал, а в ЛЖ составлял 10 мс (на верхушке ДПД были длиннее, чем в основании). Преобладающим эпикардиальным градиентом был *межжелудочковый* (около 30 мс). *Переднезадний* градиент ДПД составлял 5-10 мс (на вентральной поверхности желудочков ДПД были короче, чем на дорсальной). *Трансмуральный* градиент в модели составлял около 5 мс, с плавным увеличением ДПД от эпикарда к эндокарду.

Последовательность реполяризации желудочков сердиа. Смоделированная последовательность активации желудочков сердца собаки представлена на Рис. 5.1.1, В. В первую очередь реполяризовались верхушка ПЖ и нижняя часть МЖП, в последнюю – базальные отделы ЛЖ. Основное направление реполяризации было от правого желудочка к левому; верхушка в целом реполяризовалась раньше, чем основание желудочков. Из-за того, что трансмуральный градиент ДПД был меньше по величине, чем трансмуральный градиент активации, реполяризация в модели шла от эндокарда к эпикарду. Наименьшее время окончания реполяризации в модели было 182 мс (вентральная поверхность эндокардиальной стороны верхушки ЛЖ), наибольшее – 264 мс (эпикард латеральной поверхности ЛЖ). Величина дисперсии реполяризации в модели составила 82 мс. Смоделированная последовательность реполяризации модели соответствует экспериментальным данным [Taccardi et al., 2005; Opthof et al., 2009].

<u>Геометрия сердиа и торса</u>. Координаты точек, для которых вычисляли внесердечные кардиоэлектрические потенциалы, задавали с учетом реальной формы туловища собаки (Рис. 5.1.2). Использовали усредненную форму туловища собаки (с умеренно заостренной грудной клеткой) и реалистичное соотношение величин сердца и торса. Сердце было расположено посередине грудной клетки и приближено к ее поверхности. Поворот сердца в сагиттальной плоскости составлял 45°, т.е. верхушка сердца была приподнята кверху. Кроме того, поворот сердца во фронтальной плоскости составлял 30°.

Результирующий вектор реполяризации (Т-вектор). В желудочках сердца Т-вектор был направлен вправо (Рис. 5.1.3, А). Относительно поверхности торса
Т-вектор (с учетом наклона сердца во фронтальной и сагиттальной плоскостях, Рис. 5.1.2) был направлен вперед, вправо и вниз (Рис. 5.1.3, Б).

Кардиоэлектрические потенциалы на поверхности туловища. Смоделированное распределение потенциала на поверхности туловища собаки краниокаудальным, с положительной каудальной и отрицательной было краниальной областями (Рис. 5.1.4). При этом область положительных потенциалов занимала большую часть вентральной поверхности туловища, область отрицательных потенциалов – бо́льшую часть дорсальной поверхности Соответственно, положительный экстремум находился туловища. спереди (примерно посередине грудной клетки), отрицательный – сзади. Данное распределение потенциала соответствует экспериментальным данным (Рис. 5.1.5) [Shmakov et al., 1995; Азаров, 2009].

Таким образом, на основе экспериментальных данных была создана модель формирования кардиоэлектрического поля у собаки в норме, детально описывающая распределение ДПД и процессы активации и реполяризации в желудочках сердца, а также отображение этих процессов на поверхность туловища с учетом формы торса и положения и ориентации сердца в грудной клетке.



Рис. 5.1.1. Смоделированные последовательность активации (А), распределение ДПД (Б) и последовательность реполяризации (В) в желудочках сердца собаки в норме.

Показаны трансверсальные (Transversal) и фронтальные (Frontal) срезы модели. Время активации и реполяризации указано от момента «включения» первых очагов активации, величина ДПД – в абсолютных значениях. Стрелками показаны проекции суммарного Т-вектора в момент пика Т-волны.



Рис. 5.1.2. Взаимное пространственное расположение модели желудочков сердца и точек вычисления внесердечного потенциала у собаки.

Показаны трансверсальная (Transversal), фронтальная (Frontal) и левая сагиттальная (Sagittal) проекции.



Рис. 5.1.3. Проекция суммарного вектора нормальной реполяризации у собаки (Т-вектора) в момент пика Т-волны в трансверсальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях.

ventral

caudal

caudal

А – система координат, привязанная к сердцу, Б – система координат, привязанная к торсу. ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек, base – основание желудочков, apex – верхушка желудочков, dorsal – дорсальная поверхность торса, ventral – вентральная поверхность торса, posterior – задняя поверхность желудочков, anterior – передняя поверхность желудочков, cranial – краниальное направление, caudal – каудальное направление.



Рис. 5.1.4. Смоделированное распределение потенциала на поверхности туловища собаки в норме, в момент пика Т-волны.

Левая половина карты соответствует вентральной, правая – дорсальной поверхности туловища. Темная зона соответствует положительным, светлая – отрицательным потенциалам. Знаками «+» и «-» обозначены экстремумы потенциала. Слева от карты показана смоделированная ЭКГ во II отведении от конечностей с маркером времени.



Рис. 5.1.5. Репрезентативные карты распределения потенциала на поверхности туловища собаки в период ST-T в норме [Азаров, 2009].

Шаг изолиний 0.3 мВ. Заштрихована область положительного потенциала. Левая половина карт соответствует вентральной, правая – дорсальной поверхности туловища. Знаками «+» и «-» обозначены экстремумы потенциала. Под каждой картой показана ЭКГ во II отведении от конечностей с маркером времени.

5.2. ВЛИЯНИЕ ОРИЕНТАЦИИ СЕРДЦА В ГРУДНОЙ КЛЕТКЕ НА ПРОСТРАНСТВЕННО-АМПЛИТУДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КАРДИОЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ПОЛЯ

Влияние ориентации сердца в грудной клетке на формирование кардиоэлектрического поля исследовали в рамках модели собаки, т.к. для собаки характерно бо́льшее отклонение продольной оси сердца относительно продольной оси торса по сравнению с кроликом и кошкой. Ориентацию сердца в модели варьировали, последовательно изменяя угол наклона продольной оси сердца в сагиттальной и фронтальной плоскостях от 0° до 90° (Рис. 5.2.1).

При моделировании кардиоэлектрического поля использовали нормальное направление Т-вектора у собаки (Рис. 5.1.2). Изменения в ориентации сердца сопоставляли с соответствующими изменениями в распределении потенциала на поверхности туловища и амплитуде Т-волны.



Рис. 5.2.1. Направление поворота продольной оси сердца во фронтальной (А) и сагиттальльной (Б) плоскостях.

Сranial – краниальное направление, caudal – каудальное направление, ventral – вентральная поверхность торса, dorsal – дорсальная поверхность торса, φ и θ – углы наклона продольной оси сердца во фронтальной и сагиттальной плоскостях, соответственно.

Поворот продольной оси сердца во фронтальной плоскости. При повороте продольной оси сердца во фронтальной плоскости имели место кардинальные изменения в распределении потенциалов на поверхности туловища (Рис. 5.2.2, А). По мере увеличения угла наклона область отрицательных потенциалов смещалась вправо, и в результате стала занимать большую часть вентральной поверхности грудной клетки; соответственно, отрицательный экстремум также смещался вправо, с дорсально-боковой поверхности торса на вентральную поверхность. Область положительных потенциалов смещалась ЭТОМ влево, на дорсальную поверхность туловища, при положение положительного экстремума было относительно стабильным. При повороте более чем на 60° имела место частичная инверсия в распределении потенциалов на поверхности туловища.

В результате изменений в распределении потенциалов на поверхности туловища изменялись амплитуда и полярность Т-волны. На большей части поверхности туловища Т-волна была инвертирована (Рис. 5.2.3, А).

<u>Поворот продольной оси сердца в сагиттальной плоскости</u>. Поворот продольной оси сердца в сагиттальной плоскости (в результате которого верхушка сердца приближалась к поверхности грудной клетки, а основание сердца отклонялось назад) существенно увеличивал амплитуду Т-волны на вентральной поверхности грудной клетки (Рис. 5.2.3, Б). Так, изменение наклона продольной оси сердца от 0° до 30° увеличивало амплитуду Т-волны в отведении, соответствующем прекордиальному отведению V1 у человека, более чем в два раза. При дальнейшем повороте сердца в сагиттальной плоскости (от 30° до 90°) амплитуда Т-волны продолжала увеличиваться, но уже в меньшей степени.

При повороте сердца в сагиттальной плоскости, в отличие от поворота во фронтальной плоскости, распределение потенциала на поверхности туловища изменялось незначительно (Рис. 5.2.2, Б). Положительный экстремум оставался примерно на том же самом месте, а отрицательный смещался ближе к середине дорсальной поверхности.

Таким образом, моделирование показало, что наклон сердца в сагиттальной плоскости существенно изменяет амплитуду Т-волны, а наклон сердца во фронтальной плоскости изменяет как амплитуду Т-волны, так и распределение потенциалов на поверхности туловища.



Рисунок 5.2.2. Распределение потенциала на поверхности торса в момент пика Т-волны, смоделированное при разном наклоне продольной оси сердца во фронтальной (А) и сагиттальной (Б) плоскостях [Артеева, 2017].

Левая половина карт соответствует вентральной, правая - дорсальной поверхности торса. Темная зона соответствует положительным, светлая – отрицательным потенциалам. На картах в виде точки обозначено положение отведения V1, а также экстремумов потенциала (знаками "+" и "-"). Шкала потенциалов показана в нижней части рисунка. φ и θ – углы наклона продольной оси сердца во фронтальной и сагиттальной плоскостях, соответственно.



Рисунок 5.2.3. Амплитуда Т-волны у собаки (в отведении, аналогичном прекордиальному отведению V1 у человека), смоделированная при разном угле наклона продольной оси сердца в сагиттальной (А) и фронтальной (Б) плоскостях [Артеева, 2017].

ГЛАВА 6. ФОРМИРОВАНИЕ КАРДИОЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ПОЛЯ В ST-T ПЕРИОД (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)

6.1. АДЕКВАТНОСТЬ МОДЕЛИ ЗАДАЧЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Задачей нашего исследования было изучить механизмы формирования кардиоэлектрического поля в ST-T период в норме и при изменениях электрофизиологических свойств миокарда. В качестве модели кардиогенератора в ST-T период мы использовали разработанную нами дискретную трехмерную модель желудочков сердца с реалистичной геометрией и достаточно высоким пространственным разрешением – порядка 0,1 мм. Подобное разрешение далеко от размеров одиночного кардиомиоцита (моделирование электрических явлений на клеточном уровне не входило в задачу нашего исследования), но достаточно для моделирования гетерогенности реполяризации миокарда.

Модель включает основные электрофизиологические параметры, от которых зависит процесс реполяризации в желудочках сердца – морфологию потенциалов действия, положение первичных очагов активации в желудочках сердца, разную скорость проведения возбуждения в разных слоях миокарда, гетерогенное распределение ДПД. Расположение узловых точек на внешней и внутренних поверхностях модели (Рис. 2.2.3) позволяет задавать сложное гетерогенное распределение ДПД в желудочках сердца, включая все известные градиенты ДПД – как трансмуральный, так и эндо- и эпикардиальные градиенты – апикобазальный, переднезадний и межжелудочковый. Описание элементарных источников кардиоэлектрического поля в виде диполей, дипольный момент которых пропорционален градиенту трансмембранного потенциала действия в данной точке модели, адекватно реальной природе клеточных электрических генераторов в сердце [Babbs, 2009].

Все параметры модели основаны на экспериментальных данных и данных литературы. Верификацию результатов моделирования также проводили на

основе реальных данных – экспериментально измеренных эпикардиальных последовательностях реполяризации, активации И распределении кардиоэлектрических потенциалов на поверхности туловища. Поскольку процесс реполяризации очень чувствителен к внешним условиям, в частности к изменению температуры, то данные, полученные на открытом сердце и тем более на изолированных препаратах, могут отличаться от значений *in vivo*. Это объясняет неоднозначность экспериментальных данных, полученных разными исследователями на одних и тех же видах животных. Наиболее стабильно отображает процесс реполяризации распределение потенциала на поверхности туловища, измеренное при не вскрытой грудной клетке. Поэтому хорошее соответствие между смоделированными и экспериментально измеренными распределениями потенциала на поверхности туловища служит доказательством того, что модель адекватно отображает формирование кардиоэлектрического поля как при нормальных, так и при измененных электрофизиологических условиях.

Суммарный вектор реполяризации (Т-вектор), который вычисляли как суперпозицию всех элементарных диполей модели, является адекватным аналогом векторкардиографического Т-вектора; он удобен для описания общей дисперсии и последовательности реполяризации. Кардиоэлектрические потенциалы в точках на поверхности туловища вычисляли не на основе Твектора, а как сумму потенциалов полей, генерируемых каждым из элементов модели в отдельности. Поэтому смоделированные распределения потенциала на поверхности туловища отображали не только общую, но и локальную гетерогенность реполяризации в желудочках сердца.

Основным упрощением модели является то, вычислении ЧТО при кардиоэлектрических потенциалов на поверхности туловища торс рассматривали как однородный неограниченный проводник. Это упрощение оправдано тем, что неодинаковая электропроводность тканей и органов торса, а также его ограниченность как электрического проводника влияют в основном на амплитудные, но не на пространственные характеристики кардиоэлектрического поля [Brody, 1956; Voukydis et al., 1973; Титомир, 1980; Салтыкова, 2008].

Поскольку при изучении зависимости амплитудных характеристик поля от дисперсии и длительности реполяризации нас интересовали не конкретные величины потенциалов, а вид этой зависимости – прямая она или обратная, линейная или нелинейная, то данное упрощение не влияет на значимость результатов моделирования.

Также упрощением модели является то, что она не учитывает ориентацию миокардиальных волокон. Это упрощение оправдано тем, что предметом нашего исследования является процесс реполяризации, который в меньшей степени подвержен влиянию ориентации миокардиальных волокон, нежели процесс активации [Colli Franzone et al., 2006].

Таким образом, разработанная нами модель адекватна задаче исследования. Она позволяет моделировать процессы активации и реполяризации в желудочках сердца и отображение этих процессов на кардиоэлектрические поле на поверхности туловища. Изменяя такие параметры модели, как форма и длительность потенциалов действия, а также скорость передачи возбуждения, можно моделировать кардиоэлектрическое поле как в норме, так и при нарушениях электрофизиологических свойств миокарда. Значимость полученных в рамках модели результатов подтверждает хорошее соответствие между смоделированным кардиоэлектрическим полем и потенциалами, измеренными на поверхности туловища животных *in vivo*.

6.2. ФОРМИРОВАНИЕ ГЕТЕРОГЕННОСТИ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ В ЖЕЛУДОЧКАХ СЕРДЦА И СУММАРНОГО ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО КАРДИОГЕНЕРАТОРА

Гетерогенность реполяризации миокарда желудочков обусловлена двумя факторами – неодинаковой морфологией потенциалов действия кардиомиоцитов в разных слоях и отделах желудочков и последовательностью активации. В результате этой гетерогенности реполяризации формируется кардиоэлектрическое поле, регистрируемое на поверхности туловища в ST-T период.

Количественным показателем гетерогенности реполяризации служит *дисперсия реполяризации*, которую принято определять как разницу во времени между наиболее ранней и наиболее поздней реполяризацией [Burton, Cobbe, 2001]. На наш взгляд, для более полного описания гетерогенности реполяризации нужно рассматривать одновременно три параметра – величину дисперсии пространственное направление реполяризации, последовательности реполяризации и ее временной диапазон. Пространственное направление последовательности реполяризации удобно описать в виде трехмерного вектора, компонентами которого являются апикобазальный, переднезадний И межжелудочковый градиенты реполяризации; это направление соответствует направлению векторкардиографического Т-вектора, или направлению суммарного вектора реполяризации в момент пика Т-волны. Временной диапазон определяется нижней (время наиболее ранней реполяризации, отражающее наименьшую величину ДПД) и верхней (время наиболее поздней реполяризации) реполяризации Одна И та же величина дисперсии границами. может соответствовать разному временному диапазону.

Гетерогенность реполяризации в таком "расширенном" понимании всецело определяет кардиоэлектрическое поле в ST-T период: от пространственного направления последовательности реполяризации зависит направление суммарного вектора реполяризации и распределение потенциала на поверхности туловища (пространственные характеристики кардиоэлектрического поля), от величины ДПД и дисперсии реполяризации – временные и амплитудные характеристики кардиоэлектрического поля.

Математическое моделирование позволяет выделить вклад отдельных факторов в формирование кардиоэлектрического поля, что невозможно сделать в эксперименте. В настоящем исследовании был изучен вклад трансмурального, апикобазального, переднезаднего и межжелудочкового градиентов ДПД, а также вклад последовательности активации в формирование суммарного электрического генератора сердца в ST-T период. Кроме того, было изучено влияние дисперсии реполяризации и величины ДПД (т.е. временно́го диапазона реполяризации) на амплитудные характеристики кардиоэлектрического поля.

Вклад последовательности активации в формирование суммарного кардиогенератора

Поскольку мы рассматривали формирование кардиоэлектрического поля исключительно при синусном ритме, величина ДПД в модели зависела от локальных особенностей (заданных на основе экспериментальных данных), а не от близости к очагам активации, как это имеет место при электрической стимуляции [Osaka et al., 1987; Fish et al., 2003; Myles et al., 2010].

Наше исследование в рамках модели кролика показало, что было бы, если бы градиенты ДПД в желудочках сердца отсутствовали, а последовательность реполяризации всецело определялась бы последовательностью активации (Глава 3.4). В этом случае суммарный вектор реполяризации был бы направлен вперед и вниз, что в целом соответствует его нормальному направлению у кролика. Соответственно, кардиоэлектрическое поле на поверхности туловища напоминало бы то, которое формируется при участии реальных градиентов реполяризации. Однако величины градиентов реполяризации и амплитуды кардиоэлектрических потенциалов были бы существенно меньше, чем те, которые наблюдаются в реальности. Можно предположить, что «добавочная» величина градиентов реполяризации, возникающая благодаря градиентам ДПД, необходима для нормального функционирования сердца.

Моделирование показало, что, поскольку последовательность активации формирует «собственные», «дополнительные» градиенты реполяризации, она существенно влияет на итоговую величину градиентов реполяризации. Так, последовательность активации желудочков от верхушки к основанию может «усилить» апикобазальный градиент реполяризации (если в области верхушки ДПД короче, чем в основании) или, наоборот, «ослабить» его (если ДПД короче в основании желудочков). При нулевом апикобазальном градиенте ДПД апикобазальный градиент реполяризации формируется исключительно благодаря последовательности активации (как это было показано при моделировании сахарного диабета у кролика, Глава 3.3). В норме последовательность активации уменьшает трансмуральный градиент реполяризации (Глава 3.1), в то время как при гипотермии, наоборот, усиливает его (Глава 3.2).

Поскольку многие патологические процессы затрагивают главным образом реполяризацию, а не активацию, вклад последовательности активации в последовательность реполяризации является относительно стабильным для данного биологического вида. Учет влияния последовательности активации на процесс реполяризации необходим при анализе формирования Т-волны и оценке степени электрического ремоделирования сердца.

Вклад отдельных градиентов ДПД в формирование суммарного кардиогенератора

Поскольку в норме амплитуда потенциалов действия желудочковых кардиомиоцитов во всем объеме желудочков примерно одинакова, а различаются в основном их длительности, в настоящем исследовании мы изучали именно градиенты ДПД.

При моделировании кардиоэлектрического поля кролика, кошки, собаки использовали величины градиентов ДПД, основанные на экспериментальных данных. Но для объективной сравнительной оценки вклада градиентов ДПД в формирование суммарного вектора реполяризации была осуществлена серия модельных экспериментов, в которой величина каждого из градиентов была одинаковой (Глава 3.4).

Моделирование показало, что «эпикардиальные» градиенты ДПД – *апикобазальный, переднезадний* и *межжелудочковый* – формируют одномерные результирующие векторы реполяризации в соответствующих направлениях, которые под влиянием последовательности активации становятся трехмерными. В то же время *трансмуральный* градиент ДПД, даже без влияния последовательности активации, продуцировал трехмерный результирующий Твектор, причем его апикобазальная компонента была намного больше, чем переднезадняя и межжелудочковая. Анализ генерации Т-вектора трансмуральным градиентом показал, что переднезадние и межжелудочковые компоненты в противоположных отделах желудочков в значительной степени «гасят» друг друга, в то время как апикобазальные компоненты однонаправлены и суммируются. Факт того, что трансверсально ориентированный трансмуральный градиент ДПД продуцирует В стенках желудочков апикобазальную составляющую Т-вектора, можно объяснить, на наш взгляд, влиянием кривизны стенок.

Таким образом, моделирования объясняют данные сходство В распределении потенциала на поверхности туловища, продуцируемом трансмуральным и апикобазальным градиентами, которое было отмечено, но не объяснено в других модельных исследованиях [Okada et al., 2011; Keller et al., 2012].

Роль трансмурального градиента в генезе Т-волны на сегодняшний день поразному видится разными исследователями. Одни считают его основной причиной дисперсии реполяризации и формирования Т-волны [Yan, Antzelevitch, 1998; Patel et al., 2009], другие видят его роль незначительной по сравнению с другими, и в первую очередь с апикобазальным, градиентами [Janse et al., 2012; Meijborg et al., 2014]. Тот факт, что и апикобазальный, и трансмуральный градиенты продуцируют апикобазальную составляющую Т-вектора, затрудняет оценку вклада каждого из них в результирующий вектор реполяризации. Данные моделирования говорят о том, что и апикобазальный, и трансмуральный градиенты (также как и их сочетание) могут формировать кардиоэлектрическое поле, регистрируемое на поверхности туловища.

В реальном сердце может доминировать какой-то один градиент ДПД, но чаще всего присутствуют несколько градиентов одновременно. Так, у кроликов с экспериментальным сахарным диабетом наблюдали превалирование переднезаднего градиента [Ovechkin et al., 2014], в то время как в норме у кролика были наиболее выражены апикобазальный и межжелудочковый градиенты [Arteyeva et al., 2013]. У собаки наибольшими по величине были апикобазальный и переднезадний градиенты, а трансмуральный практически отсутствовал [Janse et al., 2012]. В модельном исследовании [Keller et al., 2012] наилучшее соответствие с экспериментальными данными было достигнуто при использовании только апикобазального (с наиболее короткими ДПД в области верхушки) или сочетании апикобазального и трансмурального градиентов.

В модели мы оценивали также вклад нескольких градиентов ДПД одинаковой величины в кардиоэлектрическое поле (Глава 3.4). Распределение потенциала на поверхности туловища, смоделированное при сочетании трансмурального и апикобазального градиентов, было похоже на распределения потенциала, полученные при использовании отдельно трансмурального и отдельно апикобазального градиентов. Имелось сходство в распределениях потенциала, смоделированных при сочетании переднезаднего и трансмурального и сочетании переднезаднего и апикобазального градиентов. Наибольшее сходство смоделированного кардиоэлектрического поля с экспериментально измеренным было получено при использовании в модели трех или четырех градиентов ДПД одновременно, что подтверждает наличие в желудочках сердца нескольких К градиентов ДПД. аналогичным выводам пришли авторы других экспериментальных и модельных исследований [Okada et al., 2011; Zheng et al., 2016].

Влияние ДПД на величину суммарного кардиогенератора

Изменения ДПД чаще всего проецируют на временные характеристики кардиоэлектрического поля, поскольку связь между ними очевидна. Вопрос о непосредственном влиянии ДПД на амплитудные характеристики поля до сих пор практически не рассматривался, несмотря на то, что существуют экспериментальные свидетельства этого влияния. При экспериментальном исследовании электрокардиографического отображения ишемии было обнаружено, что уменьшение ДПД вызывает увеличение амплитуды Т-волны [Mandel et al., 1968; Kleber et al., 1978; Gettes et al., 1991]; модельные исследования показали аналогичный результат [di Bernardo et al., 2002; Meijs et al., 2014]. Однако изучение взаимосвязи между амплитудой Т-волны и ДПД не было осуществлено в широком диапазоне ДПД.

В нашей работе при исследовании состояний гипотермии, гипоксии и их сочетания мы столкнулись с существенным отклонением экспериментально измеренных величин ДПД и дисперсии реполяризации от нормальных значений как в бо́льшую, так и в меньшую сторону. В частности, при гипотермии и ДПД, и дисперсия реполяризации увеличивались примерно в два раза, при этом амплитуда Т-волны незначительно отличалась от нормальной. Для того, чтобы прояснить взаимосвязь между амплитудными характеристиками кардиоэлектрического поля, дисперсией реполяризации и величиной ДПД, кардиоэлектрическое поле моделировали в широком физиологическом диапазоне значений ДПД и дисперсии реполяризации (Глава 4.5).

Моделирование показало, что величина суммарного вектора реполяризации (и, соответственно, амплитуда Т-волны) находится в прямой зависимости от дисперсии реполяризации и в обратной зависимости от величины ДПД, причем эта зависимость нелинейная. Другими словами, величина Т-вектора является "функцией двух переменных", которые влияют на нее противоположным образом.

Тот факт, что увеличение ДПД влечет за собой уменьшение величины Твектора, мы можем объяснить следующим образом. Дипольный момент суммарного Т-вектора складывается из дипольных моментов элементарных (клеточных) диполей. Как было отмечено В Главе 1.1. интенсивность элементарных кардиогенераторов пропорциональна градиенту трансмембранного потенциала действия между данной точкой пространства и ее ближайшим окружением. При удлинении потенциалов действия их форма становится более пологой, и градиенты потенциала в каждый момент времени становятся меньше.

6.3. ОТОБРАЖЕНИЕ ГЕТЕРОГЕННОСТИ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ В ЖЕЛУДОЧКАХ СЕРДЦА И СУММАРНОГО КАРДИОГЕНЕРАТОРА НА ЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ ПОЛЕ НА ПОВЕРХНОСТИ ТУЛОВИЩА

Электрокардиографические маркеры дисперсии реполяризации

<u>Длительность интервала Т_{р-е}.</u> Соответствие между длительностью интервала T_{p-e} и дисперсией реполяризации в желудочках сердца было подробно исследовано нами на экспериментальном материале по кролику, а также в рамках модели (Глава 3.5). Сопоставление последовательности активации, градиентов ДПД. последовательности реполяризации и морфологии ЭКГ В разных отведениях показало следующее. Пик Т-волны соответствовал началу процесса реполяризации (т.е. времени наиболее раннего окончания реполяризации), а окончание Т-волны – завершению процесса реполяризации (т.е. времени наиболее позднего окончания реполяризации). Соответственно, длительность интервала T_{p-e} непосредственно отображала общую дисперсию реполяризации в желудочках сердца [Arteyeva et al., 2013]. Аналогичный результат был получен в экспериментальных исследованиях in vivo [Xia et al., 2005; Opthof et al., 2007; Izumi et al., 2012].

Тот факт, что пик Т-волны соответствовал появлению в модели первой реполяризованной области, легко объяснить с физической точки зрения. Сразу после окончания процесса активации в процесс реполяризации становятся вовлечены все без исключения элементы модели, величина локальных градиентов трансмембранного потенциала действия растет (поскольку фаза плато постепенно сменяется фазой завершающей быстрой реполяризации), и амплитуда Т-волны увеличивается. Когда же появляется область наиболее раннего окончания реполяризации, общее количество элементарных генераторов в модели начинает уменьшаться, соответственно, пик Т-волны оказывается пройденным. Следует также отметить, что время наиболее ранней реполяризации в модели наилучшим образом соответствовало пику Т-волны в отведении aVF и моменту, когда результирующий Т-вектор достигал максимальной величины; в прекордиальных отведениях пик Т-волны имел место на 3-4 мс раньше или позже. Таким образом, более удаленные отведения более точно отображали общую дисперсию реполяризации, а приближенные к сердцу прекордиальные отведения – локальные особенности реполяризации. В модельном исследовании [Xue et al., 2010] также было отмечено, что локальная трансмуральная дисперсии реполяризации отображается лишь в некоторых прекордиальных отведениях.

Кроме того, мы проанализировали связь между интервалом T_{p-e}, последовательностью активации и градиентами ДПД. Этот анализ показал, что длительность интервала T_{p-e} можно представить в виде суммы трех компонент – трансмурального градиента ДПД, апикобазального (эпикардиального) градиента ДПД, и разности во времени активации между областями наиболее ранней и наиболее поздней активации. Таким образом, был наглядно показан важный вклад последовательности активации в дисперсию реполяризации, а также то, что дисперсию реполяризации формируют трансмуральный, как так И эпикардиальные градиенты ДПД.

Тот факт, что интервал T_{p-e} отображает именно общую дисперсию реполяризации, снимает противоречие между данными, полученными на изолированных препаратах и in vivo. Так, при измерениях in vivo трансмуральный градиент реполяризации обычно мал по сравнению с эпикардиальными градиентами, благодаря электротоническому взаимодействию между миоцитами и последовательности активации от эндокарда к эпикарду [Janse et al., 2005; Opthof et al., 2009; Ахметзянова и др., 2014]. Соответственно, вклал трансмурального градиента в общую дисперсию реполяризации невелик, и большей определяется величиной последняя В степени эпикардиальных градиентов, например, апикобазального [Noble and Kohen, 1978; Kongstad et al., al., 2011]. 2012; Vaykshnorayte et При измерениях на изолированных кардиомиоцитах, извлеченных с разной глубины миокардиальной стенки, или

небольших сегментах миокарда, присутствуют только трансмуральные различия между клетками, и эти различия усиливаются под влиянием частоты стимуляции и положения стимула [Antzelevitch, Fish, 2001; Fish et al., 2004]; в этом случае дисперсия реполяризации будет всецело определяться именно трансмуральным градиентом [Antzelevitch et al., 1998; Yan et al., 2003; Patel et al., 2009].

Факт наличия прямого соответствия между длительностью интервала Т_{р-е} и общей дисперсией реполяризации, не зависящего от диапазона ДПД, мы объяснили также с помощью упрощенной модели формирования Т-волны (Глава 4.5).

Прогностическая значимость интервала Т_{р-е} (и, соответственно, глобальной дисперсии реполяризации) подтверждена в многочисленных клинических исследованиях [Haarmark et al., 2009; Panikkath et al., 2011; Icli et al., 2015; Bombelli et al., 2016]. Однако, несмотря на доказанное высокое соответствие между величиной дисперсии реполяризации В желудочках сердца И длительностью интервала T_{p-e}, этот электрокардиографический маркер дисперсии реполяризации имеет существенный недостаток – в случае сложной морфологии Т-волны возникают трудности в определении моментов ее пика и окончания.

<u>Амплитуда Т-волны</u>. Тот факт, что амплитуда Т-волны зависит от дисперсии реполяризации, в целом очевиден: дисперсия реполяризации определяет интенсивность суммарного кардиогенератора и, соответственно, амплитудные характеристики кардиоэлектрического поля в ST-T период. Однако детали этой зависимости нуждаются в дополнительном изучении, и наиболее удобным инструментом для этого является математическое моделирование.

В модели ECGSIM (*www.ecgsim.org*) дисперсию реполяризации увеличивали путем увеличения стандартного отклонения величин ДПД в узлах модели, но среднее значение ДПД при этом оставалось таким же; соотношение между амплитудой Т-волны и дисперсией реполяризации в модели было близко к линейному, при этом коэффициент линейной зависимости для каждого отведения был разным [Van Huysduynen et al., 2005].

В нашей модели все величины ДПД и дисперсии реполяризации и масштаб изменения этих величин были основаны на экспериментальных данных. Моделирование гипотермии и гипоксии – состояний, при которых значительно изменяются как дисперсия реполяризации, так и величина ДПД – показало, что амплитуда Т-волны зависит от обоих этих параметров. Поэтому связь между амплитудой Т-волны и дисперсией реполяризации была изучена нами в широком диапазоне значений как дисперсии реполяризации, так и ДПД (Глава 4.5).

Моделирование показало, что амплитуда Т-волны находится в прямой зависимости от дисперсии реполяризации, но зависимость эта нелинейная и в существенной степени зависит от ДПД, причем обратным образом: при одинаковой величине дисперсии реполяризации бо́льшие по величине ДПД дают меньшую амплитуду Т-волны. В модели одна и та же амплитуда Т-волны могла соответствовать широкому диапазону дисперсии реполяризации, в зависимости от величины ДПД; по мере увеличения значений дисперсии реполяризации и амплитуды Т-волны этот диапазон еще более увеличивался.

Таким образом, моделирование показало, что амплитуда Т-волны сама по себе не может служить показателем дисперсии реполяризации, так как она является "функцией двух переменных" – дисперсии реполяризации и ДПД. Можно предположить, что показателем величины ДПД в достаточно хорошем приближении может служить интервал QTpeak, поскольку пик Т-волны соответствует наиболее ранней реполяризации, и, соответственно, наиболее коротким ДПД.

Тем не менее, если при анализе амплитуды Т-волны учитывать также длительность интервала QTpeak, то получить информацию относительно дисперсии реполяризации возможно. Так, при одинаковом или увеличенном интервале увеличение амплитуды Т-волны будет QTpeak однозначно свидетельствовать о возрастании дисперсии реполяризации. Однако при этом амплитуды Т-волны будут следует учитывать, ЧТО изменения не пропорциональны изменениям дисперсии реполяризации, поскольку зависимость между ними нелинейная. При укорочении интервала QTpeak увеличение

амплитуды Т-волны не позволяет однозначно судить о величине дисперсии реполяризации. Вообще, поскольку технически определение момента пика Тволны более надежно, нежели конца Т-волны, использование набора показателей QTpeak + амплитуда Т-волны может дать некоторые преимущества по сравнению с интервалами T_{p-e} или QT.

Таким образом, моделирование показало, что использование амплитуды Тволны для определения дисперсии реполяризации требует обязательной корректировки с учетом длительности реполяризации.

Следует также учитывать, что в каждом конкретном отведении амплитуда Т-волны в существенной степени зависит не только от общей дисперсии реполяризации (т.е. ОТ амплитуды суммарного Т-вектора), но И ОТ пространственной последовательности реполяризации (т.е. от проекции Т-вектора на ось отведения). В случае изменения градиентов реполяризации, что имеет место при многих состояниях (сахарный диабет, ишемия и т.д.), направление Твектора изменится, и амплитуда Т-волны в каком-либо конкретном отведении больше не будет объективным показателем изменения дисперсии реполяризации по сравнению с нормой. Кроме того, как это было показано нами в Главе 5.2, амплитуда Т-волны существенно зависит от ориентации сердца в грудной клетке.

Поэтому, на наш взгляд, вместо обычной ЭКГ лучше использовать амплитуду суммарного Т-вектора, которая является интегральной амплитудной характеристикой кардиоэлектрического поля, не зависящей OT последовательности реполяризации. В частности, амплитуда Т-вектора, вычисленного на основе 12 стандартных ЭКГ, зарекомендовала себя как надежный ранний маркер нарушений реполяризации у гипертензивных пациентов [Dilaveris et al., 2000].

<u>Площадь Т-волны</u>. Моделирование показало, что площадь Т-волны находится в прямой линейной зависимости от дисперсии реполяризации. Аналогичный результат был показан в модели [Van Huysduynen et al., 2005]. Мы исследовали зависимость между площадью Т-волны и дисперсией реполяризации не только в широком диапазоне значений дисперсии реполяризации, но и в

широком диапазоне значений ДПД (Глава 4.5); моделирование показало, что величина ДПД не влияет на эту зависимость. Кроме того, с помощью упрощенной модели формирования Т-волны нам удалось объяснить, почему площадь Т-волны отражает дисперсию реполяризации вне зависимости от диапазона ДПД.

Площадь Т-волны представляется нам наиболее надежным показателем дисперсии реполяризации. Во-первых, как показало моделирование, соотношение между площадью Т-волны и дисперсией реполяризации линейное и не зависит от частоты сердечных сокращений и других факторов, модулирующих величину ДПД (в то время как амплитуда Т-волны существенно зависит от ДПД). Вовторых, вычисление площади Т-волны представляет меньше затруднений и меньше подвержено ошибкам вычисления по сравнению с длительностью интервала Т_{р-е}: при вычислении площади Т-волны момент пика Т-волны (который не всегда просто определить) не имеет значения, а погрешности в определении момента окончания Т-волны не могут значительно повлиять на точность результата, поскольку амплитуды потенциалов в этот период очень малы.

Следует также учитывать, что в каждом конкретном отведении площадь Тволны так же, как и амплитуда Т-волны, зависит от положения этого отведения относительно сердца и от пространственной последовательности реполяризации. Чтобы исключить эти влияния, при вычислении площади Т-волны вместо обычной ЭКГ можно использовать амплитуду суммарного Т-вектора. Например, площадь векторкардиографического QRS-вектора было предложено использовать в качестве предиктора нарушений проведения в желудочках сердца [van Deursen et al., 2015; Mafi Rad et al., 2016].

<u>Т-вектор</u>. Мы вычисляли суммарный вектор реполяризации (Т-вектор) в каждый момент времени как сумму всех элементарных диполей модели. С физической точки зрения, такой вектор аналогичен векторкардиографическому Т-вектору. Сопоставление вычисленного Т-вектора и последовательности реполяризации модели показало следующее (Глава 3.3).

Направление Т-вектора отражает общее направление последовательности реполяризации. Соотношение между компонентами Т-вектора в апикобазальном,

переднезаднем и межжелудочковом направлениях аналогично пропорции между градиентами реполяризации в соответствующих направлениях. Зная эту пропорцию и величину общей дисперсии реполяризации, можно вычислить непосредственную величину градиентов реполяризации.

Максимальная длина Т-вектора находится в прямой зависимости от общей дисперсии реполяризации, однако на эту зависимость влияет величина ДПД. Чтобы исключить влияние ДПД, в качестве индекса дисперсии реполяризации можно рассматривать не максимальную длину Т-вектора, а площадь под кривой, описывающей зависимость длины Т-вектора от времени. Важным преимуществом такой псевдоЭКГ является то, что она, в отличие от обычной Т-волны, не зависит от последовательности реполяризации и геометрических параметров сердца и торса, о чем говорилось в предыдущем разделе.

Таким образом, Т-вектор на протяжении периода ST-T является универсальной интегральной характеристикой гетерогенности реполяризации, содержащей все основные сведения о ней: последовательность реполяризации, ее дисперсию и величину градиентов реполяризации. Временной диапазон процесса реполяризации также можно определить на основе Т-волны на псевдоЭКГ: ее пик будет соответствовать наиболее ранней реполяризации, окончание – наиболее поздней.

В последние десятилетия, после долгого периода относительного "забвения", Т-вектор возвращается в клиническую диагностику. Однако, на наш взгляд, его диагностический потенциал используется далеко не полностью. В используют такой индекс, как пространственный угол между основном векторкардиографическими векторами QRS и Т [Voulgari, Tentolouris, 2009], направлений который говорит о разнице процессов деполяризации И реполяризации желудочков. Обычно анализируют лишь абсолютное значение этого угла, или проекции траектории Т-вектора на анатомические плоскости [Gialafos et al., 2012; Voulgari et al., 2010]. В то же время, как нам удалось показать, Т-вектор содержит всю полноту информации об амплитудных, временных и пространственных характеристиках гетерогенности реполяризации.

В частности, по величине градиентов реполяризации в апикобазальном, переднезаднем и межжелудочковом направлениях можно судить о степени так называемого электрического ремоделирования сердца. Единственным «недостатком» Т-вектора является то, что он не отражает локальные электрические события в сердце.

Чувствительность кардиоэлектрического поля к изменению градиентов ДПД

Отдельный важный вопрос составляет чувствительность И кардиоэлектрического поля к изменению того или иного градиента ДПД. Изменение величины градиентов приводит к изменению формы, амплитуды и полярности Т-волны, вплоть до ее инверсии. При этом инверсия Т-волны может быть как вариантом нормы [Roukoz, Wang, 2011], так и проявлением различных патологий, таких как миокардиальная ишемия [Birnbaum et al., 2014], кардиопатия Tako-Tsubo [Kosuge et al., 2012] и др. Инверсия Т-волны наблюдается также при [Higuchi, Nakaya, 1984: al., 2008]. гипотермии Azarov et Правильная интерпретация этого феномена требует понимания того, какие именно градиенты претерпели изменения в данных условиях, и как это изменение градиентов отображается на кардиоэлектрическом поле. Однако, механизм инверсии Т-волны до конца неясен: одни исследователи видят причину в инверсии трансмурального градиента реполяризации [Higuchi, Nakaya, 1984], другие отводят основную роль инверсии апикобазального градиента [Azarov et al., 2008].

В рамках модели ΜЫ проанализировали чувствительность кардиоэлектрического поля к изменению трансмурального и апикобазального градиентов ДПД (Глава 3.4). Величину каждого из двух градиентов изменяли в широком, но физиологическом диапазоне по отдельности, при постоянном значении второго градиента. Моделирование показало, что увеличение как трансмурального, апикобазального И градиента не так изменяло пространственного распределения потенциала на поверхности туловища, но

увеличивало амплитуды потенциалов. При инверсии (т.е. при отрицательных значениях) градиентов амплитуды потенциалов на поверхности туловища уменьшались; при больших отрицательных значениях градиентов имела место инверсия распределения потенциала на поверхности туловища. При этом кардиоэлектрическое было более чувствительным поле К изменению апикобазального градиента: требовалась для инверсии поля величина отрицательного апикобазального градиента в 40 и более мс, в то время как отрицательный трансмуральный градиент, необходимый для инверсии поля, должен был иметь величину не менее 80 мс.

Наряду с изменением трансмурального и апикобазального градиентов ДПД в одинаковом дипазоне значений, мы воспроизвели в модели изменение градиентов ДПД, соответствующее экспериментальным данным, полученным при гипотермии у кролика (Глава 3.2). Моделирование показало, что достаточным условием для инверсии кардиоэлектрического поля при гипотермии является (апикобазального, инверсия эпикардиальных переднезаднего И межжелудочкового) градиентов ДПД. является основным ИЗ которых апикобазальный. Таким образом, трансмуральный градиент ДПД не играет основной роли в инверсии кардиоэлектрического поля при гипотермии у кролика. В то же время, моделирование показало, что направление и величина трансмурального градиента существенно влияют амплитуды на кардиоэлектрических потенциалов: при неинвертированном трансмуральном градиенте амплитуды потенциалов были малы по сравнению с нормотермией; наибольшее с экспериментальными данными (т.е. инверсия сходство кардиоэлектрического поля при сохранении его амплитудных характеристик) было достигнуто при большом по абсолютной величине инвертированном трансмуральном градиенте, получившемся в результате преимущественного увеличения эпикардиальных ДПД.

Градиенты ДПД изменяли также при моделировании кардиоэлектрического поля у кролика при СД на основе экспериментальных данных (Глава 3.3). При уменьшении апикобазального градиента ДПД до нуля при неизменной величине

остальных градиентов, распределение потенциала на поверхности туловища практически неизменным, уменьшились оставалось лишь амплитуды потенциалов. В то же время при уменьшении апикобазального градиента ДПД наполовину и многократном увеличении переднезаднего градиента распределение потенциала на поверхности туловища претерпело существенные изменения: произошло смещение зон положительного и отрицательного потенциала и их экстремумов. Эти данные перекликаются с выводами модельного исследования Ruttkay-Nedecký, 2002] [Szathmáry, 0 том, что направление векторкардиографической петли более чувствительно К изменениям межжелудочкового, а не апикобазального градиента ДПД. Можно также утверждать, что кардиоэлектрическое поле чувствительно не только к величине ДПД, градиентов но отдельных И к TOMV, какие ИЗ них являются преобладающими, т.е. к пропорции между градиентами.

Влияние ориентации сердца на отображение процесса реполяризации в желудочках сердца на поверхность туловища

Отображение электрической активности сердца на кардиоэлектрическое поле, регистрируемое на поверхности туловища, в существенной степени зависит от внесердечных факторов, которые можно разделить на два типа. Факторы первого типа, связанные с электрической неоднородностью и ограниченностью торса как объемного проводника, влияют в основном на амплитудные оказывая «масштабирующий эффект» характеристики поля, на величину кардиоэлектрических потенциалов [Brody, 1956; Титомир, 1980]. Факторы второго типа связаны с геометрическими характеристиками сердца и торса. Ранее нами было показано, что форма поверхности торса не оказывает существенного влияния на формирование кардиоэлектрического поля [Артеева и др., 2005]. Наибольшее влияние на кардиоэлектрическое поле оказывают положение и ориентация сердца в грудной клетке [MacLeod et al., 2000; Nguen et al., 2015]. В частности, нелавние клинические исследования показали, что лаже

незначительные различия в наклоне продольной анатомической оси сердца могут вызывать существенные изменения в направлении электрической оси сердца [Sathananthan et al., 2015]. Поскольку направление продольной анатомической оси сердца варьирует как у человека, так и у экспериментальных животных, используемых в электрокардиологических исследованиях, для более точной интерпретации данных измерения кардиоэлектрических потенциалов необходимы точные знания о том, как ориентация сердца в грудной клетке влияет на формирование кардиоэлектрического поля на поверхности туловища.

Мы моделировали кардиоэлектрическое поле у трех видов животных – кролика, кошки и собаки. Согласно экспериментальным данным [Шмаков, Рощевский, 1997; Витязев и др., 2007; Азаров, 2009; Arteyeva et al., 2013], в модели расположение первичных очагов активации и последовательность возбуждения желудочков сердца у всех трех видов животных были похожи, основное направление активации было от верхушки к основанию желудочков.

В то же время, распределение ДПД в модели было неодинаковым. У кролика и кошки преобладал апикобазальный градиент ДПД, межжелудочковый градиент был в 2-3 раза меньше апикобазального, а переднезадний практически отсутствовал [Азаров, 2009; Arteyeva et al., 2013; Sedova et al., 2015]. У собаки доминирующим градиентом был межжелудочковый, а переднезадний и апикобазальный градиенты были втрое меньше межжелудочкового [по данным Sekiya et al., 1984; Taccardi et al., 2005; Janse et al., 2005; Opthof et al., 2016; Janse et al., 2011; Ахметзянова и др., 2014].

Несмотря на столь существенные различия в распределении ДПД и, соответственно, в градиентах реполяризации между собакой, кроликом и кошкой, смоделированное распределение потенциала на поверхности туловища у всех трех видов животных было схожим: краниокаудальным с отрицательной краниальной и положительной каудальной зонами. В нашей модели этот феномен был обусловлен различиями в ориентации сердца: у кролика направление продольной оси сердца совпадало с направлением продольной оси торса (Рис. 3.1.3), у кошки продольная ось сердца была отклонена на 30° в сагиттальной

плоскости (Рис. 4.1.3), у собаки продольная ось сердца была отклонена на 45° во фронтальной и на 30° в сагиттальной плоскостях (Рис. 5.1.2).

Влияние наклона сердца на кардиоэлектрическое поле наглядно иллюстрирует направление суммарного вектора реполяризации: в желудочках сердца собаки Т-вектор направлен справа налево, а относительно поверхности торса, с учетом углов наклона сердца – влево, вперед и вниз.

Влияние ориентации сердца на кардиоэлектрическое поле была предметом исследования нашей кандидатской диссертации [Евстифеева (Артеева), 1997; Артеева и др., 2005], но тогда мы ограничились двумя вариантами ориентации сердца, и вывод о том, что ориентация сердца в существенно большей степени влияет на формирование кардиоэлектрического поля, нежели форма торса, носил достаточно обобщенный характер. Модельные исследования показали, что при горизонтальной ориентации сердца амплитуды кардиопотенциалов в большинстве отведений на поверхности туловища выше, чем при вертикальной [Mlcek, Kittnar, 2004], но положение анатомической и электрической осей сердца практически не влияет на симметрию Т-волны [Чайковский и др., 2014]. Моделирование также показало, что смещение сердца вверх-вниз и вправо-влево и вращение сердца вокруг переднезадней оси существенно влияет на амплитуды кардиопотенциалов [Nguen et al., 2015].

В настоящей работе мы подробно исследовали эффект наклона продольной оси сердца в сагиттальной и фронтальной плоскостях. Моделирование показало, что наклон сердца в сагиттальной плоскости существенно изменял амплитуду Тволны, а наклон сердца во фронтальной плоскости изменял как амплитуду Тволны, так и распределение потенциалов на поверхности туловища. Таким образом, новые результаты относительно влияния ориентации сердца в грудной клетке на формирование кардиоэлектрического поля более конкретны и способствуют лучшему пониманию механизмов формирования поля.

По данным литературы, краниокаудальное распределение потенциала на поверхности туловища с отрицательной краниальной и положительной каудальной областями, с локализацией положительного экстремума на

поверхности грудной клетки и вариабельным положением отрицательного экстремума наблюдается у человека [Taccardi et al., 1966] и животных – представителей разных систематических групп: шимпанзе [Spach et al., 1977], собаки [Ramsey et al., 1977; Шмаков и др., 1995], кролика [Азаров, 2009], кошки [Азаров, 2009], овцы [Рощевский, 1978; Шмаков и др., 1995], курицы [Харин, Шмаков, 2003], крысы [Рощевская, 2008; Крандычева и др., 2005].

Сопоставляя данные измерения потенциала на эпикарде, в интрамуральных слоях желудочков и на поверхности тела, исследователи пытались выделить доминирующий градиент реполяризации, ответственный за формирование кардиоэлектрического поля. В качестве такого "главного" градиента рассматривали трансмуральный [Van Dam, Durrer, 1961; Burgess et al., 1972; Yan, Antzelevitch, 1998], апикобазальный [Noble, Cohen, 1978; Aзаров и др., 2004], межжелудочковый [Nishimura et al., 1984; Poelzing, Veeraraghavan, 2007] градиенты.

Наши результаты моделирования говорят о том, что проецировать последовательность реполяризации и ее градиенты на распределение потенциала на поверхности туловища можно только с учетом ориентации сердца в грудной клетке. К примеру, при вертикальном положении сердца краниокаудальное быть распределение потенциала может отображением доминирования апикобазального градиента реполяризации, а при наклоне сердца во фронтальной плоскости такое распределение потенциала может формироваться за счет основного межжелудочкового градиента. Кроме того, как показало моделирование, трансмуральный градиент реполяризации, который не выявляется при эпикардиальном картировании, вносит вклад как в трансверсальную, так и в апикобазальную составляющую кардиоэлектрического поля, и даже, если его величина существенно превышает величину других градиентов, может стать причиной инверсии поля в краниокаудальном направлении.

6.4. ОГРАНИЧЕНИЯ РАБОТЫ

Поскольку инструментом данного исследования является математическая модель, ограничения исследования связаны в основном с характеристиками этой модели. Физиологические процессы в живых организмах крайне сложны, и любая модель, описывающая такой процесс, основана на его упрощении.

В нашем исследовании мы использовали достаточно простую дискретную модель желудочков сердца. Ее элементы описывались основным набором электрофизиологических параметров: (1) форма и длительность потенциала действия, (2) время активации (если данный элемент модели является одним из первичных очагов активации), (3) скорость проведения возбуждения, (4) глубина положения ячейки в модели (расстояние до эпикарда в процентах от толщины стенки желудочка), (5) к какому отделу желудочков относится данный элемент модели (свободная стенка левого или правого желудочков, межжелудочковая перегородка или верхушка сердца).

модели не учитывали электротоническое взаимодействие между В миоцитами и разную скорость проведения возбуждения в продольном и поперечном направлении миокардиальных волокон. Сравнение результатов, полученных с помощью изотропной и анизотропной (учитывающей ориентацию миокардиальных волокон) моделей показало, что обе модели практически одинаково воспроизводили последовательность активации желудочков и ЭКГ в норме и при блокадах ножек пучка Гиса, но для воспроизведения фибрилляции лучше подходила анизотропная модель [Wei et al., 1995]. Поскольку в нашу моделирование только нормальной последовательности задачу входило активации, отсутствие в модели ориентации миокардиальных волокон не должно было повлиять на точность результатов моделирования.

Морфологию потенциалов действия задавали с помощью современных моделей, воспроизводящих потенциалы действия желудочковых миоцитов [Mahajan et al., 2008; Hund and Rudy, 2004], однако при моделировании гетерогенности морфологии потенциалов действия изменяли лишь длительность

фазы реполяризации, а амплитуда и форма потенциалов действия была одинаковой во всем объеме модели. Гетерогенное распределение длительности потенциалов действия в желудочках моделировали не на клеточном уровне, а задавали на основе эксприментальных данных эпикардиального и интрамурального картирования. Поскольку реполяризацию моделировали при синусном ритме, время активации и ДПД были независимыми параметрами (т.е. ДПД никак не зависела от времени активации, как это имеет место при изменении последовательности активации, например, при эпикардиальной стимуляции [Osaka et al., 1987; Fish et al., 2003; Myles et al., 2010].

Относительная простота внутренней структуры модели желудочков сердца оправдана тем, что в нашу задачу не входило моделирование электрических явлений, связанных с узколокальной неоднородностью, различных сложных нарушений электрического возбуждения в миокарде, таких как возникновение спиральных волн и пр., или моделирование электрических явлений на клеточном уровне. Нас интересовало отображение "глобальных" желудочковых явлений, таких как последовательность активации и последовательность и длительность реполяризации, на кардиоэлектрическое поле на поверхности туловища.

При моделировании кардиоэлектрического поля основным упрощением было то, что торс рассматривали как однородный неограниченный проводник. Однако, как мы это уже обсуждали в Главе 6.1, электрическая неоднородность и ограниченность тела как электрического проводника являются в основном "масштабирующим фактором" [Brody, 1956; Voukydis et al., 1973; Титомир, 1980], который не влияет на значимость результатов, полученных в рамках данной модели. В частности, сравнение кардиоэлектрических потенциалов, вычисленных с помощью простой изотропной и сложной анизотропной моделей показало, что более сложная модель не дает принципиально иных результатов [Kittnar, Mlcek, 2010].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках единого экспериментально-модельного исследования изучено формирование гетерогенности реполяризации в миокарде желудочков и ее отображение на кардиоэлектрическое поле в норме и при некоторых сопряженных с патологических состояниях, изменениями гетерогенности реполяризации (гипотермия, гипоксия, сочетание гипотермии и гипоксии, сахарный диабет) у кролика, кошки, собаки. На каждом объекте исследования параметры реполяризации желудочков и кардиоэлектрического поля измеряли в одинаковых физиологических условиях. На основе экспериментальных данных создана математическая модель электрической активности желудочков сердца и формирования кардиоэлектрического поля. Адекватность модели подтверждает хорошее соответствие между смоделированным и экспериментально измеренным кардиоэлектрическим полем на поверхности туловища.

Поскольку гетерогенность реполяризации в желудочках сердца складывается из нескольких факторов – последовательности активации, длительности потенциалов действия, градиентов длительности потенциалов действия, дисперсии реполяризации, – вклад каждого из этих факторов был изучен в отдельности.

Моделирование показало, что последовательность активации вносит существенный вклад в формирование градиентов реполяризации наряду с градиентами ДПД. Моделирование помогло выявить особую роль трансмурального реполяризации, который, В градиента отличие OT апикобазального, переднезаднего и межжелудочкового градиентов, формирует не одномерный, a трехмерный суммарный вектор реполяризации, причем апикобазальная составляющая этого вектора больше, чем трансверсальная. Данный феномен объясняет тот факт, что трансмуральный и апикобазальный градиенты могут формировать похожее кардиоэлектрическое поле, а также то, что инверсия обоих этих градиентов может вызвать инверсию кардиоэлектрического поля. В случае, когда инверсия поля связана с инверсией апикобазального

градиента (как это имеет место при *гипотермии*), направление и величина трансмурального градиента существенно влияют на амплитуды кардиоэлектрических потенциалов.

При моделировании гипотермии и гипоксии, связанных со значительными изменениями как дисперсии реполяризации, так и ее временного диапазона, было обнаружено, что оба эти фактора влияют на амплитудные характеристики кардиоэлектрического поля. Моделирование кардиоэлектрического поля при сахарном диабете показало, что однотипные изменения амплитуды Т-волны в грудных отведениях могут быть связаны как с изменением дисперсии пространственного реполяризации, так И С изменением направления последовательности реполяризации.

Таким образом, анализ экспериментальных данных и моделирование показали, что все факторы гетерогенности реполяризации – ее абсолютная величина (т.е. дисперсия реполяризации), пространственное направление и временной диапазон – влияют на формирование кардиоэлектрического поля.

Выявленные закономерности генеза кардиоэлектрического поля в ST-T период позволили произвести сравнительную оценку амплитудных, временных и амплитудно-временных параметров Т-волны как индексов дисперсии реполяризации. Показано, что *длительность интервала* T_{p-e} непосредственно равна величине дисперсии реполяризации в желудочках сердца, *площадь Т*волны прямо пропорциональна дисперсии реполяризации, амплитуда Т-волны прямо пропорциональна дисперсии реполяризации и обратно пропорциональна длительности потенциалов действия. Таким образом, использование амплитуды Т-волны для определения дисперсии реполяризации требует обязательной корректировки с учетом временного диапазона реполяризации, а длительность интервала Т_{р-е} и площадь Т-волны являются более объективными показателями дисперсии реполяризации по сравнению с амплитудой Т-волны.

Однако следует также учитывать, что амплитудные характеристики Тволны определяются не только дисперсией и длительностью реполяризации, но и ее пространственной последовательностью. В случае изменения последовательности реполяризации, что имеет место при некоторых состояниях (сахарный диабет, гипотермия и т.д.), угол между направлением суммарного Твектора и осью отведения изменится, и тогда амплитуда и площадь Т-волны в конкретном отведении больше не будут показателями изменения дисперсии реполяризации по сравнению с нормой.

Наиболее объективную информацию о гетерогенности полную И реполяризации в желудочках сердца содержит *Т-вектор*: его направление последовательность реполяризации относительную отражает И величину градиентов реполяризации, его длина – дисперсию реполяризации. Однако следует учитывать, что длина Т-вектора, как амплитудная характеристика кардиоэлектрического поля, зависит от длительности потенциалов действия; наиболее объективным показателем величины дисперсии реполяризации является площадь под кривой, описывающей изменение длины Т-вектора на протяжении ST-Т периода.

Нами был также исследован один из экстракардиальных факторов формирования кардиоэлектрического поля – ориентация сердца в грудной клетке. Моделирование показало, что наклон продольной оси сердца в сагиттальной плоскости влияет в основном на амплитудные характеристики кардиоэлектрического поля, наклон во фронтальной плоскости – как на амплитудные, так и на пространственные характеристики поля.

Несмотря на то, что взаимосвязь между гетерогенностью реполяризации в желудочках сердца и электрокардиографическими параметрами была изучена на основе экспериментального материала, полученного на животных, результаты и выводы исследования носят универсальный характер и могут быть применены в клинической практике.
выводы

1. На основе экспериментальных данных создана математическая модель электрической активности желудочков сердца; в рамках модели изучено формирование кардиоэлектрического поля в ST-T период у животных в широком диапазоне гетерогенности реполяризации в желудочках сердца – в норме и при состояниях, связанных с изменениями длительности потенциалов действия кардиомиоцитов (гипотермия, гипоксия, сочетание гипотермии и гипоксии, сахарный диабет).

2. Апикобазальный, переднезадний и межжелудочковый градиенты длительности потенциалов действия формируют суммарные векторы реполяризации в соответствующих направлениях – апикобазальном, переднезаднем или межжелудочковом.

3. Трансмуральный градиент длительности потенциалов действия формирует суммарный вектор реполяризации, ориентированный как трансверсально, так и апикобазально, причем апикобазальная составляющая этого вектора больше, чем трансверсальная. Этим объясняется тот факт, что трансмуральный и апикобазальный градиенты формируют похожее кардиоэлектрическое поле.

4. Инверсия одного только трансмурального или одного только апикобазального градиентов длительности потенциалов действия может вызвать инверсию кардиоэлектрического поля, но для этого требуются большие по величине значения инвертированных градиентов, причем для трансмурального градиента эти значения должны быть больше, чем для апикобазального.

5. Трансмуральный градиент реполяризации не играет основной роли в инверсии кардиоэлектрического поля при гипотермии, поскольку достаточным условием для инверсии поля в данном случае является инверсия эпикардиальных (апикобазального, переднезаднего и межжелудочкового) градиентов реполяризации. В то же время, направление и величина трансмурального градиента существенно влияют на амплитуды кардиоэлектрических потенциалов.

181

6. Пик Т-волны соответствует времени наиболее раннего окончания реполяризации в желудочках сердца, окончание Т-волны – времени наиболее позднего окончания реполяризации; соответственно, длительность интервала T_{p-e} равна дисперсии желудочковой реполяризации.

7. Амплитуда Т-волны прямо пропорциональна дисперсии реполяризации и обратно пропорциональна длительности потенциалов действия. Использование амплитуды Т-волны для определения дисперсии реполяризации требует обязательной корректировки с учетом временно́го диапазона реполяризации.

8. Однотипные изменения амплитуды Т-волны могут быть вызваны разными причинами: либо изменением общей дисперсии реполяризации, либо изменением последовательности реполяризации. Характер изменений амплитуды Т-волны не позволяет однозначно судить об изменениях гетерогенности реполяризации.

9. Площадь Т-волны прямо пропорциональна дисперсии реполяризации и не зависит от временно́го диапазона реполяризации.

10. Величина суммарного вектора реполяризации (Т-вектора) пропорциональна величине дисперсии реполяризации в желудочках сердца; соотношение между компонентами Т-вектора отражает соотношение между градиентами реполяризации в соответствующих направлениях; направление Т-вектора соответствует общему направлению последовательности реполяризации.

11. Наклон продольной оси желудочков в сагиттальной плоскости существенно изменяет амплитуду Т-волны; наклон продольной оси желудочков во фронтальной плоскости изменяет как амплитуду Т-волны, так и распределение потенциалов на поверхности туловища.

12. Установленная взаимосвязь между гетерогенностью реполяризации в желудочках сердца и электрокардиографическими параметрами (длительностью интервала Т_{p-e}, амплитудой и площадью Т-волны, Т-вектором) актуальна для диагностики патологических процессов в миокарде.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- При оценке гетерогенности реполяризации миокарда желудочков рекомендуется анализировать как величину общей дисперсии реполяризации, так и пространственное направление и временной диапазон реполяризации.
- 2. Величина общей дисперсии реполяризации равна длительности интервала между пиком и окончанием Т-волны.
- 3. Величина общей дисперсии реполяризации пропорциональна:

 а) площади Т-вектора (площади под кривой, описывающей изменение длины Т-вектора на протяжении ST-Т периода);

б) площади Т-волны, но соотношение между площадью Т-волны и дисперсией реполяризации зависит от пространственного направления реполяризации;

в) амплитуде Т-волны, но соотношение между апмплитудой Т-волны и дисперсией реполяризации зависит от пространственного направления и временного диапазона реполяризации.

- 4. Пространственному направлению реполяризации соответствует направление апикобазальным, Т-вектора. Соотношение между переднезадним И межжелудочковым градиентами реполяризации аналогично соотношению между компонентами Т-вектора В соответствующих направлениях. Направление реполяризации И относительная величина градиентов реполяризации позволяют судить о характере и степени электрического ремоделирования сердца.
- Для использования изученных индексов гетерогенности реполяризации в качестве предикторов нарушений ритма сердца необходимы дальнейшие клинические исследования.

Определения терминов и список сокращений

Термин и его синонимы,	
употребляющиеся	Интерпретация
в настоящей работе	
	Соответствует наиболее крутому участку восходящей фазы
Время (момент) активации	потенциала действия кардиомиоцитов. На экспе-
(деполяризации, возбуждения)	риментальных электрограммах определяется как минимум
	производной потенциала по времени в период комплекса
	QRS. В модели – момент, когда потенциал действия ячейки
	достигает порогового значения.
	Соответствует 90%-ой реполяризации потенциала действия
Время (момент)	кардиомиоцитов. На экспериментальных электрограммах
(окончания) реполяризации	определяется как максимум производ-ной потенциала по
	времени в ST-T период. В модели – сумма времени
	активации и длительности потенциала действия данной
	ячейки.
	Разница во времени между наиболее ранним и наиболее
Дисперсия реполяризации	поздним окончанием реполяризации.
	Различия в длительности потенциалов действия между
Градиент длительности	определенными зонами желудочков и в определенных
потенциалов действия	направлениях: между верхушкой и основанием (апико-
	базальный), левым и правым желудочком (межжелудоч-
	ковый), передней и задней поверхностью желудочков
	(переднезадний), эпи- и эндокардом (трансмуральный).
	Аналогично градиентам длительности потенциалов
Градиент реполяризации	действия, различия во времени окончания реполяриза-ции
	между определенными зонами желудочков и в определенных
	направлениях.

В работе использованы следующие сокращения:

- ЭКГ электрокардиограмма
- ВКГ векторкардиограмма
- ДПД длительность потенциала действия
- T_{p-e} интервал между пиком и окончанием Т-волны
- ЛЖ левый желудочек
- ПЖ правый желудочек
- МЖП межжелудочковая перегородка

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Азаров, Я.Э. Гетерогенность реполяризации желудочков сердца животных: дис. ... д-ра биол. наук: 03.00.13 / Азаров Ян Эрнестович. Сыктывкар, 2009. 279 с.
- Азаров, Я.Э. Апикобазальный градиент реполяризации в желудочках сердца / Я.Э.Азаров, И.М. Рощевская, В.А. Витязев, Д.Н. Шмаков, М.П. Рощевский // Тез. VI симп. по сравнительной электрокардиологии. – Сыктывкар, 2004. – С. 3–4.
- Азаров, Я.Э. Влияние гипотермии на последовательность реполяризации эпикарда желудочков кролика / Я.Э. Азаров, М.П. Рощевский, Д.Н. Шмаков, И.М. Рощевская, Н.В. Артеева // Российский Физиологический журнал им. И.М.Сеченова. – 2001. – Т. 87. – № 10. – С. 1309-1317.
- 4. Алиев, Р.Р. Компьютерное моделирование электрической активности сердца / Р.Р. Алиев // Успехи физиологических наук. 2010. Т. 41. № 3. С. 44–63.
- Алиев, Р.Р. Концептуальные и детальные математические модели электрической активности миокарда: дис. ... д-ра физ.-мат. наук: 03.00.02 / Алиев Рубин Ренатович. – Пущино, 2007. – 215 с.
- Артеева, Н.В. Влияние ориентации сердца в грудной клетке на пространственноамплитудные характеристики кардиоэлектрического поля (модельное исследование) [Электронный ресурс] / Н.В. Артеева // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. – Режим доступа: http://www.science-education.ru/article/view?id=26252 (дата обращения: 30.03.2017).
- Артеева, Н.В. Изменение кардиоэлектрического поля при уменьшении апико-базального градиента реполяризации (модельное исследование) / Н.В. Артеева, А.О. Овечкин, Я.Э. Азаров и др. // Известия Коми научного центра УрО РАН. – 2014. – № 3(19). – С. 83-88.
- Артеева, Н.В. Уменьшение амплитуды Т-волны в прекордиальных отведениях при сахарном диабете (модельное исследование) / Н.В. Артеева, А.О. Овечкин, Я.Э. Азаров, М.А. Вайкшнорайте, Д.Н. Шмаков // Известия КНЦ. 2017. № 1(29). С. 51–56.
- Артеева, Н.В. Влияние формы торса и положения сердца в грудной клетке на формирование кардиоэлектрических потенциалов на поверхности туловища собаки / Н.В. Артеева, И.М. Рощевская, В.А. Витязев, Д.Н. Шмаков, М.П. Рощевский // Бюл. эксперим. биол. мед. – 2005. – Т. 140. – № 8. – С. 130–132.
- 10. Ахметзянова, С.В. Влияние антиортостатической гипокинезии на последовательность деполяризации, реполяризации миокарда и гемодинамические показатели сердца собаки. /

С.В. Ахметзянова, Н.А. Киблер, В.П. Нужный, Н.В. Артеева, Д.Н. Шмаков // Известия КНЦ – 2014. – № 1(17). – С. 43–50.

- Баум, О.В. Ишемия миокарда и ее отображение на электрокардиограмме: реальные измерения и биофизические модели. Часть II / О.В. Баум, В.И. Волошин, Л.А. Попов // Биофизика. – 2012. – Т. 57. – №5. – С. 860–869.
- Берникова, О.Г. Электрокардиографическое отображение дисперсии реполяризации миокарда: интервал Треак-Тепd при острой коронарной окклюзии и реперфузии / О.Г. Берникова, К.А. Седова, Я.Э. Азаров, А.О. Овечкин, Д.Н. Шмаков // Известия Коми научного центра УрО РАН. 2011. № 3(7). С. 38–42.
- Берникова, О.Г. Реполяризацияч миокарда желудочков при острой коронарной окклюзии и реперфузии у кошек / О.Г. Берникова, К.А. Седова, Я.Э. Азаров, Д.Н. Шмаков // Доклады Академии наук. – 2011. – Т. 437. – № 2. – С. 269–272.
- Бокерия, Л.А. Способ диагностики электрической нестабильности миокарда у больных с синдромом удлиненного интервала QT / Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Полякова И.П. // Патент РФ 2106110. – 1998.
- 15. Вайкшнорайте, М.А. Реполяризация эпикардиальной поверхности желудочков сердца кролика при экспериментальном сахарном диабете / М.А. Вайкшнорайте, К.А. Седова, О.Г. Берникова, В.А. Витязев, А.О. Овечкин, Я.Э. Азаров // В мире научных открытий. – 2014. – № 2 (50). – С. 38–44.
- 16. Витязев, В.А. Интрамуральная активация желудочков сердца и формирование кардиоэлектрического поля у собаки: дис. ... канд. биол. наук: 03.00.13 / Витязев Владимир Александрович. – Сыктывкар, 1997. – 130 с.
- Витязев, В.А. Способ изготовления игольчатого электрода / В.А. Витязев, Д.Н. Шмаков // Патент РФ 2167599. – 2001.
- Витязев, В.А. Корреляция во времени процесса интрамуральной деполяризации желудочков сердца и распределения потенциалов кардиоэлектрического поля собаки Canis Familiaris / В.А. Витязев, Д.Н. Шмаков, Н.А. Антонова, Я.Э. Азаров, Н.В. Артеева, С.Н. Харин, В.П. Нужный // Журн. эвол. биохим. физиол. 2007. Т. 43. № 4. С. 362–365.
- Головко, В.А. Влияние ионов и температуры на генерацию ритма сердца позвоночных / В.А. Головко. – Л.: Наука, 1989. – 152 с.
- Гоффман, Б. Электрофизиология сердца / Б. Гоффман, П. Крейнфилд. М.: Изд-во иностранной литературы, 1962. – 390 с.

- Григорьев, М.Г. Модель возбуждения пейсмекерных кардиомиоцитов проводящей системы сердца / М.Г. Григорьев, Л.Н. Бабич // Успехи современного естествознания. 2015. № 1(5). С. 892–892.
- 22. Евстифеева (Артеева), Н.В. Восстановление параметров кардиоэлектрического поля по потенциалам, измеренным в интрамуральных слоях и на эпикарде у животных с разными типами активации миокарда: дис. ... канд. биол. наук: 03.00.13 / Евстифеева Наталия Викторовна. – Сыктывкар, 1997. – 179 с.
- Камкин, А.Г. Новый тип ионных каналов / А.Г. Камкин, К.С. Киселева, В.Н. Ярыгин // Природа. – 2002. – № 3. – С. 13–20.
- Кацнельсон, Л. Б. Моделирование механоэлектрического сопряжения в кардиомиоцитах в норме и при патологии / Л.Б. Кацнельсон, О.Э. Соловьева, Т.Б. Сульман, П.В. Коновалов, В.С. Мархасин // Биофизика. – 2006. – Т. 51. – № 6. – С. 1044–1054.
- Кинер, Д.П. Математическая физиология: физиология клетки. Том 1 / Д.П. Кинер, Д. Снейд. Издательство «ИКИ», 2014. 696 с.
- Кобрин, В.И. Гетерогенность миокарда и аритмии сердца / В.И. Кобрин // Усп. физиол. наук. – 1993. – Т. 24. – № 4. – С. 47–59.
- Кобрин, В.И. Спонтанная дефибрилляция желудочков сердца при гипотермии / В.И. Кобрин // Кардиология. 1991. Т. 31. № 1. С. 19–21.
- Крандычева, В.В. Кардиоэлектрическое поле на поверхности тела крыс с гипертрофией левого желудочка сердца при экспериментальной реноваскулярной гипертензии / В.В. Крандычева, С.Н. Харин, Д.Н. Шмаков, И.М. Рощевская // Рос. физиол. журн. им. Сеченова. 2005. Т. 91. № 10. С. 1168 –1175.
- Мархасин, В.С. Математическое моделирование в физиологии / В.С. Мархасин, А.С. Москвин, О.Э. Соловьева, Л.Б. Кацнельсон // Российский физиологический журнал. 2010. № 9. С. 880–905.
- Мезенцева, Л.В. Компьютерное моделирование фибрилляции желудочков сердца / Л.В. Мезенцева // Биофизика. – 2012. – Т. 57. – № 2. – С. 350–355.
- Овечкин, А.О. Новый подход к электрокардиографической диагностике нарушений реполяризации миокарда желудочков у больных сахарным диабетом / А.О. Овечкин, Ю.К. Фрелих, О.М. Кустышева, Я.Э. Азаров // Известия Коми научного центра УрО РАН. 2013. Т. 2. №14. С. 50–53.
- Полякова, И.П. Поверхностное ЭКГ-картирование и неинвазивная оценка электрофизиологических свойств миокарда у больных с нарушениями ритма сердца / И. П. Полякова // Анналы аритмологии. – 2006. – № 6. – С. 15–23.

- Полякова, И.П. Современные проблемы электрокардиологии: поверхностное ЭКГкартирование и неинвазивная оценка электрофизиологических свойств миокарда / И. П. Полякова // Клиническая физиология кровообращения. – 2005. – № 2. – С. 29–39.
- 34. Полякова, И.П. Поверхностное ЭКГ картирование реполяризации миокарда желудочков после радиочастотной абляции ДПЖС у детей с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта / И.П. Полякова, Л.А. Калинин, С.А. Термосесов, М.А. Школьникова // В книге: Тезисы V Всероссийского Конгресса "Детская кардиология 2008". – 2008. – С. 206–207.
- Рощевская, И.М. Кардиоэлектрическое поле теплокровных животных и человека / И.М.
 Рощевская. СПб.: Наука, 2008. 250 с.
- Рощевский, М.П. Эволюционная электрокардиология / М.П. Рощевский. Л.: Наука, 1972.– 252 с.
- Рощевский, М.П. Электрокардиология копытных животных / М.П. Рощевский. Л.: Наука, 1978. – 168 с.
- 38. Рощевский, М.П. Инверсия последовательности реполяризации эпикарда желудочков сердца кролика при гипотермии / М.П. Рощевский, Я.Э. Азаров, Д.Н. Шмаков, В.А. Витязев, И.М. Рощевская, Н.В. Артеева, К.К. Мостивенко, С.Н. Харин // Доклады Академии наук. 2000. Т. 375. № 3. С. 410–411.
- Рощевский, М.П. Система «КАРДИОИНФОРМ» для визуализации и анализа кардиоэлектрического поля / М.П. Рощевский, Н.В. Артеева, Н.Л. Коломеец, Н.А. Антонова, М.Ю. Камбалов, И.М. Рощевская // Мед. акад. журн.– 2005.– Т. 5.– № 3.– С. 74–79.
- Салтыкова, М.М. Роль перераспределения биологических жидкостей и изменения электропроводности органов и тканей грудной клетки в динамике кардиоэлектрических потенциалов: автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 03.00.13 / Салтыкова Марина Михайловна. – Москва, 2008. – 57 с.
- 41. Титомир, Л.И. Интегральные характеристики электрического генератора сердца в период реполяризации / Л.И. Титомир. Биофизика. 1976. Т. 21(4). С. 709–713.
- 42. Титомир, Л.И. Электрический генератор сердца / Л.И. Титомир. М.: Наука, 1980. 371
 с.
- Титомир, Л.И. Математическое моделирование биоэлектрического генератора сердца / Л.И. Титомир, П. Кнеппо. – М., 1999. – 448 с.
- 44. Титомир, Л.И. Неинвазивная электрокардиотопография / Л.И. Титомир, В.Г. Трунов,
 Э.А.И. Айду. М.: Наука, 2003. 198 с.

- 45. Трешкур, Т.В. Альтернация зубца Т: способна ли предсказывать непредсказуемое? / Т.В. Трешкур, А.А.Татаринова, Е.В. Пармон // Вестник аритмологии. № 58. 2009. С. 42–51.
- 46. Харин, С.Н. Кардиоэлектрическое поле в период реполяризации желудочков сердца у курицы / С.Н. Харин, Д.Н. Шмаков // Рос. физиол. журн. им. Сеченова. 2003. Т. 89. № 7. С. 803–809.
- Чайковский, И.А. Параметры реполяризации сердечной мышцы на электрокардиограмме при изменении анатомической и электрической позиции сердца / И.А. Чайковский, О.В. Баум, Л.А. Попов, В.И. и др. // Биофизика. – 2014. – Т. 59. – № 5. – С. 1006–1016.
- Шмаков, Д.Н. Активация миокарда / Д.Н. Шмаков, М.П. Рощевский. Сыктывкар: Изд-во Института физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, 1997. – с. 166.
- Шмаков, Д.Н. Формирование кардиоэлектрических потенциалов на поверхности сердца и туловища у позвоночных животных / Д.Н. Шмаков, М.П. Рощевский // Рос. физиол. журн. им. Сеченова. 1995. Т. 81. № 10. С. 51–58.
- Abildskov, JA. The ventricular gradient and repolarization / J.A. Abildskov // Jpn Heart J. 1986. – № 27. – Suppl 1. – P. 197–204.
- 51. Algra, QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest / A. Algra A, J.G. Tijssen, J.R. Roelandt, J. Pool, J. Lubsen // Circulation. 1991. Vol. 83. № 6. P. 1888–1894.
- 52. Aliev, R.R. A simple two-variable model of cardiac excitation / R.R. Aliev, A.V. Panfilov // Chaos, Solutions and Fractals. 1996. Vol. 7. № 3. P. 293–301.
- 53. Alonso, S. Nonlinear physics of electrical wave propagation in the heart: a review / S. Alonso,
 M. Bär, B. Echebarria // Rep Prog Phys. 2016. Vol. 79. № 9. P. 096601.
- 54. Andersen, M.P. New descriptors of T-wave morphology are independent of heart rate/ M.P. Andersen, J.Q. Xue, C. Graff, J.K. Kanters, E. Toft, J.J. Struijk // J Electrocardiol. 2008. Vol. 41. № 6. P. 557 561.
- Antzelevitch, C. Cellular basis for QT dispersion / C. Antzelevitch, W. Shimizu, G.X. Yan, S. Sicouri // J Electrocardiol. 1998. Vol. 30(Suppl). P.168-175.
- 56. Antzelevitch, C. Drug-induced spatial dispersion of repolarization. Review / C. Antzelevitch // Cardiol J. – 2008. – Vol. 15. – № 2. – P. 100-121.
- Antzelevitch, C. Modulation of transmural repolarization. Review / C. Antzelevitch // Ann N Y Acad Sci. –2005. – V. 1047. – P. 314–323.
- Antzelevitch, C. Transmural dispersion of repolarization and the T wave / C. Antzelevitch // Cardiovasc. Res. - 2001. - Vol. 50. - P. 426-431.

- 59. Antzelevitch, C. Electrical heterogeneity within the ventricular wall / C. Antzelevitch, J. Fish // Basic Res Cardiol. – 2001. – Vol. 96. – № 6. – P. 517–27.
- Anyukhovsky, E.P. Regional differences in electrophysiological properties of epicardium, midmyocardium, and endocardium. In vitro and in vivo correlations / E.P. Anyukhovsky, E.A. Sosunov, M.R. Rosen // Circulation. 1996. Vol. 94. № 8. P. 1981–1988.
- 61. Armoundas, A.A. Clinical utility of T-wave alternans / A.A. Armoundas, R.J. Cohen // Card Electrophysiol Rev. 1997. Vol.1. P. 390–394.
- 62. Aro, A.L. Microvolt T-wave Alternans: Where Are We Now? / A.L. Aro, T.V. Kenttä, H.V. Huikuri // Arrhythm Electrophysiol Rev. 2016. Vol. 5. № 1. P. 37–40.
- 63. Arteyeva, N. T-wave area along with Tpeak-Tend interval is the most accurate index of the dispersion of repolarization / N. Arteyeva // Experimental and computational biomedicine: Russian Conference with International Participation in memory of Professor Vladimir S. Markhasin (Ekaterinburg, April 10–12, 2016): abstract book / Ural Federal University (UrFU); Institute of Immunology and Physiology (IIP), Ural Branch of the RAS; Federal Agency of Scientific Organizations. Екатеринбург: Изд-во Урал. Ун-та, 2016. С. 15.
- Arteyeva, N.V. 3-D anisotropic computer model of canine heart ventricles' activation / N.V. Arteyeva, N.A. Antonova, I.M. Roshchevskaya, et al. // In: Preda I, editor. Electrocardiology'98. Singapour-New Jersey-London-Hong Kong: World Sci. 1999. – P. 51–54.
- Arteyeva, N.V. Action potential duration gradients in the heart ventricles and the cardiac electric field during ventricular repolarization (A model study) / N.V. Arteyeva, J.E. Azarov, V.A. Vityazev, D.N. Shmakov // J. Electrocardiol. 2015. Vol. 48. № 4. P. 678–685.
- 66. Arteyeva, N.V. What does the T(peak)-T(end) interval reflect? An experimental and model study
 / N.V. Arteyeva, S.L. Goshka, K.A. Sedova, et al. // J. Electrocardiol. 2013. Vol. 46. № 4.
 P. 296: e1–e8.
- 67. Arteyeva, N.V. The Role of Transmural Repolarization Gradient in the Inversion of Cardiac Electric Field: Model Study of ECG in Hypothermia / N.V. Arteyeva, J.E. Azarov // Annals Noninvasive Electrocardiology.– 2017. Vol. 22. № 1. P. e12360.
- 68. Aslanidi, O.V. Application of micro-computed tomography with iodine staining to cardiac imaging, segmentation, and computational model development / O.V. Aslanidi, T. Nikolaidou, J. Zhao et al. // IEEE Trans Med Imaging. 2013. Vol. 32. № 1. P. 8–17.
- Azarov, J.E. Ventricular epicardial repolarization pattern in diabetic rabbits / J.E. Azarov, A.O. Ovechkin, M.A. Vaykshnorayte, et al. // Conference: Experimental Biology Meeting Location: San Diego, CA Date: April 21-25, 2012. FASEB JOURNAL. 2012. Vol. 26.
- 70. Azarov, J.E. Ventricular repolarization pattern under heart cooling in the rabbit / J.E. Azarov,
 D.N. Shmakov, V.A. Vityazev, et al. // Acta Physiol. 2008. Vol. 193. P. 129–138.

- 71. Babbs, C.F. Quantitative prediction of body surface potentials from myocardial action potentials using a summed dipole model / C.F. Babbs // Cardiovasc. Eng. 2009. Vol. 9. № 2. P. 59–71.
- Bachárová, L. Computer processing of the orthogonal electrocardiogram and vectorcardiogram /
 L. Bachárová // Physiol. Res. 1993. Vol. 42. № 2. P. 95–98.
- Barnes, J.P. Application of robust Generalised Cross-Validation to the inverse problem of electrocardiology / J.P. Barnes, P.R. Johnston // Comput. Biol. Med. – 2016. – Vol. 69. – P. 213– 225.
- 74. Barold, S.S. Willem Einthoven and the birth of clinical electrocardiography a hundred years ago
 / S.S. Barold // Card. Electrophysiol. Rev. 2003. Vol. 7. № 1. P. 99–104.
- 75. Bauer, A. Effects of the I(Kr)-blocking agent dofetilide and of the I(Ks)-blocking agent chromanol 293b on regional disparity of left ventricular repolarization in the intact canine heart / A. Bauer, R. Becker, C. Karle, et al. // J Cardiovasc Pharmacol. 2002. Vol. 39. № 3. P. 460–467.
- 76. Bayer, J.D. A novel rule-based algorithm for assigning myocardial fiber orientation to computational heart models / J.D. Bayer, R.C. Blake, G. Plank, N.A. Trayanova // Ann Biomed Eng. 2012. Vol. 40. № 10. P. 2243–2254.
- 77. Bernadic, M. Cardioelectrical field in experimental cardiomegaly in rats / M. Bernadic, L. Zlatos
 // Bratisl Lek Listy. 1996. Vol. 97. № 9. P. 543–549.
- 78. Betzenhauser, M.J. Calcium Channel Mutations in Cardiac Arrhythmia Syndromes / M.J. Betzenhauser, G.S. Pitt, C. Antzelevitch // Curr Mol Pharmacol. 2015. Vol. 8. № 2. P. 133–142.
- Birnbaum, G.D. Twenty years of ECG grading of the severity of ischemia / G.D. Birnbaum, I.
 Birnbaum, Y. Birnbaum // J Electrocardiol. 2014. Vol. 47. № 4. P. 546–555.
- Bombelli, M. Prognostic relevance of electrocardiographic Tpeak-Tend interval in the general and in the hypertensive population: data from the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni study / M. Bombelli, A. Maloberti, L. Raina, et al. // J Hypertens. 2016. Vol. 34. № 9. P. 1823–1830.
- Boukens, B.J. Transmural APD gradient synchronizes repolarization in the human left ventricular wall / B.J. Boukens, M.S. Sulkin, C.R. Gloschat, et al. // Cardiovasc Res. 2015. Vol. 108. № 1. P. 188–196.
- Brahmajothi, M.V. Regional localization of ERG, the channel protein responsible for the rapid component of the delayed rectifier, K⁺ current in the ferret heart / M.V. Brahmajothi, M.J. Morales, K.A. Reimer, et al. // Circ. Res. 1997. Vol. 81. P. 128–135.

- Brendorp, B. Qt dispersion has no prognostic information for patients with advanced congestive heart failure and reduced left ventricular systolic function / B. Brendorp, H. Elming, L. Jun, et al. // Circulation. 2001. Vol. 103. № 6. P. 831–835.
- 84. Brody, D.A. A theoretical analysis of intracavitory blood mass influence on the heart-lead relationship / D.A. Brody // Circulat Res. – 1956. – Vol. 4. – № 6. – P. 731–738.
- 85. Brody, D.A. Relative dipolar behavior of the equivalent T wave generator: quantitative comparison with ventricular excitation in the rabbit heart / D.A. Brody, D.M. Mirvis, R.E. Ideker, et al. // Circ. Res. 1977. Vol. 40. № 3. P. 263–268.
- Burgess, M.J. The sequence of normal ventricular recovery / M.J. Burgess, L.S. Green, K. Millar, et al. // Am Heart J. 1972. Vol. 84. № 5. P. 660–669.
- Burnes, J.E. Imaging dispersion of myocardial repolarization, I: comparison of body-surface and epicardial measures / J.E. Burnes, R.N. Ghanem, A.L. Waldo, Y. Rudy // Circulation. 2001. Vol. 104. № 11. P. 1299–1305.
- Burton, F.L. Dispersion of ventricular repolarization and refractory period / F.L. Burton, S.M.
 Cobbe // Cardiovasc Res. 2001. Vol. 50. № 1. P. 10-23.
- Campbell, R.W. Measurement of the QT interval / R.W. Campbell, P. Gardiner, P.A. Amos // Eur Heart J. – 1985. – Vol. 6 (Suppl). – P. 81–83.
- 90. Carmeliet, E. Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias / E. Carmeliet // Physiol Rev. 1999. Vol. 79. № 3. P. 917–1017.
- 91. Chen, P.S. Epicardial activation and repolarization patterns in patients with right ventricular hypertrophy / P.S. Chen, K.M. Moser, W.P. Dembitsky, et al.// Circulation. 1991. Vol. 83. № 1. P. 104–118.
- 92. Cheng, J. Heterogeneous distribution of the two components of delayed rectifier K+ current: a potential mechanism of the proarrhythmic effects of methanesulfonanilideclass III agents / J. Cheng, K. Kamiya, W. Liu, et al. // Cardiovasc Res. 1999. Vol. 43. № 1. P. 135–147.
- 93. Cherry, E.M. Effects of boundaries and geometry on the spatial distribution of action potential duration in cardiac tissue / E.M. Cherry, F.H. Fenton // J Theor Biol. 2011. Vol. 285. № 1. P. 164–176.
- 94. Colli Franzone, P. Effects of transmural electrical heterogeneities and electrotonic interactions on the dispersion of cardiac repolarization and action potential duration. A simulation study / P. Colli Franzone, L.F. Pavarino, B. Taccardi // Math Biosci. 2006. Vol. 204. № 1. P. 132–165.
- Colli Franzone, P. Joint influence of transmural heterogeneities and wall deformation on cardiac bioelectrical activity: A simulation study / P. Colli Franzone, L.F. Pavarino, S. Scacchi // Math Biosci. – 2016. – Vol. 280. – P. 71–86.

- 96. Colli Franzone, P. Oblique dipole layer potentials applied to electrocardiology / P. Colli-Franzone, L. Guerri, C. Viganotti // J Math Biol. – 1983. – Vol. 17. – № 1. – P. 93–124.
- 97. Coronel, R. Long-term cardiac memory in canine heart is associated with the evolution of a transmural repolarization gradient / R. Coronel, T. Opthof, A.N. Plotnikov et al. // Cardiovasc Res. 2007. Vol. 74. № 3. P. 416-425.
- 98. Cowan, JC. Sequence of epicardial repolarisation and configuration of the T wave / J.C. Cowan,
 C.J. Hilton, C.J. Griffiths et al. // Br Heart J. 1988. Vol. 60. № 5. P. 424–433.
- 99. Crampin, E.J. Computational physiology and the Physiome Project / E.J. Crampin, M. Halstead,
 P. Hunter et al. // Exp Physiol. 2004. Vol. 89. № 1. P. 1–26.
- 100. Day, C.P. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals / C.P. Day, J.M. McComb, R.W. Campbell // British heart journal. 1990. Vol. 63. № 6. P. 342–344.
- 101. De Ambroggi, L. Mapping of ventricular repolarization potentials in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia: principal component analysis of the ST-T waves / L. De Ambroggi, E. Aimè, C. Ceriotti et al. // Circulation. 1997. Vol. 96. № 12. P. 4314–4318.
- 102. de Oliveira, B.L. Effects of deformation on transmural dispersion of repolarization using in silico models of human left ventricular wedge / B.L. de Oliveira, B.M. Rocha, L.P. Barra et al. // Int J Numer Method Biomed Eng. – 2013. – Vol. 29. – № 12. – P. 1323–1337.
- 103. Defauw, A. Small size ionic heterogeneities in the human heart can attract rotors / A. Defauw, N. Vandersickel, P. Dawyndt, A.V. Panfilov // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2014. Vol. 307. № 10. P. H1456–H1468.
- 104. di Bernardo, D. Effect of changes in heart rate and in action potential duration on the electrocardiogram T wave shape / D. di Bernardo, P. Langley, A. Murray // Physiol Meas. 2002. Vol. 23. № 2. P. 355–364.
- 105. Di Diego, J.M. Cellular basis for ST-segment changes observed during ischemia / J.M. Di Diego,
 C. Antzelevitch // J Electrocardiol . 2003. Vol. 36 (Suppl). P. 1–5.
- 106. Di Diego, J.M. Optical and electrical recordings from isolated coronary-perfused ventricular wedge preparations / J.M. Di Diego, S. Sicouri, R.C. Myles et al. //J Mol Cell Cardiol. – 2013. – Vol. 54. – P. 53–64.
- 107. Dilaveris, P. Changes of the T-wave amplitude and angle: an early marker of altered ventricular repolarization in hypertension / P. Dilaveris, E. Gialafos, J. Poloniecki et al. // Clin Cardiol. 2000. Vol. 23. № 8. P. 600–606.

- 108. Dilaveris, P. Determinants of electrocardiographic and spatial vectorcardiographic descriptors of ventricular repolarization in normal subjects / P. Dilaveris, A. Pantazis, E. Gialafos et al. // Am J Cardiol. – 2001. – Vol. 88. – № 8. – P. 912–914.
- 109. Donohoe, P. An altered repolarizing potassium current in rat cardiac myocytes after subtotal nephrectomy / P. Donohoe, B.M. Hendry, O.V. Walgama et al. // J Am Soc Nephrol. – 2000. – Vol. 11. – № 9. – P. 1589–1599.
- 110. Douglas, R.A. Global and regional ventricular repolarization study by body surface potential mapping in patients with left bundle-branch block and heart failure undergoing cardiac resynchronization therapy / R.A. Douglas, N. Samesima, M.M. Filho et al. // Ann Noninvasive Electrocardiol. 2012. Vol. 17. № 2. P. 123–129.
- 111. Dower, G.E. Deriving the 12-lead electrocardiogram from four (EASI) electrodes / G.E. Dower,
 A. Yakush, S.B. Nazzal et al. // J Electrocardiol. 1988. Vol. 21 (Suppl.). –P. 182–187.
- 112. Draisma, H.H. Elucidation of the spatial ventricular gradient and its link with dispersion of repolarization // H.H. Draisma, M.J. Schalij, E.E. van der Wall, C.A. Swenne // Heart Rhythm. 2006. Vol. 3. № 9. P. 1092–1099.
- 113. Durrer, D. Total excitation of the isolated human heart / D. Durrer, R.T. van Dam, G.E. Freud et al. // Circulation. – 1970. – Vol. 41. – № 6. – P. 899–912.
- 114. Ewing, D.J. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients / D.J. Ewing, O. Boland, J.M. Neilson et al. // Diabetologia. 1991. Vol. 34. № 3. P. 182–185.
- 115. Fereniec, M. Risk assessment of ventricular arrhythmia using new parameters based on high resolution body surface potential mapping / M. Fereniec, G. Stix, M. Kania et al. // Med Sci Monit. – 2011. – Vol. 17. –№ 3. – P. 26–33.
- 116. Fish, J.M. Epicardial activation of left ventricular wall prolongs QT interval and transmural dispersion of repolarization: implications for biventricular pacing / J.M. Fish, J.M. Di Diego, V. Nesterenko, C. Antzelevitch // Circulation. 2004. Vol. 109. № 17. P. 2136–2142.
- 117. Frank, E. An accurate, clinically practical system for spatial vectorcardiography / E. Frank // Circulation.- 1956. - Vol. 13. - № 5. - P. 737-749.
- 118. Franz, M.R Monophasic action potential mapping in human subjects with normal electrocardiograms: direct evidence for the genesis of the T-wave / M.R. Franz, K. Bargheer, W. Rafflenbeul et al. // Circulation. – 1987. – Vol. 75. – P. 379–386.
- 119. Fuller, M.S. Estimates of repolarization dispersion from electrocardiographic measurements / M.S. Fuller, G. Sándor, B. Punske et al. // Circulation. 2000. Vol. 102. –№ 6. P. 685–691.
- 120. Geselowitz, D.B. Dipole theory in electrocardiography / D.B. Geselowitz // Amer J Cardiol. –
 1964. Vol. 14. № 3. P. 301–306.

- 121. Gettes, L.S. Local myocardial biochemical and ionic alterations during myocardial ischaemia and reperfusion / L.S. Gettes, W.E. Cascio, T. Johnson, W.F. Fleet // Drugs. – 1991. – Vol. 42 (Suppl. 1). – P. 7–13.
- 122. Ghista, D. N. Frontal plane vectorcardiograms: theory and graphics visualization of cardiac health status / D.N. Ghista, U.R. Acharya, T.J. Nagenthiran // J Med Syst. – 2010. – Vol. 34. –№ 4. – P. 445–458.
- 123. Gialafos, E. Abnormal spatial QRS-T angle, a marker of ventricular repolarisation, predicts serious ventricular arrhythmia in systemic sclerosis / E. Gialafos, P. Konstantopoulou, C. Voulgari et al. // Clin Exp Rheumatol. 2012 Vol. 30. № 3. P. 327–331.
- 124. Glukhov, A.V. Transmural dispersion of repolarization in failing and nonfailing human ventricle
 / A.V. Glukhov, V.V. Fedorov, Q. Lou et al. // Circ Res. 2010. Vol. 106. № 5. P. 981–991.
- 125. Goya-Esteban, R. Nonparametric signal processing validation in T-wave alternans detection and estimation / R. Goya-Esteban, O. Barquero-Pérez, M. Blanco-Velasco et al // IEEE Trans Biomed Eng. – 2014. – Vol. 61. – № 4. – P. 1328–1338.
- 126. Guldenring, D. The derivation of the spatial QRS-T angle and the spatial ventricular gradient using the Mason-Likar 12-lead electrocardiogram / D. Guldenring, D.D. Finlay, R.R. Bond // J Electrocardiol. – 2015. – Vol. 48. – № 6. – P. 1045–1052.
- 127. Gulrajani, R.M. A simulation study of the effects of torso inhomogeneities on electrocardiographic potentials, using realistic heart and torso models // R.M. Gulrajani, G.E. Mailloux // Circulat Res. – 1983. – Vol. 52. – № 1. – P. 45–56.
- 128. Gurev, V. Models of cardiac electromechanics based on individual hearts imaging data: imagebased electromechanical models of the heart / V. Gurev, T. Lee, J. Constantino et al. // Biomech Model Mechanobiol. – 2011. – Vol. 10. – № 3. – P. 295–306.
- 129. Haarmark, C. The prognostic value of the Tpeak-Tend interval in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction / C. Haarmark, P.R. Hansen, E. Vedel-Larsen et al. // J Electrocardiol. 2009. Vol. 42. № 6. P. 555–560.
- Hale, S.L. Myocardial hypothermia: a potential therapeutic technique for acute regional myocardial ischemia / S.L. Hale, R.A. Kloner // J Cardiovasc Electrophysiol. 1999. Vol. 10. № 3. P. 405–413.
- Han, J. Nonuniform recovery of excitability in ventricular muscle / J. Han, G.K. Moe // Circ.
 Res. 1964. Vol. 14. № 1. P. 44-60.
- 132. Hänninen, H. ST-T integral and T-wave amplitude in detection of exercise-induced myocardial ischemia evaluated with body surface potential mapping / H. Hänninen, P. Takala, J. Rantonen et al. // J Electrocardiol. 2003. Vol. 36. № 2. P. 89–98.

- 133. Higuchi, T. T wave polarity related to the repolarization process of epicardial and endocardial ventricular surfaces / T. Higuchi, Y. Nakaya // Am Heart J. 1984. Vol. 108. № 2. P. 290–295.
- 134. Hill, J.L. Effect of acute coronary artery occlusion on local myocardial extracellular K+ activity in swine / J.L. Hill, L.S. Gettes // Circulation. – 1980. – Vol. 61. – № 4. – P. 768–778.
- 135. Hodgkin, A.L. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve / A.L. Hodgkin, A.F. Huxley // J Physiol. – 1952. – Vol. 117. – № 4. – P. 500–544.
- 136. Holland, R.P. The QRS complex during myocardial ischemia. An experimental analysis in the porcine heart / R.P. Holland, H. Brooks // J Clin Invest. 1976. Vol. 57. № 3. P. 541–550.
- 137. Hund, T.J. Rate dependence and regulation of action potential and calcium transient in a canine cardiac ventricular cell model / T.J. Hund, Y. Rudy // Circulation. 2004. Vol. 110. № 20. P. 3168–3174.
- Hunter, P.J. The IUPS Physiome Project. International Union of Physiological Sciences / P.J. Hunter, P.M. Nielsen, D. Bullivant. Novartis Found Symp. – 2002. – Vol. 247. – P. 207–217.
- 139. Hunter, P.J. The Cardiac Physiome Project / P.J. Hunter, N.P. Smith // J Physiol. 2016. Vol. 594. № 23. P. 6815–6816.
- 140. Hurst, J.W. Thoughts about the ventricular gradient and its current clinical use (part II of II) / J.W. Hurst // Clin Cardiol. 2005. Vol. 28. № 5. P. 219–224.
- 141. Hurst, J.W. Thoughts about the ventricular gradient and its current clinical use (Part I of II) / J.W. Hurst // Clin Cardiol. 2005. Vol. 28. № 4. P. 175–180.
- 142. Icli, A. Prognostic value of Tpeak-Tend interval in patients with acute pulmonary embolism / A. Icli, M. Kayrak, H. Akilli // BMC Cardiovasc Disord. 2015. Vol. 15. P. 99-107.
- 143. Ikefuji, H. Visualization of cardiac dipole using a current density map: detection of cardiac current undetectable by electrocardiography using magnetocardiography / H. Ikefuji, M. Nomura, Y. Nakaya et al. // J. Med. Invest. 2007. Vol. 54. № 1–2. P. 116-123.
- Izumi, D. The peak-to-end of the T wave in the limb ECG leads reflects total spatial rather than transmural dispersion of ventricular repolarization in an anthopleurin A model of prolonged QT interval / D. Izumi, M. Chinushi, K. Iijima et al. // Heart Rhythm. 2012. Vol. 9. № 5. P. 796–803.
- 145. Janse, M.J. Repolarization gradients in the intact heart: transmural or apico-basal? / M.J. Janse, R. Coronel, T. Opthof, E.A. Sosunov // Prog. Biophys. Mol. Biol. 2012. Vol. 109. № 1–2. P. 6–15.

- 146. Janse, M.J. Counterpoint: M cells do not have a functional role in the ventricular myocardium of the intact heart / M.J. Janse, R. Coronel, T. Opthof // Heart Rhythm. 2011. Vol. 8. № 6. P. 934–937.
- 147. Janse, M.J. Repolarization gradients in the canine left ventricle before and after induction of short-term cardiac memory / M.J. Janse, E.A. Sosunov, R. Coronel et al. // Circulation. 2005. Vol. 112. № 12. P. 1711–1718.
- 148. Joyner, R.W. (1986) Modulation of repolarization by electrotonic interactions / R.W. Joyner // Jpn. Heart J. – 1986. – Vol. 27 (Suppl. 1). – № 12. – P. 167–183.
- 149. Kanai, A. Optical mapping reveals that repolarization spreads anisotropically and is guided by fiber orientation in guinea pig hearts / A. Kanai, G. Salama // Circ Res. 1995. Vol. 77. № 4. P. 784–802.
- 150. Kandel, S.M. The Mechanism of Reflection Type Reentry: A Simulation Study / S.M. Kandel,
 B.J. Roth // J Cardiovasc Electrophysiol. 2015. Vol. 26. № 12. P. 1370–1375.
- 151. Kautzner, J. QT interval dispersion and its clinical utility / J. Kautzner, M. Malik // Pacing Clin Electrophysiol. – 1997. – Vol. 20. – № 10 (Part 2). – P. 2625–2640.
- 152. Kayvanpour, E. Towards Personalized Cardiology: Multi-Scale Modeling of the Failing Heart / E. Kayvanpour, T. Mansi, F. Sedaghat-Hamedani et al. // PLoS One 2015. Vol. 10. № 7. P. e0134869.
- 153. Keller, D.U. Influence of I(Ks) heterogeneities on the genesis of the T-wave: a computational evaluation / D.U. Keller, D.L. Weiss, O. Dossel, G. Seemann // IEEE Trans Biomed Eng. 2012. Vol. 59. № 2. P. 311–322.
- 154. Kharin, S.N. Depolarisation and repolarisation sequences of ventricular epicardium in chickens (Gallus gallus domesticus) / S.N. Kharin // Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. 2004. Vol. 137. № 1. P. 237–244.
- 155. Kimura, S. Simultaneous recording of action potentials from endocardium and epicardium during ischemia in the isolated cat ventricle: relation of temporal electrophysiologic heterogeneities to arrhythmias / S. Kimura, A.L. Bassett, T. Kohya et al. // Circulation. 1986. Vol. 74. № 2. P. 401–409.
- 156. Kittnar, O. Analysis of the electrical heart field / O. Kittnar, M. Mlcek // Physiol Res. 2010. –
 Vol. 59 (Suppl 1). P. 19–24.
- 157. Kittnar, O. QT dispersion and electrical heart field morphology in patients treated with dosulepin
 / O. Kittnar, I. Paclt, M. Mlcek et al. // Physiol Res. 2004. Vol. 53. № 4. P. 379–386.
- 158. Kittnar, O. Repolarization pattern of body surface potential maps (BSPM) in coronary artery disease / O. Kittnar, J. Slavícek, M. Vávrová et al. // Physiol Res. – 1993. – Vol. 42. – № 2. – P. 123–130.

- Kiyosue, T. Ionic mechanisms of action potential prolongation at low temperature in guinea-pig ventricular myocytes / T. Kiyosue, M. Arita, H. Muramatsu et al. // J Physiol. – 1993. – Vol. 468. – P. 85–106.
- 160. Kléber, A.G. Mechanism and time course of S-T and T-Q segment changes during acute regional myocardial ischemia in the pig heart determined by extracellular and intracellular recordings // A.G. Kléber, M.J. Janse, F.J. van Capelle, D. Durrer // Circ Res. 1978. Vol. 42. № 5. P. 603–613.
- 161. Kongstad, O. Epicardial and endocardial dispersion of ventricular repolarization. A study of monophasic action potential mapping in healthy pigs / O. Kongstad, Y. Xia, Y. Liang et al. // Scand Cardiovasc J. – 2005. – Vol. 39. – № 6. – P. 342–347.
- 162. Kongstad, O. Ventricular repolarization sequences on the epicardium and endocardium. Monophasic action potential mapping in healthy pigs / O. Kongstad, Y. Xia, Y. Liu et al. // J Electrocardiol. – 2012. – Vol. 45. – № 1. – P. 49–56.
- 163. Kors, J.A. Spatial QRS-T angle as a risk indicator of cardiac death in an elderly population / J.A. Kors, I. Kardys, I.M. van der Meer et al. // J Electrocardiol. 2003. Vol. 36 (Suppl.) P. 113–114.
- 164. Kors, JA. Lead transformations and the dipole approximation: Practical applications / J.A. Kors
 // J Electrocardiol. 2015. Vol. 48. № 6. P. 1040–1044.
- 165. Kosuge, M. Differences in negative T waves among acute coronary syndrome, acute pulmonary embolism, and Takotsubo cardiomyopathy / M. Kosuge, T. Ebina, K. Hibi et al. // Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. – 2012. – Vol. 1. – № 4. – P. 349–357.
- 166. Kuo, C.S. Characteristics and possible mechanism of ventricular arrhythmia dependent on the dispersion of action potential durations / C.S. Kuo, K. Munakata, C.P. Reddy, B. Surawicz // Circulation. – 1983. – Vol. 67. – № 6. – P. 1356–1367.
- 167. Le Grice, I.J. Laminar structure of the heart: ventricular myocyte arrangement and connective tissue architecture in the dog / I.J. Le Grice, B.H. Smaill, L.Z. Chai // Am.J.Physiol. – 1995. – Vol. 269. – P. H571–H582.
- 168. Lengyel, C. Role of slow delayed rectifier K+-current in QT prolongation in the alloxan-induced diabetic rabbit heart / C. Lengyel, L. Virág, P.P. Kovács et al. // Acta Physiol (Oxf). 2008. Vol. 192. № 3. P. 359–368.
- 169. Li, D. Source of electrocardiographic ST changes in subendocardial ischemia / D. Li, C.Y. Li,
 A.C. Yong, D. Kilpatrick // Circ Res. 1998. Vol. 82. № 9. P. 957–970.
- 170. Liu, D.W. Ionic bases for electrophysiological distinctions among epicardial, midmyocardial, and endocardial myocytes from the free wall of the canine left ventricle / D.W. Liu, G.A. Gintant, C. Antzelevitch // Circ Res. 1993. Vol. 72. № 3. P. 671–687.

- 171. Lorange, M. A computer heart model incorporating anisotropic propagation. I. Model construction and simulation of normal activation / M. Lorange, R.M. Gulrajani // J Electrocardiol. 1993. Vol. 26. № 4. P. 245–261.
- 172. Lukas, A. Differences in the electrophysiological response of canine ventricular epicardium and endocardium to ischemia. Role of the transient outward current / A. Lukas, C. Antzelevitch // Circulation. – 1993. – Vol. 88. – № 6. – P. 2903–2915.
- 173. Luo, C.H. A model of the ventricular cardiac action potential. Depolarization, repolarization, and their interaction / C.H. Luo, Y. Rudy // Circ Res. – 1991. – Vol. 68. – № 6. – P. 1501–1526.
- 174. Macfarlane, PW. Measurement of QT dispersion / P.W. Macfarlane // Heart. 1998. Vol. 80.
 № 5. P. 421–423.
- 175. MacLeod, R.S. Effects of heart position on the body-surface electrocardiogram / R.S. MacLeod,
 Q. Ni, B. Punske et al. // J Electrocardiol. 2000. Vol. 33(Suppl). P. 229–237.
- 176. Mafi Rad, M. Vectorcardiographic QRS area identifies delayed left ventricular lateral wall activation determined by electroanatomic mapping in candidates for cardiac resynchronization therapy / M. Mafi Rad, G.W. Wijntjens, E.B. Engels et al. // Heart Rhythm. 2016. Vol. 13. № 1. P. 217–225.
- 177. Magyar, J. Action potentials and potassium currents in rat ventricular muscle during experimental diabetes / J. Magyar, Z. Rusznák, P. Szentesi et al. // J. Mol. Cell. Cardiol. 1992. Vol. 24. P. 841–853.
- 178. Mahajan, A. A rabbit ventricular action potential model replicating cardiac dynamics at rapid heart rates / A. Mahajan, Y. Shiferaw, D. Sato et al. // Biophys. J. – 2008. – Vol. 94. – № 2. – P. 392–410.
- 179. Mainardi, L. Some theoretical results on the observability of repolarization heterogeneity on surface ECG / L. Mainardi, R. Sassi // J Electrocardiol. 2013. Vol. 46. № 3. P. 270–275.
- 180. Major, P. A novel transgenic rabbit model with reduced repolarization reserve: long QT syndrome caused by a dominant-negative mutation of the KCNE1 gene / P. Major, I. Baczkó, L. Hiripi et al. // Br J Pharmacol. 2016. Vol. 173. № 12. P. 2046–2061.
- 181. Malik, M. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion / M. Malik, V.N. Batchvarov // J Am Coll Cardiol. 2000. Vol. 36. № 6. P. 1749–1766.
- 182. Man, S. Vectorcardiographic diagnostic & prognostic information derived from the 12-lead electrocardiogram: Historical review and clinical perspective / S. Man S, A.C. Maan, M.J. Schalij, C.A. Swenne // J Electrocardiol. 2015. Vol. 48. № 4. P. 463–475.
- 183. Mandel, W.J. Analysis of T-wave abnormalities associated with myocardial infarction using a theoretic model / W.J. Mandel, M.J. Burgess, J. Jr. Neville, J.A. Abildskov // Circulation. – 1968. – Vol. 38. – № 1. – P. 178–188.

- 184. Markhasin, V.S. Mechano-electric interactions in heterogeneous myocardium: development of fundamental experimental and theoretical models / V.S. Markhasin, O. Solovyova, L.B. Katsnelson et al. // Prog Biophys Mol Biol. – 2003. – Vol. 82. – № 1–3. – P. 207–220.
- 185. Meijborg, V.M. Electrocardiographic T wave and its relation with ventricular repolarization along major anatomical axes / V.M. Meijborg, C.E. Conrath, T. Opthof et al. // Circ Arrhythm Electrophysiol. – 2014. – Vol. 7. – № 3. – P. 524–531.
- 186. Meijs, L.P. An electrocardiographic sign of ischemic preconditioning / L.P. Meijs, L. Galeotti,
 E.P. Pueyo et al. // Am J Physiol Heart Circ Physiol . 2014. Vol. 307. № 1. P. H80–H87.
- 187. Mlcek, M. Significance of the mathematical model of cardiac electrical field for the interpretation of experimental data / M. Mlcek, O. Kittnar // Cas Lek Cesk. 2004. Vol. 143. № 9. P. 603–613.
- 188. Morita, S.T. Analysis of action potentials in the canine ventricular septum: no phenotypic expression of M cells / S.T. Morita, D.P. Zipes, H. Morita, J. Wu // Cardiovasc Res. 2007. Vol. 74. № 1. P. 96–103.
- 189. Myles, R.C. Effect of activation sequence on transmural patterns of repolarization and action potential duration in rabbit ventricular myocardium / R.C. Myles, O. Bernus, F.L. Burton et al. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010. Vol. 299. № 6. P. H1812–H1822.
- 190. Nanke, T. Clinical significance of the dispersion of the activation--recovery interval and recovery time as markers for ventricular fibrillation susceptibility in patients with Brugada syndrome / T. Nanke, K. Nakazawa, M. Arai et al. // Circ J. 2002. Vol. 66. № 6. P. 549–552.
- 191. Nerbonne, J.M. Molecular physiology of cardiac repolarization / J.M. Nerbonne, R.S. Kass // Physiol Rev. – 2005. – Vol. 85. – № 4. – P. 1205–1253.
- 192. Newton, J.C. Estimated global epicardial distribution of activation rate and conduction block during porcine ventricular fibrillation / J.C. Newton, P.L. Johnson, R.K. Justice et al. // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2002. – Vol. 13. – № 10. – P. 1035–1041.
- 193. Nguyên, U.C. An in-silico analysis of the effect of heart position and orientation on the ECG morphology and vectorcardiogram parameters in patients with heart failure and intraventricular conduction defects / U.C. Nguyên, M. Potse, F. Regoli et al. // J Electrocardiol. – 2015. – Vol. 48. – № 4. – P. 617–625.
- 194. Niederer, S.A. An improved numerical method for strong coupling of excitation and contraction models in the heart / S.A. Niederer, N.P. Smith // Prog Biophys Mol Biol. – 2008. – Vol. 96. – № 1–3. – P. 90–111.

- 195. Nishimura, M. The genesis of bifid T waves: experimental demonstration in isolated perfused rabbit hearts / M. Nishimura, Y. Watanabe, H. Toda // Int J Cardiol. – 1984. – Vol. 6. – № 1. – P. 1–16.
- 196. Noble, D. A modification of the Hodgkin--Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pace-maker potentials / D. Noble // J Physiol. 1962. Vol. 160. № 1–3. P. 317–352.
- 197. Noble, D. Ionic mechanisms controlling the action potential duration and the timing of repolarization / D. Noble // Jpn Heart J. 1986. Vol. 27. Suppl. 1. P. 3-19.
- 198. Noble D. Successes and failures in modeling heart cell electrophysiology / D. Noble // Heart Rhythm. – 2011. – Vol. 8. – № 11. – P. 1798–1803.
- 199. Noble, D. The interpretation of the T wave of the electrocardiogram / D. Noble, I. Cohen // Cardiovasc. Res. – 1978. – Vol. 12. – № 1. – P. 13–27.
- 200. Okada, J. Transmural and apicobasal gradients in repolarization contribute to T-wave genesis in human surface ECG / J. Okada, T. Washio, A. Maehara et al. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2011. Vol. 301. № 1. P. H200– H208.
- 201. Opthof, T. Is there a significant transmural gradient in repolarization time in the intact heart? Repolarization Gradients in the Intact Heart / T. Opthof, R. Coronel, M.J. Janse // Circ Arrhythm Electrophysiol. – 2009. – Vol. 2. – № 1. – P.89–96.
- 202. Opthof, T. Transmural dispersion in LQT3 and arrhythmogenesis / T. Opthof, R. Coronel // Cardiovasc Res. 2005. Vol. 68. № 2. P. 336–337.
- 203. Opthof, T. Dispersion in ventricular repolarization in the human, canine and porcine heart / T. Opthof, M.J. Janse, V.M. Meijborg et al. // Prog Biophys Mol Biol. 2016. Vol. 120. № 1–3. P. 222–235.
- 204. Opthof, T. Dispersion of repolarization in canine ventricle and the electrocardiographic T wave: Tp-e interval does not reflect transmural dispersion / T. Opthof, R. Coronel, F.J. Wilms-Schopman et al. // Heart Rhythm. – 2007. – Vol. 4. – № 3. – P. 341–348.
- 205. Osaka, T. Effects of activation sequence and anisotropic cellular geometry on the repolarization phase of action potential of dog ventricular muscles / T. Osaka, I. Kodama, N. Tsuboi et al. // Circulation. – 1987. – Vol. 76. – № 1. – P. 226–236.
- 206. Ovechkin, A.O. Functional role of myocardial electrical remodeling in diabetic rabbits / A.O. Ovechkin, M.A. Vaykshnorayte, K.A. Sedova et al. // Can J Physiol Pharmacol. 2015. Vol. 93. № 4. P. 245–252.
- 207. Ovechkin, A.O. Esmolol abolishes repolarization gradients in diabetic rabbit hearts / A.O. Ovechkin, M.A. Vaykshnorayte, K.A. Sedova et al. // Exp. Clin. Cardiol. 2014. Vol. 20. P. 3780–3793.
- 208. Pandit, S.V. Left-to-right ventricular differences in I(KATP) underlie epicardial repolarization gradient during global ischemia / S.V. Pandit, K. Kaur, S. Zlochiver et al. // Heart Rhythm. – 2011. – Vol. 8. – № 11. – P. 1732–1739.

- 209. Panikkath, R. Tpeak-to-tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death / R. Panikkath, K. Reinier, A. Uy-Evanado et al. // Circ Arrhythm Electrophysiol. 2011. Vol. 4. № 4. P. 441–447.
- 210. Patel, C. Is there a significant transmural gradient in repolarization time in the intact heart?: Cellular basis of the T wave: a century of controversy / C. Patel, J.F. Burke, H. Patel et al. // Circ Arrhythm Electrophysiol. – 2009. – Vol. 2. – P. 80–88.
- 211. Paventi, S. QT dispersion and early arrhythmic risk during acute myocardial infarction / S. Paventi, U. Bevilacqua, M.A. Parafati et al. // Angiology. 1999. Vol. 50. № 3. P. 209–215.
- 212. Poelzing, S. Heterogeneous ventricular chamber response to hypokalemia and inward rectifier potassium channel blockade underlies bifurcated T wave in guinea pig / S. Poelzing, R. Veeraraghavan // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007. Vol. 292. № 6. P. H3043–3051.
- 213. Pollard, A.E. The construction of an anatomically based model of the human ventricular conduction system / A.E. Pollard, R.C. Barr // IEEE Trans Biomed Eng. 1990. Vol. 37. № 12. P. 1173–1185.
- Porthan, K. Predictive value of electrocardiographic T-wave morphology parameters and T-wave peak to T-wave end interval for sudden cardiac death in the general population / K. Porthan, M. Viitasalo, L. Toivonen et al. // Circulation Arrhythmia and electrophysiology. 2013. Vol. 6. № 4. P. 690–696.
- 215. Pravdin, S.F. Mathematical model of the anatomy and fibre orientation field of the left ventricle of the heart / S.F. Pravdin, V.I. Berdyshev, A.V. Panfilov et al. // BioMedical Engineering OnLine. – 2013. – Vol. 12:54. – P. 1–21.
- 216. Pravdin, S.F. Electrical wave propagation in an anisotropic model of the left ventricle based on analytical description of cardiac architecture / S.F. Pravdin, H. Dierckx, L.B. Katsnelson et al. // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 5. P. e93617.
- 217. Priori, S.G. Molecular biology of the long QT syndrome: impact on management / S.G. Priori, C. Napolitano, V. Paganini et al. // Pacing Clin Electrophysiol. 1997. Vol. 20. № 8 (Part 2). P. 2052–2057.
- 218. Pullan, A.J. Cardiac electrical activity from heart to body surface and back again / A.J. Pullan,
 M.L. Buist, G.B. Sands et al. // J Electrocardiol. 2003. Vol. 36 (Suppl.). P. 63–67.
- 219. Quinn, T.A. Cardiac mechano-electric coupling research: fifty years of progress and scientific innovation / T.A. Quinn, P. Kohl, U. Ravens // Prog Biophys Mol Biol. 2014. Vol. 115. № 2–3. P. 71–75.

- 220. Ramakers, C. Molecular and electrical characterization of the canine cardiac ventricular septum /
 C. Ramakers, M. Stengl, R.L. Spätjens et al. // J Mol Cell Cardiol. 2005. Vol. 38. № 1. P. 153–161.
- 221. Ramsey, M. Comparison of measured torso potentials with those simulated from epicardial potentials for ventricular depolarization and repolarization in the intact dog / M. Ramsey, R.C. Barr, M.S. Spach // Circ Res. 1977. Vol. 41. № 5. P. 660–672.
- 222. Rautaharju, P.M. A hundred years of progress in electrocardiography. 2: The rise and decline of vectorcardiography / P.M. Rautaharju // Can J Cardiol. 1988. Vol. 4. № 2. P. 60–71.
- 223. Rautaharju, P.M. QT and dispersion of ventricular repolarization: the greatest fallacy in electrocardiography in the 1990s / P.M. Rautaharju // Circulation. 1999. Vol. 99. № 18. P. 2477–2478.
- 224. Rautaharju, P.M. ST segment deviation counterpoise a different perspective / P.M. Rautaharju
 // J Electrocardiol. 2006. Vol. 39. № 2. P. 160–161.
- 225. Relan, J. Sermesant M.Personalization of a cardiac electrophysiology model using optical mapping and MRI for prediction of changes with pacing / J. Relan, M. Pop, H. Delingette et al. // IEEE Trans Biomed Eng. 2011. Vol. 58. № 12. P. 3339–3349.
- 226. Reynolds, E.W. An experimental study of the electromotive forces of the heart / E.W. Reynolds,
 D.A. Weller // Am H J. 1965. Vol. 969. № 1. P. 56–61.
- 227. Rocha, B.M. An electromechanical left ventricular wedge model to study the effects of deformation on repolarization during heart failure / B.M. Rocha, E.M. Toledo, L.P. Barra, R.W. dos Santos // Biomed Res Int. – 2015. – Vol. 2015. – ID 465014. – P. 1–12.
- 228. Roukoz, H. Elevation and inverted T wave as another normal variant mimicking acute myocardial infarction: the prevalence, age, gender, and racial distribution / H. Roukoz, K. Wang ST // Ann Noninvasive Electrocardiol. 2011. Vol. 16. № 1. P. 64–69.
- 229. Rudy, Y. The electrocardiographic inverse problem / Y. Rudy, H.S. Oster // Crit Rev Biomed Eng. 1992. Vol. 20. № 1–2. P. 24–45.
- 230. Ruiz Petrich, E. Early action potential shortening in hypoxic hearts: role of chloride current(s) mediated by catecholamine release / E. Ruiz Petrich, A. Ponce Zumino, O.F. Schanne // J Mol Cell Cardiol. 1996. Vol. 28. № 2. P. 279–290.
- 231. Salama, G. Hypoxia and hypothermia enhance spatial heterogeneities of repolarization in guinea pig hearts: analysis of spatial autocorrelation of optically recorded action potential durations / G. Salama, A.J. Kanai, D. Huang et al. // J Cardiovasc Electrophysiol. 1998. Vol. 9. № 2. P. 164–183.

- 232. Sanjuan, R. Acute myocardial infarction: high risk ventricular tachyarrhythmias and admission glucose level in patients with and without diabetes mellitus / R. Sanjuan, M.L. Blasco, H. Martinez-Maicas et al. // Curr Diabetes Rev. 2011. Vol. 7. № 2. P. 126–134.
- 233. Sathananthan, G. Computed tomography-guided in vivo cardiac orientation and correlation with ECG in individuals without structural heart disease and in age-matched obese and older individuals / G. Sathananthan, G. Aggarwal, S. Zahid et al. // Clin Anat. 2015. V. 28. № 4. P. 487–493.
- 234. Scherptong, R.W. Normal limits of the spatial QRS-T angle and ventricular gradient in 12-lead electrocardiograms of young adults: dependence on sex and heart rate / R.W. Scherptong, I.R. Henkens, S.C. Man et al. // J Electrocardiol. 2008. V. 41. № 6. P. 648–655.
- 235. Schreurs, C.A. The spatial QRS-T angle in the Frank vectorcardiogram: accuracy of estimates derived from the 12-lead electrocardiogram / C.A. Schreurs, A.M. Algra, S.C. Man et al. // J Electrocardiol. 2010. V. 43. № 4. P. 294–301.
- 236. Sedova, K.A. Ventricular electrical heterogeneity in experimental diabetes mellitus: effect of myocardial ischemia / K.A. Sedova, M.A. Vaykshnorayte, A.O. Ovechkin et al. // Physiol Res. 2016. V. 65. № 3. P. 437–445.
- 237. Sekiya, S. Distribution of action potential durations in the canine left ventricle / S. Sekiya, S. Ichikawa, T. Tsutsumi, K. Harumi // Jpn Heart J. 1984. V. 25. № 2. P. 181–194.
- 238. Sekiya, S. Nonuniform action potential durations at different sites in canine left ventricle / S. Sekiya, S. Ichikawa, T. Tsutsumi, K. Harumi // Jpn Heart J. 1983. V. 24. № 6. P. 935–945.
- 239. Shaw, R.M. Electrophysiologic effects of acute myocardial ischemia: a theoretical study of altered cell excitability and action potential duration / R.M. Shaw, Y. Rudy // Cardiovasc Res. 1997. V. 35. № 2. P. 256–272.
- 240. Sher, A.A. The role of the Na+/Ca2+ exchangers in Ca2+ dynamics in ventricular myocytes / A.A. Sher, P.J. Noble, R. Hinch et al. // Prog Biophys Mol Biol. 2008. V. 96. № 1–3. P. 377–398.
- 241. Sicouri, S. A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle: The M cell. / S. Sicouri, C. Antzelevitch // Circ Res. 1991. V. 68. № 6. P. 1729–1741.
- 242. Sicouri, S. Transseptal dispersion of repolarization and its role in the development of Torsade de Pointes arrhythmias / S. Sicouri, A. Glass, M. Ferreiro, C. Antzelevitch // J Cardiovasc Electrophysiol. 2010. Vol. 21. № 4. P. 441–447.
- 243. Silva, J. Mechanism of pacemaking in I(K1)-downregulated myocytes / J .Silva, Y. Rudy // Circ Res. - 2003. - Vol. 92. - № 3. - P. 261-263.

- 244. Smetana, P. Assessment of repolarization heterogeneity for prediction of mortality in cardiovascular disease: peak to the end of the T wave interval and nondipolar repolarization components / P. Smetana, A. Schmidt, M. Zabel et al. // J Electrocardiol. 2011. Vol. 44. № 3. P. 301–308.
- 245. Smith, J. Electrical alternans and cardiac electrical instability / J. Smith, E. Clancy, C. Valeri et al. // Circulation. 1988. Vol. 77. P. 110–121.
- 246. Solovyova, O. Activation sequence as a key factor in spatio-temporal optimization of myocardial function / O. Solovyova, L.B. Katsnelson, P. Konovalov et al. // Philos Trans A Math Phys Eng Sci. – 2006. – Vol. 364. – P. 1367–1383.
- 247. Spach, M.S. Origin of body surface QRS and T wave potentials from epicardial potential distributions in the intact chimpanzee / M.S. Spach, R.C. Barr, C.F. Lanning, P.C. Tucek // Circulation. 1977. Vol. 55. № 2. P. 268–288.
- 248. Spekhorst, H. Body surface mapping during percutaneous transluminal coronary angioplasty. QRS changes indicating regional myocardial conduction delay / H. Spekhorst, A. SippensGroenewegen, G.K. David et al. // Circulation. – 1990. – Vol. 81. – P. 840.
- 249. Sperelakis, N. Effects of temperature and metabolic poisons on membrane potentials of cultured heart cells / N. Sperelakis, D. Lehmkuhl // Am J Physiol. 1967. Vol. 213. № 3. P. 719–724.
- 250. Srinivasan, N.T. Ventricular stimulus site influences dynamic dispersion of repolarization in the intact human heart / N.T. Srinivasan, M. Orini, R.B. Simon et al. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2016. Vol. 311. № 3. P. H545–H554.
- 251. Statters, D.J. QT dispersion: problems of methodology and clinical significance / D.J. Statters, M. Malik, D.E. Ward, A.J. Camm // J Cardiovasc Electrophysiol. 1994. Vol. 5. № 8. P. 672–685.
- 252. Stewart, P. Mathematical models of the electrical action potential of Purkinje fibre cells / P. Stewart, O.V. Aslanidi, D. Noble et al. // Philos Trans A Math Phys Eng Sci. 2009. Vol. 367. P. 2225–2255.
- 253. Streeter, D.D. An engineering analysis of myocardial fiber orientation in the pig's left ventricle in systole / D.D. Streeter, D.L. Bassett // Anat. Rec. – 1966. – Vol. 155. – P. 503–511.
- 254. Strom, M. Gap junction heterogeneity as mechanism for electrophysiologically distinct properties across the ventricular wall / M. Strom, X. Wan, S. Poelzing et al. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2010. – Vol. 298. – № 3. – P. H787–794.
- 255. Szathmáry, V. Effect of different sources of ventricular repolarization heterogeneity on the resultant cardiac vectors. A model study / V. Szathmáry, I. Ruttkay-Nedecký // Stud Health Technol Inform. – 2002. – Vol. 90. – P. 88–92.

- 256. Taccardi, B. Intramural activation and repolarization sequences in canine ventricles. Experimental and simulation studies / B. Taccardi, B.B. Punske, F. Sachse et al. // J Electrocardiol. – 2005. – Vol. 38. – Suppl. 4. – P. 131–137.
- 257. Taccardi, B. Relationships between the current field surrounding an isolated dog heart and the potential distribution on the surface of the body / B. Taccardi, C. Viganotti, E. Macchi et al. // Adv Cardiol. 1976. Vol. 16. P. 72–76.
- 258. Taccardi, B. Body surface distribution of equipotential lines during atrial depolarization and ventricular repolarization / B.Taccardi // Circ Res. 1966. Vol. 19. № 5. P. 865–878.
- 259. Taggart, P. Transmural repolarisation in the left ventricle in humans during normoxia and ischaemia / P. Taggart, P.M. Sutton, T. Opthof et al. // Cardiovasc Res. 2001. Vol. 50. № 3. P. 454–462.
- 260. Tomassoni, G. QT prolongation and dispersion in myocardial ischemia and infarction / G. Tomassoni, E. Pisano, L. Gardner et al. // Journal of electrocardiology. 1998. Vol. 30(Suppl.). P. 187–190.
- 261. Tseng, Y.Z. Additional data on body surface potential maps of ventricular repolarization in normal adults / Y.Z. Tseng // Jpn Heart J. – 1997. – Vol. 38. – № 4. – P. 473–485.
- 262. Tsunakawa, H. Dipolarity and dipole location during QRS and T wavws in normal men estimated from body surface potential distribution / H. Tsunakawa, K. Hoshino, S. Kanesaka et al. // Jpn Heart J. – 1985. – Vol. 26. – № 3. – P. 319–334.
- 263. Vahedi, F. Vectorcardiography analysis of the repolarization response to pharmacologically induced autonomic nervous system modulation in healthy subjects / F. Vahedi, J. Odenstedt, M. Hartford et al. // J. Appl. Physiol. 2012. Vol. 113. P. 386–376.
- 264. van Dam, R. Experimental study on the intramural distribution of the excitability cycle and on the form of the epicardial T wave in the dog heart in situ / R. van Dam, D. Durrer //Am Heart J. 1961. Vol. 61. P. 537–542.
- 265. van Deursen, C.J. Vectorcardiography for optimization of stimulation intervals in cardiac resynchronization therapy / C.J. van Deursen, L. Wecke, W.M. van Everdingen et al. // J Cardiovasc Transl Res. – 2015. – Vol. 8. – № 2. – P. 128–137.
- 266. Van Huysduynen, B.H. Validation of ECG indices of ventricular repolarization heterogeneity: a computer simulation study / B.H. Van Huysduynen, C.A. Swenne, H.H. Draisma et al. // Journal of cardiovascular electrophysiology. 2005. Vol. 16. № 10. P. 1097–1103.
- 267. van Oosterom, A. Potential applications of the new ECGSIM / A. van Oosterom, T.F. Oostendorp, P.M. van Dam // J Electrocardiol. 2011. Vol. 44. № 5. P. 577–583.
- 268. van Oosterom, A. Genesis of the T wave as based on an equivalent surface source model / A. van Oosterom // J Electrocardiol. – 2001. – Vol. 34. – Suppl. 2. – P. 217–227.

- 269. van Oosterom, A. The case of the QRS-T angles versus QRST integral maps A. van Oosterom // J Electrocardiol. 2014. Vol. 47. № 2. P. 144–150.
- 270. Vander Ark, C.R. An experimental study of propagated electrical activity in the canine heart / C.R. Vander Ark, E.W. Reynolds // Circ Res. 1970. Vol. 26. № 4. P. 451–460.
- 271. Vaykshnorayte, M.A. The contribution of ventricular apicobasal and transmural repolarization patterns to the development of the T wave body surface potentials in frogs (Rana temporaria) and pike (Esox lucius) / M.A. Vaykshnorayte , J.E. Azarov, A.S. Tsvetkova et al. // Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. 2011. Vol. 159. № 1. P. 39–45.
- 272. Veglio, M. The relation between QTc interval prolongation and diabetic complications / M.
 Veglio, M. Borra, L.K. Stevens et al. // Diabetologia. 1999. Vol. 42. –№ 1. P. 68–75.
- 273. Voss, F. There is no transmural heterogeneity in an index of action potential duration in the canine left ventricle / F. Voss, T. Opthof, J. Marker et al. // Heart Rhythm. 2009. Vol. 6. № 7. P. 1028–1034.
- 274. Voukydis, P.C. Electrical effects of a highly conductive mass inside the thorax / P.C. Voukydis,
 E.T. Angelakos, C.V. Nelson // Amer Heart J. 1973. V. 85. № 3. P. 382–388.
- 275. Voulgari, C. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies / C. Voulgari, D. Papadogiannis, N. Tentolouris // Vasc Health Risk Manag. – 2010. – Vol. 6. – P. 883–903.
- 276. Voulgari, C. Assessment of the Spatial QRS-T Angle by Vectorcardiography: Current Data and Perspectives / C. Voulgari, N. Tentolouris // Curr Cardiol Rev. 2009. Vol. 5. № 4. P. 251–262.
- 277. Voulgari, C. The spatial QRS-T angle: implications in clinical practice / C. Voulgari, S. Pagoni,
 S. Tesfaye et al. // Curr. Cardiol. Rev. 2013. Vol. 9. № 3. P. 197–210.
- 278. Wan, X. A topographical study of mechanical and electrical properties of single myocytes isolated from normal guinea-pig ventricular muscle / X. Wan, S.M. Bryant, G. Hart // J Anat. – 2003. – Vol. 202. – № 6. – P. 525–536.
- 279. Watanabe, I. Comparison of the effects of regional ischemia and hyperkalemia on the membrane action potentials of the in situ pig heart / I. Watanabe, A. Kanda, C.L. Engle, L.S.Gettes // J Cardiovasc Electrophysiol. 1997. Vol. 8. № 11. P. 1229–1236.
- 280. Watanabe, T. Heterogeneity of the action potential in isolated rat ventricular myocytes and tissue / T. Watanabe, L.M. Delbridge, J.O. Bustamante, T.F. McDonald // Circ Res. 1983. Vol. 52. № 3. P. 280–290.
- 281. Watanabe, T. Ventricular action potentials, ventricular extracellular potentials, and the ECG of guinea pig / T. Watanabe, P.M. Rautaharju, T.F. McDonald // Circ Res. 1985. Vol. 57. № 3. P. 362–373.

- 282. Wei, D. Comparative simulation of excitation and body surface electrocardiogram with isotropic and anisotropic computer heart models / D. Wei, O. Okazaki, K. Harumi et al. // IEEE Trans Biomed Eng. 1995. Vol. 42. № 4. P. 343–357.
- 283. Weiss, D.L. Modelling of short QT syndrome in a heterogeneous model of the human ventricular wall / D.L. Weiss, G. Seemann, F.B. Sachse, O. Dossel // Europace. 2005. Vol. 7. Suppl. 2. P. 105–117.
- 284. Widman, L.E. Electrocardiographic body surface potential maps of the QRS and T of normal young men. Qualitative description and selected quantifications / L.E. Widman, J. Liebman, C. Thomas et al. // J Electrocardiol. 1988. Vol. 21. № 2. P. 121–136.
- 285. Wilson, F.N. Recommendations for Standardization of Electrocardiographic and Vectorcardiographic Leads / F.N. Wilson, C.E. Kossman, G.E. Burch et al. // Circulation. – 1954. – Vol. 10. – P. 364–373.
- 286. Wilson, L.D. Mechanisms of arrythmogenic cardiac alternans / L.D. Wilson, D.S. Rosenbaum // Europace. – 2007. – Vol. 9. – Suppl. 6. – P. vi77–82.
- 287. Xia, Y. In vivo validation of the coincidence of the peak and end of the T wave with full repolarization of the epicardium and endocardium in swine / Y. Xia, Y. Liang, O. Kongstad et al. // Heart Rhythm. 2005. Vol. 2. № 2. P. 162–169.
- 288. Xue, J. Electrocardiographic morphology changes with different type of repolarization dispersions / J. Xue, Y. Chen, X. Han, W. Gao // J Electrocardiol. – 2010. – Vol. 43. – № 6. – P. 553–559.
- 289. Xue, J. Study of repolarization heterogeneity and electrocardiographic morphology with a modeling approach / J. Xue, W. Gao, Y. Chen, X. Han // J Electrocardiol. 2008. Vol. 41. № 6. P. 581–587.
- 290. Yan, G.X. Ventricular repolarization components on the electrocardiogram: cellular basis and clinical significance / G.X. Yan, R.S. Lankipalli, J.F. Burke et al. // J Am Coll Cardiol. 2003. Vol. 42. № 3. P. 401–409.
- 291. Yan, G.X. Electrocardiographic T wave: a symbol of transmural dispersion of repolarization in the ventricles / G.X. Yan, J. Martin J // Cardiovasc Electrophysiol. – 2003. – Vol. 14. – № 6. – P. 639–640.
- 292. Yan, G.X. Dissociation between cellular K+ loss, reduction in repolarization time, and tissue ATP levels during myocardial hypoxia and ischemia / G.X. Yan, K.A. Yamada, A.G. Kléber et al. // Circ Res. 1993. Vol. 72. № 3. P. 560–570.
- 293. Yan, G.X. Characteristics and distribution of M cells in arterially perfused canine left ventricular wedge preparations / G.X. Yan , W. Shimizu, C. Antzelevitch // Circulation. 1998. Vol. 98. N

 № 18. P. 1921–1927.

- 294. Yan, G.X. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome / G.X. Yan, C. Antzelevitch // Circulation. 1998. Vol. 98. № 18. P. 1928–1936.
- 295. Zabel, M. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: results of a prospective, long-term follow-up study / M. Zabel, T. Klingenheben, M.R. Franz, S.H. Hohnloser // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – № 25. – P. 2543– 2550.
- 296. Zabel, M. Comparison of ECG variables of dispersion of ventricular repolarization with direct myocardial repolarization measurements in the human heart / M. Zabel, P.R. Lichtlen, A. Haverich, M.R. Franz / Journal Cardiovascular Electrophysiology. – 1998. – Vol. 9. – № 12. – P. 1279–1284.
- 297. Zabel, M. Practical use of T wave morphology assessment / M. Zabel, M. Malik // Card Electrophysiol Rev. 2002. Vol. 6. № 3. P. 316–322.
- 298. Zabel, M. Electrocardiographic indexes of dispersion of ventricular repolarization: an isolated heart validation study / M. Zabel, S. Portnoy, M.R. Franz // J Am Coll Cardiol. – 1995. – Vol. 25. – № 3. – P. 746–752.
- 299. Zareba, W. Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease / W. Zareba, A.J. Moss, S. le Cessie // Amer. J. Cardiology. 1994. Vol. 74. № 6. P. 550–553.
- 300. Zdárská, D. ECG body surface mapping (BSM) in type 1 diabetic patients / D. Zdárská, P. Pelísková, J. Charvát et al. // Physiol. Res. 2007. Vol. 56. № 4. P. 403–410.
- 301. Zhang, H. Effects of high extracellular K⁺ in atrium on pacemaker activity of sinoatrial node / H. Zhang, Z. Yang, L. Yang, S. Kong // Pak J Pharm Sci. 2014. Vol. 27. Suppl. 6. P. 2041–2046.
- 302. Zhang, Z.M. Comparison of the prognostic significance of the electrocardiographic QRS/T angles in predicting incident coronary heart disease and total mortality / Z.M. Zhang, R.J. Prineas, D.A. Case et al. // J. Cardiol. 2007. Vol. 100. № 5. P. 844–849.
- 303. Zheng, Y. Transmural, interventricular, apicobasal and anteroposterior action potential duration gradients are all essential to the genesis of the concordant and realistic T wave: A whole-heart model study / Y. Zheng, D. Wei, X. Zhu et al. // J Electrocardiol. 2016. Vol. 49. № 4. P. 569–578.