



АРТЕЕВА

Наталия Викторовна

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

03.03.01 – физиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук

Сыктывкар – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук

Научный консультант:

доктор биологических наук, доцент **Азаров Ян Эрнестович**

Официальные оппоненты:

Демидова Марина Михайловна, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт мозга человека им. Н.П.Бехтерева Российской академии наук, заведующая дифференциально-диагностическим отделением клиники – врач-кардиолог

Абрамочкин Денис Валерьевич, доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», Биологический факультет, кафедра физиологии человека и животных, ведущий научный сотрудник

Мезенцева Лариса Валентиновна, доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К.Анохина», лаборатория системных механизмов эмоционального стресса, старший научный сотрудник

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург

Защита состоится «12» сентября 2017 года в 10⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 004.017.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук по адресу: 167982, Сыктывкар, ГСП-2, ул. Первомайская 50, nivarlam@physiol.komisc.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук по адресу: Сыктывкар, ул. Первомайская 50 и на сайте <http://www.physiol.komisc.ru>.

Автореферат разослан « » 2017 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Варламова Нина Геннадьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 гетерогенность реполяризации, обусловленная 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 такие понятия, как дисперсия реполяризации (разница во времени между наиболее ранним и наиболее поздним окончанием реполяризации) и градиенты реполяризации (разница во 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 до сих пор невыясненными, а интерпретация электрокардиографических 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 большей степени

ответствен за инверсию Т-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 (T_{p-e}) 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]. Для правильной диагностической трактовки электрокардиографических параметров необходимо знать, какую роль в генезе Т-волны 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-T период нуждаются в дальнейшем изучении. Для выявления этих механизмов необходимо установить непосредственную связь между параметрами, 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 и площадью Т-волны, длительностью интервала T_{p-e} , распределением потенциала на поверхности туловища, суммарным вектором реполяризации).

Оптимальным способом исследования нам представляется единый 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 на кардиоэлектрическое поле 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).

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.

3. 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 T_{p-e} , суммарный вектор реполяризации).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Апикобазальный, переднезадний и межжелудочковый градиенты длительности потенциалов действия 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 T_{p-e} и площадь Т-волны отображают дисперсию реполяризации независимо от временного 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 Т-вектора – 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-q} , амплитуда и площадь Т-волны, основанный на раскрытии механизмов формирования кардиоэлектрического поля.

При моделировании и для верификации модели использовали 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 о гетерогенности желудочковой реполяризации. Анализ экспериментальных данных показал перераспределение 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 диабете позволило выявить возможные причины уменьшения амплитуды Т-волны на прекардиальных ЭКГ, наблюдающееся при этом заболевании, и показало, что однотипные изменения в морфологии Т-волны 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 160-летию со дня рождения И.П.Павлова «Механизмы функционирования 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 по сравнительной электрокардиологии (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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

ГЛАВА 1. Обзор литературы

В пяти разделах главы проанализированы данные литературы об электрических явлениях в миокарде желудочков, гетерогенности реполяризации и ее изменении при нарушениях электрофизиологических свойств миокарда, физической природе элементарных и суммарного кардиогенераторов, а также о методах измерения и моделирования кардиоэлектрического поля. Каждый раздел завершается выводами и постановкой актуальной задачи.

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования

Экспериментальные методы. Формирование кардиоэлектрического поля в ST-T период изучали у взрослых, обоего пола кроликов породы Шиншилла, беспородных кошек и беспородных собак (Табл. 1). Гетерогенность реполяризации миокарда желудочков изменяли с помощью ряда воздействий – создавали условия, при которых развивались гипотермия, гипоксия и сахарный диабет. 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. Эксперименты проведены в период с 1993 по 2016 гг.

Животных наркотизировали тиопенталом натрия (100 мг/кг, внутрибрюшинно) или золетиллом (10 мг/кг, внутримышечно), интубировали и переводили на искусственную вентиляцию легких. Для эпикардиального и интрамурального картографирования вскрывали грудную клетку и 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)

Кардиопотенциалы регистрировали в униполярных отведениях относительно терминали Вильсона на поверхности туловища, эпикарде и в интрамуральных слоях желудочков сердца экспериментальных животных 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».

На поверхности туловища животных потенциалы регистрировали от 64 подкожных игольчатых электродов, равномерно распределенных по поверхности туловища в виде матрицы 8x8, при положении животных лежа на спине, на эпикарде желудочков – с помощью 64-электродной эпикардиальной сетки [Витязев, 1997], в интрамуральных слоях желудочков – с помощью интрамуральных игольчатых электродов [Витязев, Шмаков, 2001]. Синхронно с эпикардиальными, интрамуральными и поверхностными потенциалами регистрировали контрольные ЭКГ в отведениях от конечностей.

Таблица 1.

Распределение животных в эксперименте

Воздействия	Кролик <i>Oryctolagus cuniculus</i>	Кошка <i>Felis domestica</i>	Собака <i>Canis Familiaris</i>
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

Для создания гипотермии температуру в средостении изменяли путем перфузии 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.

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 PO_2 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.

Экспериментальный сахарный диабет вызывали однократным внутривенным введением аллоксана (120 мг/кг). При обращении с животными соблюдали международные правила (National Institutes of Health, US, 2011). Через 4 недели регистрировали сахарный диабет у животных при выявлении уровня глюкозы в плазме венозной крови натошак более 7 ммоль/л.

Данные измерений кардиоэлектрического поля обрабатывали с помощью разработанного нами программного обеспечения [Рощевский и др., 2005]. При анализе эпикардиальных и интрамуральных электрограмм 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 длительности потенциалов действия (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.

Методы математического моделирования. На основе полученных экспериментальных данных 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 исследованных животных – кролика, кошки и собаки.

Структура и геометрия модели. Модель состоит из дискретных ячеек, каждая из которых представляет совокупность однотипных желудочковых клеток. Ячейки распределены в пространстве на основе плотно упакованной гексагональной структуры из косоугольных параллелепипедов. Параметры модели подобраны таким образом, что каждая из ячеек (кроме ячеек, находящихся в граничных слоях модели) имеет 12 равноудаленных «соседей». Разрешение модели (расстояние между соседними ячейками) составляет около 0,1 мм. Форму желудочков для каждого вида животных реконструировали на основе реальных продольных и поперечных срезов желудочков.

Параметры модели. Величину ДПД для каждой ячейки получали путем интерполяции значений ДПД, заданных в узловых точках модели, распределенных по ее внешней и внутренним поверхностям (Рис. 1). 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.

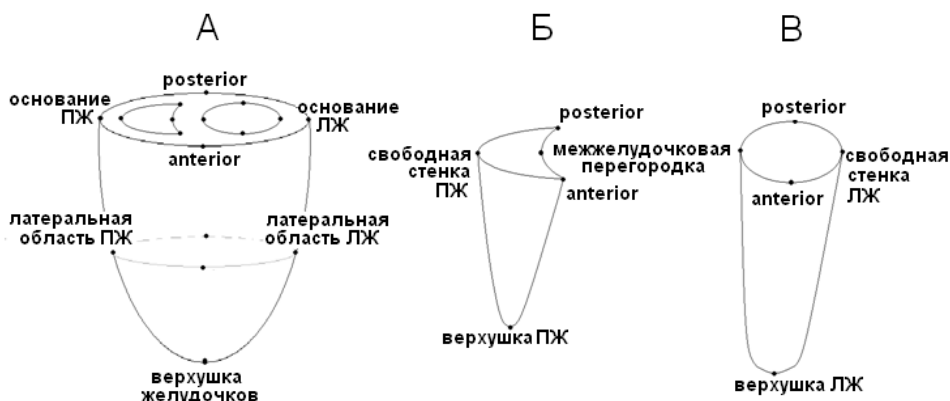


Рис. 1. Расположение узловых точек на внешней (А) и внутренних (Б, полость ПЖ и В, полость ЛЖ) поверхностях модели желудочков сердца.

ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек, anterior – передняя поверхность, posterior – задняя поверхность.

Форму потенциалов действия моделировали на основе "базовой" морфологии, которую модифицировали путем удлинения/укорочения фазы реполяризации в соответствии с заданной величиной ДПД (Рис. 2). В качестве "базовой" морфологии для кролика использовали модель потенциала действия желудочкового миоцита кролика [Mahajan et al., 2008], для кошки – экспериментально зарегистрированную морфологию потенциала действия кошки [Kimura et al., 1986], для собаки – модель потенциала действия желудочкового миоцита собаки [Hund and Rudy, 2004].



Рис. 2. Модификация «базовой» морфологии (жирная линия) потенциала действия за счет удлинения/укорочения фазы реполяризации.

Время активации получали либо путем моделирования (способ моделирования последовательности активации описан ниже), либо задавали на основе экспериментальных данных тем же способом, что и ДПД. Время окончания реполяризации вычисляли как сумму времени активации и величины ДПД в данной ячейке модели.

Глубину положения ячейки в модели задавали в процентном отношении: величина 0% соответствовала эпикарду, 100% – эндокарду, промежуточные значения – интрамуральным слоям. Данный параметр был необходим для задания трансмурального градиента ДПД, а также при моделировании процесса активации, для задания разной скорости проведения возбуждения в субэндокардиальных, субэпикардиальных и интрамуральных слоях модели.

Модель была разделена на четыре отдела: свободные стенки левого и правого желудочков, межжелудочковая перегородка и верхушка сердца, чтобы иметь возможность проанализировать вклад каждого из отделов желудочков в формирование суммарного кардиоэлектрического поля.

Моделирование последовательности активации. При моделировании последовательности активации возбуждение в модели начинало распространяться от начальных очагов активации, заданных с определенной очередностью (0–5 мс) 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.

Геометрия сердца и торса. Форму торса моделировали с учетом реальной формы туловища животных. У кролика и кошки форму торса аппроксимировали с помощью эллиптического цилиндра, у собаки торс имел более сложную форму из-за того, что грудная клетка была более выпуклой. В модели использовали реалистичное соотношение величин сердца и торса.

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. В моделях кошки и собаки угол наклона продольной оси сердца в сагиттальной плоскости составлял 30° и 45°, соответственно, т.е. верхушка сердца была приподнята вверх. 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.

Моделирование суммарного вектора реполяризации и кардио-электрических потенциалов. Потенциалы на поверхности тела вычисляли как

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

где V_{obs} – величина потенциала в точке наблюдения, K – коэффициент, описывающий свойства объемного проводника тела, $\mathbf{R}$ – 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 ($i = 1 \dots N$). При вычислении внесердечных потенциалов проводящую среду тела рассматривали как однородный неограниченный проводник.

Градиент потенциала для i -го элемента модели вычисляли как

$$\text{Grad}_i = \sum_{k=1}^{12} \mathbf{R}_k \cdot (p_i - p_k),$$

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 ($k = 1 \dots 12$).

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.

Визуализация и анализ результатов моделирования. Моделировали и анализировали следующие характеристики кардиоэлектрического поля: последовательность и длительность активации и реполяризации; дисперсия и временной диапазон реполяризации; распределение ДПД в желудочках сердца; градиенты активации, ДПД и реполяризации в трансмуральном, апикобазальном, переднезаднем и межжелудочковом направлениях; суммарный вектор реполяризации (Т-вектор), временные, амплитудные и пространственные характеристики кардиоэлектрических потенциалов на поверхности туловища.

Последовательность активации и реполяризации визуализировали в виде цветных изохронных карт, распределение потенциала на поверхности туловища – в виде изопотенциальных моментных карт. Направление Т-вектора визуализировали в виде проекций на трансверсальную, фронтальную и сагиттальную плоскости. Рассматривали не только суммарный Т-вектор, генерируемый всем объемом желудочков, но и Т-вектора, генерируемые отдельными частями желудочков – свободными стенками, межжелудочковой перегородкой, верхушкой.

Результаты моделирования верифицировали на основе экспериментальных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ГЛАВА 3. Кардиоэлектрическое поле в ST-T период у кролика

Кардиоэлектрическое поле в ST-T период у кролика в норме. На основании экспериментальных данных [Azarov et al., 2008; Artyeva et al., 2013], первичные очаги активации в модели кролика задавали 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, правый желудочек в целом возбуждался быстрее, чем левый, а вентральная часть желудочков быстрее, чем дорсальная (Рис. 3, А). Трансмуральный градиент ДПД составлял 8-15 мс, межжелудочковый – 5-10 мс, переднезадний – 2-3 мс; наибольшим был апикобазальный градиент – 24-29 мс (Рис. 3, Б). Последовательность реполяризации и направление суммарного Т-вектора показаны на Рис. 3, В. Распределение потенциала на поверхности туловища было краниокаудальным, с положительной каудальной и отрицательной краниальной областями (Рис. 4).

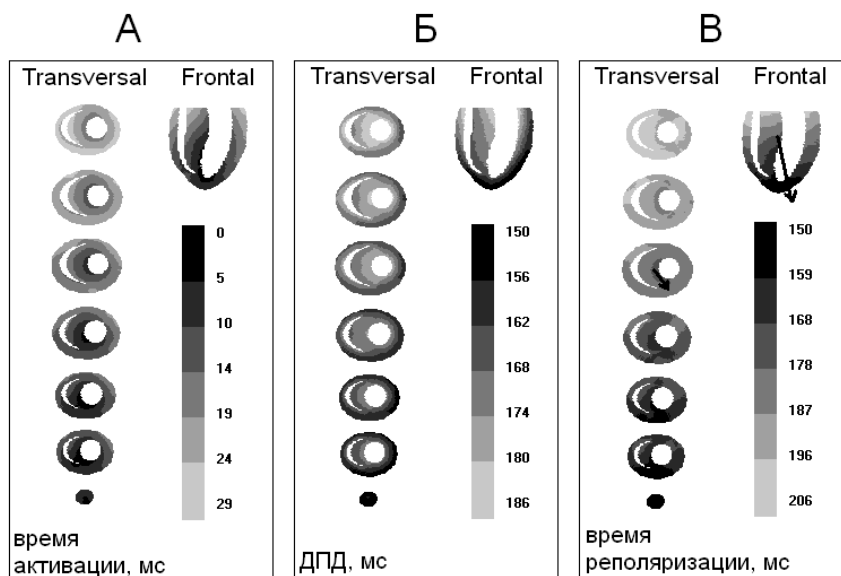


Рис. 3. Смоделированная последовательность активации (А), распределение ДПД (Б) и последовательность реполяризации (В) в желудочках сердца кролика в норме.

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

Кардиоэлектрическое поле в ST-T период у кролика при гипотермии.

эксперименте при гипотермии на поверхности туловища кроликов наблюдали инверсию распределения потенциала [Azarov et al., 2008] (Рис. 4); измерения на эпикарде показали неравномерное удлинение ДПД, в результате чего имела место инверсия эпикардиальных (апикобазального, переднезаднего и межжелудочкового) градиентов ДПД по сравнению с нормотермией. Данные интрамурального картирования при гипотермии отсутствовали, т.е. величина трансмурального градиента была неизвестна. Для того, чтобы выяснить роль трансмурального градиента в инверсии поля при гипотермии, было смоделировано три возможных сценария изменения эндокардиальных ДПД: эндокардиальные ДПД увеличивали пропорционально эпикардиальным; эндокардиальные ДПД увеличивали на 50% меньше, чем эпикардиальные; величина эндокардиальных ДПД не изменялась. Моделирование показало следующее: достаточным условием для инверсии кардиоэлектрического поля при гипотермии является инверсия эпикардиальных градиентов ДПД, т.е. трансмуральный градиент не играет основной роли в инверсии поля при гипотермии; в то же время, направление и величина трансмурального градиента существенно влияют на амплитуды кардиоэлектрических потенциалов (Рис. 4).

Нормотермия (38°C)

Гипотермия (32°C)

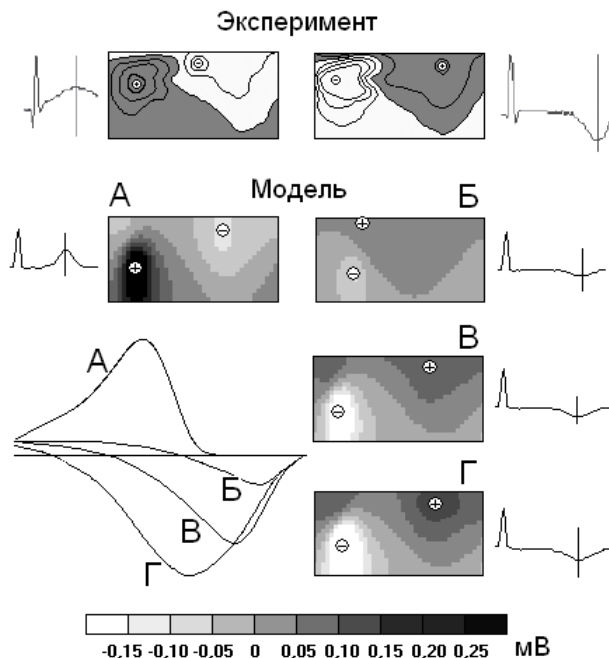


Рис. 4. Распределение потенциала на поверхности туловища кролика при нормотермии (38°C) и гипотермии (32°C) в момент пика Т-волны, экспериментально измеренное [Azarov et al., 2008] и смоделированное [Arteeva, Azarov, 2017].

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. Справа от каждой карты показаны ЭКГ во II отведении с маркером времени. В левом нижнем углу показаны смоделированные прекардиальные ЭКГ (отведение V3).

Кардиоэлектрическое поле в ST-T период у кролика при сахарном диабете. У кроликов с экспериментальным сахарным диабетом наблюдали значительное уменьшение апикобазального градиента ДПД и общей дисперсии реполяризации [Azarov et al., 2012], или же значительное увеличение переднезаднего градиента ДПД при сохранении величины общей дисперсии реполяризации на прежнем уровне [Ovechkin et al., 2014]. В обоих случаях на поверхности туловища наблюдали существенное (в два раза и более) снижение амплитуды Т-волны в грудных отведениях. Значимых различий в длительности и последовательности активации желудочков у кроликов с сахарным диабетом по сравнению с нормой обнаружено не было.

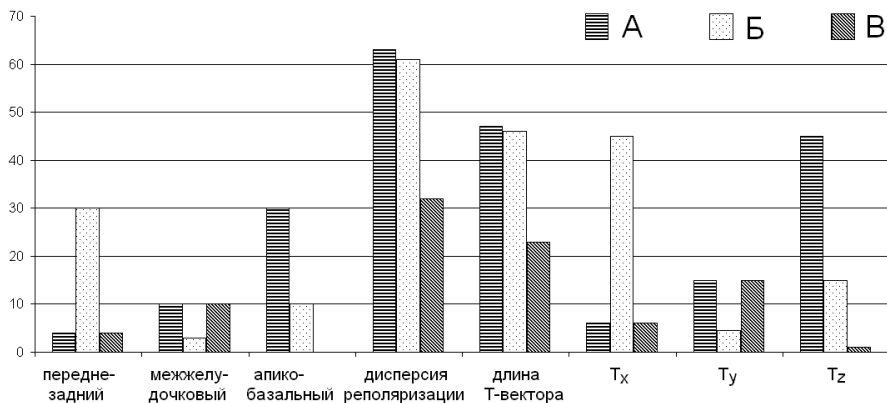


Рис. 5. Величина градиентов ДПД, дисперсия реполяризации, длина и компоненты суммарного Т-вектора в модели желудочков сердца кролика в норме (А) и при сахарном диабете (Б – увеличение переднезаднего и уменьшение остальных градиентов ДПД, В – уменьшение апикобазального градиента ДПД).

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

Задачей моделирования было выявить механизмы уменьшения амплитуды Т-волны при сахарном диабете. Было смоделировано два крайних сценария изменений реполяризации миокарда, соответствующих экспериментальным данным. Первый сценарий (Рис. 5, Б и 6, Б) состоял в том, что апикобазальный градиент уменьшали в два раза, а переднезадний многократно увеличивали, и он становился преобладающим. Согласно второму сценарию (Рис. 5, В и 6, В), апикобазальный градиент уменьшался до нуля, остальные градиенты при этом оставались без изменений. В первом случае гетерогенность реполяризации изменялась за счет перераспределения градиентов ДПД при сохранении величины общей дисперсии реполяризации, во втором – за счет уменьшения одного из градиентов и соответствующего уменьшения общей дисперсии реполяризации (Рис. 5).

Несмотря на почти противоположное направление суммарного вектора реполяризации в трансверсальной плоскости (Рис. 6) и разное распределение потенциала на поверхности туловища (Рис. 7), оба сценария дали похожие изменения Т-волны в модифицированных грудных отведениях: уменьшение амплитуды при сохранении полярности Т-волны (Рис. 7).

Таким образом, моделирование показало, что однотипные изменения Т-волны могут быть связаны с неодинаковыми по сути изменениями гетерогенности реполяризации, т.е. характер изменений Т-волны в

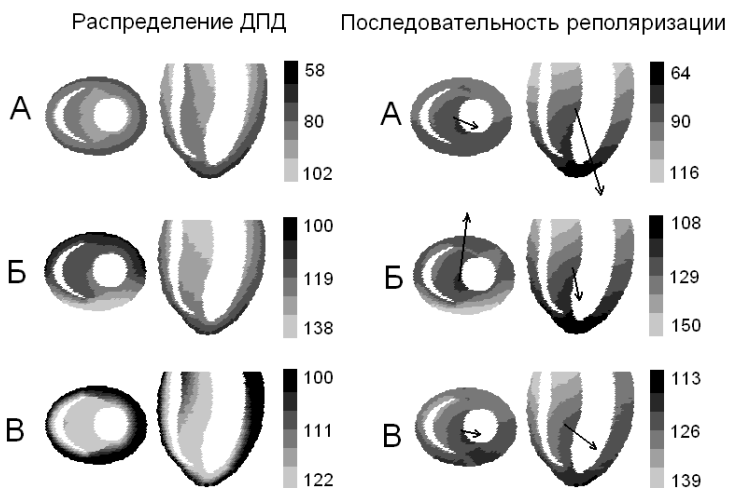


Рис. 6. Распределение ДПД и последовательность реполяризации в модели желудочков сердца кролика в норме и при сахарном диабете [Артеева и др., 2017].

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

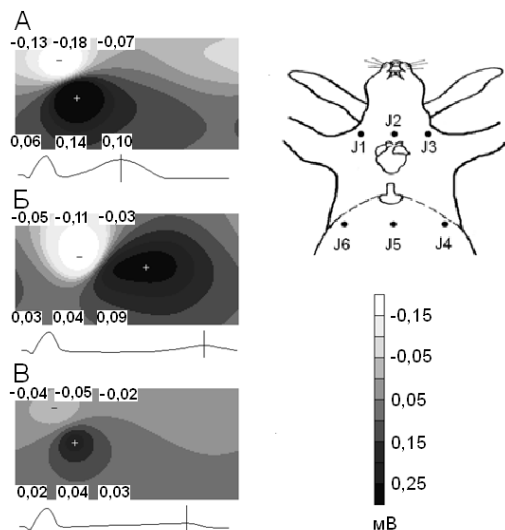


Рис. 7. Смоделированное распределение потенциала на поверхности туловища кролика в ST-T период в норме (А) и при сахарном диабете (Б – увеличение переднезаднего и уменьшение остальных градиентов ДПД, В – уменьшение апикобазального градиента ДПД) [Артеева и др., 2017].

Величина потенциала в точках, соответствующих модифицированным прекардиальным отведениям J1–J6 [Овечкин и др., 2013], указана в мВ. Внизу каждой карты показана электрокардиограмма в отведении J5 (мечевидный отросток) с маркером времени.

конкретном отведении не позволяет однозначно судить об изменениях в процессе реполяризации. В то же время величина суммарного Т-вектора отражает дисперсию реполяризации в желудочках сердца, компоненты Т-вектора – относительную величину соответствующих градиентов реполяризации, а направление Т-вектора – общую последовательность реполяризации (Рис. 5).

Роль градиентов длительности потенциалов действия и последовательности активации в формировании кардиоэлектрического поля. В ходе исследования роли градиентов ДПД и последовательности активации в формировании поля было проведено три серии модельных экспериментов. В первой части исследования рассматривали вклад последовательности активации, при этом градиенты ДПД отсутствовали: для всех элементов модели была задана одинаковая величина ДПД (140 мс). Во второй серии экспериментов величина градиентов ДПД в модели была одинаковой (20 мс), что позволило провести объективный сравнительный анализ роли каждого из них. В третьей серии экспериментов исследовали сочетание трансмурального и апикобазального градиентов, варьируя каждый из этих градиентов в широком диапазоне – от –80 до 80 мс.

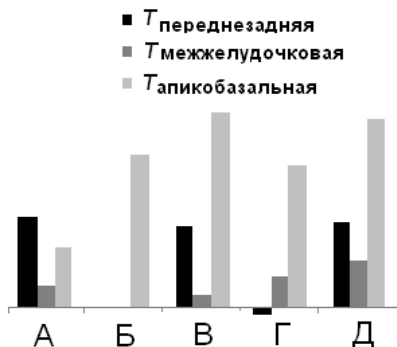


Рис. 8. Соотношение между компонентами результирующего вектора реполяризации (Т-вектора) в переднезаднем, межжелудочковом и апикобазальном направлениях, генерированного одиночными градиентами ДПД (трансмуральным и апикобазальным) с участием и без участия последовательности активации, а также генерированного 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.

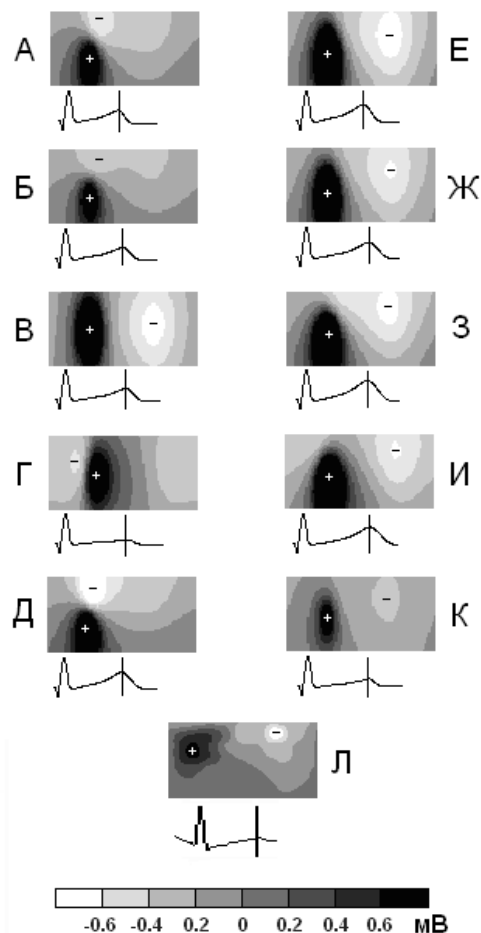


Рис. 9. Распределение потенциала на поверхности туловища кролика, экспериментально измеренное и смоделированное при разных сочетаниях градиентов ДПД равной величины (20 мс) [Arteyeva et al., 2015].

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; З, 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. Внизу каждой карты показана ЭКГ во II отведении с маркером времени.

Апикобазальный, переднезадний и межжелудочковый градиенты ДПД формировали одномерные Т-векторы в соответствующих направлениях, которые под влиянием последовательности активации становились трехмерными (Рис. 8, Б и В); при этом первоначальное направление оставалось доминирующим и было хорошо выражено в распределении потенциала на поверхности туловища (Рис. 9, Б, В и Г).

В случае, когда Т-вектор формировался исключительно благодаря трансмуральному градиенту ДПД, он был трехмерным даже без влияния последовательности активации, причем его апикобазальная составляющая была существенно больше трансверсальной (Рис. 8, Г и Д). Чтобы объяснить этот факт, мы проанализировали формирование Т-вектора в разных отделах желудочков (Рис. 10). Анализ показал, что компоненты Т-вектора в межжелудочковом направлении, изначально большие по величине, в противоположных отделах желудочков «гасили» друг друга, в то время как небольшие апикобазальные компоненты суммировались; в результате трансмуральный градиент формировал Т-вектор с выраженной апикобазальной составляющей (Рис. 10).

Этим объясняется сходство кардиоэлектрического поля, которое формируют трансмуральный и апикобазальный градиенты ДПД в отдельности и в сочетании друг с другом (Рис. 9, А, Б и Д).

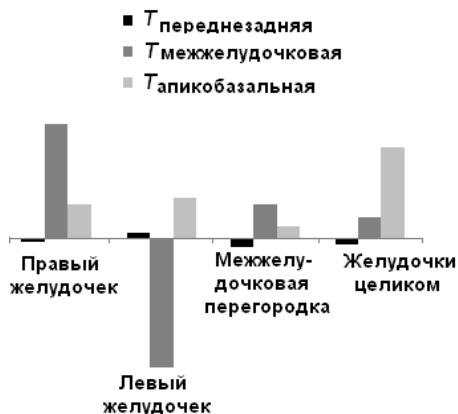


Рис. 10. Соотношение между компонентами результирующего вектора реполяризации (Т-вектора) в переднезаднем, межжелудочковом и апикобазальном направлениях, генерированного трансмуральным градиентом ДПД без участия последовательности активации (время активации всех элементов модели = Const = 20 мс) [Arteyeva et al., 2015].

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

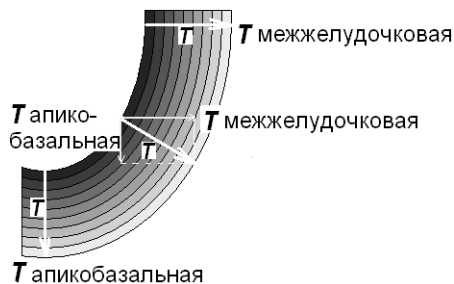


Рис. 11. Схематическая иллюстрация, объясняющая тот факт, что из-за кривизны стенок желудочков сердца трансмуральный градиент ДПД генерирует как трансверсальную, так и апикобазальную составляющие Т-вектора [Arteyeva et al., 2015].

Сам факт того, что трансверсально ориентированный трансмуральный градиент продуцирует апикобазальную составляющую Т-вектора, можно объяснить, на наш взгляд, влиянием кривизны стенок желудочков (Рис. 11).

При отсутствии в модели градиентов ДПД, когда последовательность реполяризации полностью определялась последовательностью активации, суммарный Т-вектор был направлен противоположно направлению активации. При этом распределение потенциала на поверхности туловища было сходно с измеренным экспериментально, но амплитуды потенциала были малы (Рис. 9, К).

Моделирование показало, что инверсия одного только трансмурального или одного только апикобазального градиента ДПД 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 (Рис. 12).

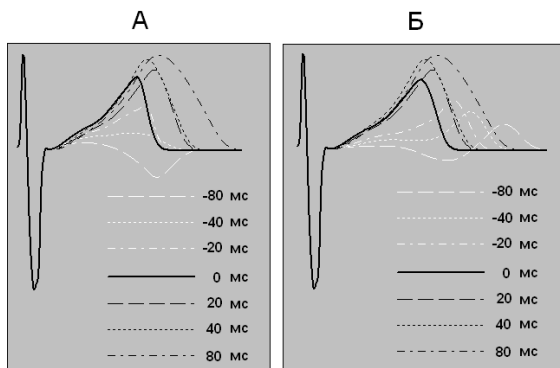


Рис. 12. ЭКГ в прекардиальном отведении V2, смоделированные при сочетании трансмурального и апикобазального градиентов ДПД разной величины [Arteyeva et al., 2015].

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.

Связь между дисперсией реполяризации и длительностью интервала T_{p-e}

В модели кролика общая дисперсия желудочковой реполяризации составила 58 мс. Наиболее ранняя реполяризация (150 мс от начала активации) имела место на эпикарде верхушки (Рис. 3, В); это время соответствовало пику Т-волны в отведении aVF и моменту, когда результирующий Т-вектор достигал максимальной величины (Рис. 13). Наиболее поздняя реполяризация (208 мс) имела место на эндокарде основания свободной стенки ПЖ (Рис. 3, В), что соответствовало времени окончания Т-волны на всех смоделированных ЭКГ. Таким образом, пик Т-волны соответствовал началу, окончание Т-волны – концу реполяризации, а длительность интервала T_{p-e} была равна общей дисперсии реполяризации.

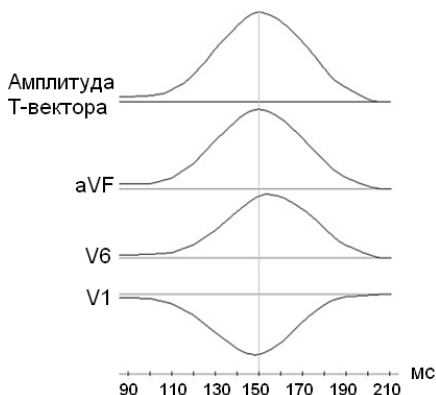


Рис. 13. Морфология смоделированной Т-волны в отведениях aVF, V1 и V6, а также амплитуда суммарного Т-вектора [Arteyeva et al., 2013].

Время указано в мс от начала активации.

ГЛАВА 4. Кардиоэлектрическое поле в ST-T период у кошки

Кардиоэлектрическое поле в ST-T период у кошки в норме. При моделировании последовательности активации у кошки положение первичных очагов активации задавали аналогично их положению у кролика, опираясь на сходство эпикардиальной последовательности активации у этих животных [Азаров, 2009]. Распределение ДПД в желудочках сердца кошки (Рис. 14, Б) моделировали на основе экспериментальных данных [Азаров, 2009; Sedova et al., 2015]; в целом оно было похоже на распределение ДПД у кролика. Основное различие состояло в том, что самые короткие ДПД были не только на эпикарде верхушки, но и на смежной с ней латеральной поверхности ЛЖ. Апикобазальный градиент ДПД составлял 26-32 мс, переднезадний – 0-4 мс, межжелудочковый был существенно больше в нижней (верхушечной) половине желудочков (12-16 мс), чем в верхней половине (4-6 мс). Поскольку экспериментальными данными о величине трансмурального градиента ДПД у кошки мы не располагали, его задавали таким же, как у кролика: 10-15 мс.

Основное направление реполяризации было от верхушки к основанию и от эпикарда к эндокарду (Рис. 14, В). Смоделированное распределение потенциала на поверхности туловища (Рис. 15) соответствовало экспериментально измеренному: положительный экстремум находился на вентральной поверхности грудной клетки и был смещен немного влево от среднегрудной линии (в отличие от кролика, у которого положительный экстремум находился примерно посередине грудной клетки), отрицательный экстремум находился на дорсальной поверхности грудной клетки.

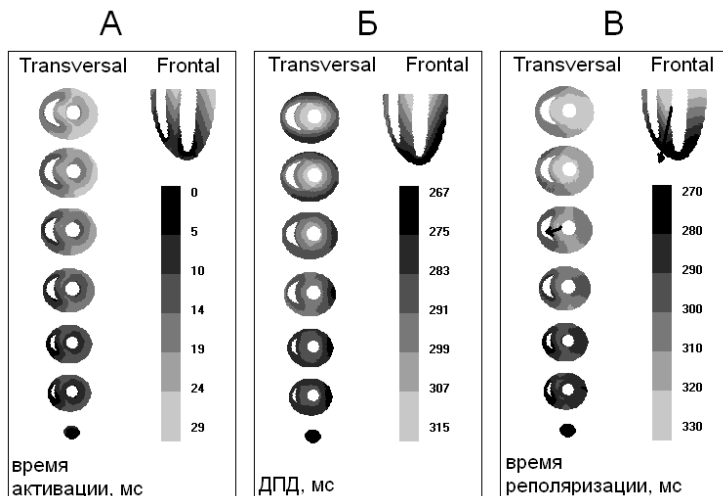


Рис. 14. Смоделированные последовательность активации (А), распределение ДПД (Б) и последовательность реполяризации (В) в желудочках сердца кошки в норме.

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

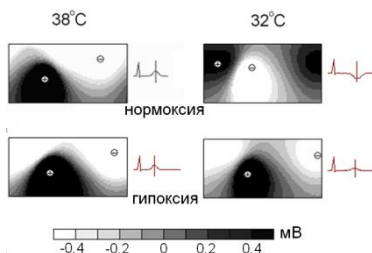


Рис. 15. Распределение потенциала на поверхности туловища кошки в момент пика Т-волны, смоделированное для нормы, гипотермии, гипоксии и сочетания гипотермии и гипоксии.

Левая половина карт соответствует вентральной, правая – дорсальной поверхности туловища. Справа от каждой карты показана смоделированная ЭКГ во II отведении от конечностей с маркером времени.

Кардиоэлектрическое поле в ST-T период у кошки при гипотермии. При гипотермии у кошки в результате неоднородного увеличения ДПД имела место инверсия апикобазального и межжелудочкового градиентов реполяризации на желудочках сердца и частичная инверсия распределения потенциала на поверхности туловища. Общая дисперсия реполяризации возросла почти в два раза (с 60 до 100 мс), а также произошло существенное смещение временного диапазона ДПД: от 320 до 420 мс, по сравнению с диапазоном от 265 до 318 мс в норме. При этом амплитуды кардиоэлектрических потенциалов были примерно такими же, как в норме (Рис. 15, 16). Таким образом, существенное увеличение дисперсии реполяризации не вызвало увеличения амплитуды Т-волны, поскольку оно сопровождалось значительным увеличением ДПД.

Кардиоэлектрическое поле в ST-T период у кошки при гипоксии. При гипоксии наблюдали незначительное уменьшение ДПД (в среднем на 5%), наиболее выраженное в основании и на латеральной поверхности ЛЖ. Направление апикобазального и межжелудочкового градиентов ДПД было таким же, как в норме, но величина их несколько изменилась. Диапазон ДПД составлял от 240 до 300 мс, дисперсия реполяризации – 70 мс. Увеличение дисперсии реполяризации и уменьшение ДПД сопровождалось увеличением амплитуд потенциалов на поверхности туловища (Рис. 15, 16).

Кардиоэлектрическое поле в ST-T период у кошки при сочетании гипоксии и гипотермии. Изменения ДПД при гипотермии были разнонаправленными: на большей части эпикарда, особенно в основании и на латеральной поверхности ПЖ, они увеличивались, в основании ЛЖ уменьшались. Направление апикобазального и межжелудочкового градиентов ДПД было таким же, как в норме, но величина их возросла. Диапазон ДПД составил от 270 до 330 мс, дисперсия реполяризации – 65 мс.

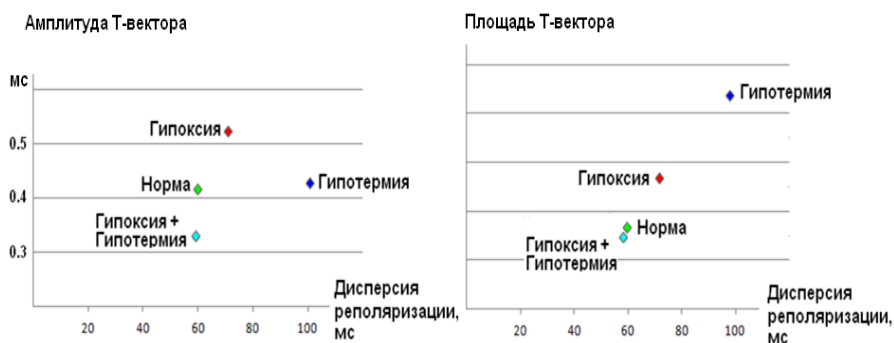


Рис. 16. Амплитуда и площадь Т-вектора в модели желудочков сердца кошки в норме, при гипоксии, гипотермии и сочетании гипоксии и гипотермии (площадь Т-вектора – площадь под кривой, описывающей изменение амплитуды Т-вектора на протяжении ST-T периода).

Амплитуды потенциалов на поверхности туловища были примерно такими же, как в норме, или чуть ниже (Рис. 15, 16). Полученные данные говорят о том, что при увеличении дисперсии реполяризации в сочетании с даже незначительным увеличением ДПД амплитуда Т-волны может не увеличиваться, а уменьшаться.

Влияние дисперсии реполяризации и ДПД на амплитудные и амплитудно-временные характеристики кардиоэлектрического поля.

Изучение формирования кардиоэлектрического поля у кошки в условиях гипоксии, гипотермии и сочетания гипоксии и гипотермии показало, что амплитуды кардиопотенциалов зависят как от дисперсии реполяризации, так и от временного диапазона реполяоизации, т.е. от величины ДПД. Для более детального изучения влияния ДПД и дисперсии реполяризации на амплитуду и площадь Т-волны в модели использовали нормальную последовательность активации кошки и нормальное ("базовое") распределение ДПД, которое модифицировали следующим образом: минимальные значения ДПД изменяли от 60 до 150 мс с шагом 10 мс, максимальные значения – от 110 до 360 мс с шагом 10 мс. В результате было получено 90 "паттернов реполяризации" в разном временном диапазоне, с дисперсией реполяризации от 50 до 180 мс.

Моделирование показало, что площадь Т-волны находится в прямой линейной зависимости от дисперсии реполяризации независимо от величины ДПД; амплитуда Т-волны находится в прямой нелинейной зависимости от дисперсии реполяризации и в обратной зависимости от величины ДПД (Рис. 17). 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 величины ДПД.

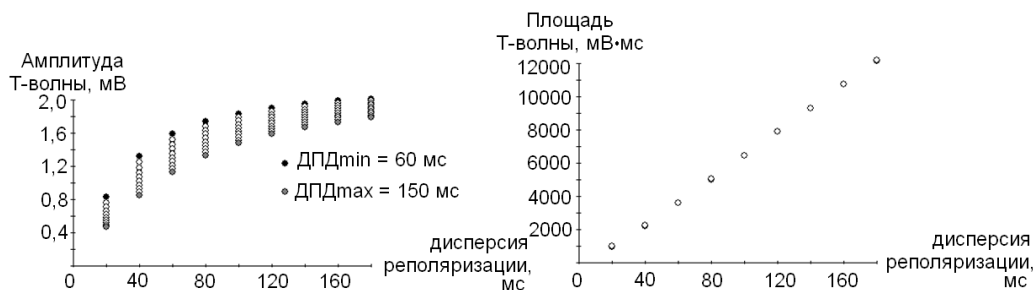


Рис. 17. Соотношение между дисперсией реполяризации и площадью и амплитудой Т-волны в модели желудочков сердца кошки (отведение V3).

Взаимосвязь между дисперсией реполяризации, величиной ДПД и амплитудными и временными параметрами Т-волны с физической точки зрения была объяснена с помощью упрощенной модели формирования Т-волны (Рис. 18).

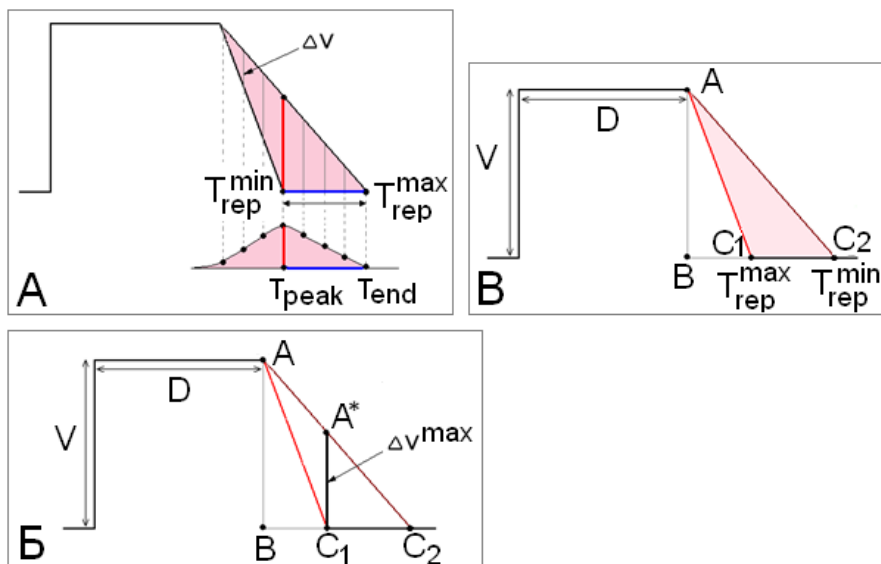


Рис. 18. Упрощенная модель формирования Т-волны.

D – длительность фаз 0-2 потенциала действия, V – амплитуда потенциала действия, ΔV – 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_{peak} – пик Т-волны, T_{end} – окончание Т-волны.

Поскольку желудочки сердца реполяризуются не одновременно, в них существуют локальные градиенты в величине потенциалов действия. Величина внесердечного потенциала в точке наблюдения ϕ пропорциональна сумме всех локальных градиентов потенциалов действия ΔV :

$$\phi \sim \int \Delta V,$$

В наиболее упрощенном виде можно сказать, что Т-волна формируется благодаря градиентам потенциала между наиболее коротким и наиболее длинным потенциалами действия (Рис. 18, А). В соответствии с данной схемой, наиболее очевидной является непосредственная связь между дисперсией реполяризации и интервалом между пиком и окончанием Т-волны:

$$T_{p-e} = T_{rep}^{\max} - T_{rep}^{\min}.$$

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. 15, А). Математически связь между амплитудой Т-волны, дисперсией реполяризации и ДПД можно выразить следующим образом (Рис. 15, Б):

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

Поскольку треугольники $A \cdot C_1 C_2$ и ABC_2 конгруэнтны,

$$A \cdot C_1 / C_1 C_2 = AB / BC_2 \rightarrow A \cdot C_1 = V \cdot DOR / (T_{rep}^{\max} - D),$$

где V – амплитуда трансмембранного потенциала, D – длительность фаз 0-2 потенциала 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 $AC_1 C_2$ (Рис. 14, В).

$$\begin{aligned} S(AC_1 C_2) &= S(ABC_2) - S(ABC_1) = \frac{1}{2} V \cdot (T_{rep}^{\max} - D) - \frac{1}{2} V \cdot (T_{rep}^{\min} - D) = \\ &= \frac{1}{2} V \cdot (T_{rep}^{\max} - D - T_{rep}^{\min} - D) = \frac{1}{2} V \cdot (T_{rep}^{\max} - T_{rep}^{\min}) \end{aligned}$$

Таким образом, площадь Т-волны прямо пропорциональна дисперсии реполяризации независимо от величины ДПД.

ГЛАВА 5. Кардиоэлектрическое поле в ST-T период у собаки

Кардиоэлектрическое поле в ST-T период у собаки в норме. Согласно экспериментальным данным [Шмаков, Рощевский, 1997; Витязев и др., 2007], начальные очаги активации в модели желудочков сердца собаки задавали: в субэндокарде на границе нижней и средней трети левой стороны МЖП; в основании обеих папиллярных мышц ЛЖ; в основании передней папиллярной мышцы ПЖ. Возбуждение распространялось от эндокарда к эпикарду, с более быстрым охватом возбуждением субэндокардиальных слоев, и от верхушки к основанию желудочков (Рис. 19, А). На эпикарде наиболее короткие ДПД были на латеральной поверхности ПЖ, наиболее длинные – на латеральной поверхности ЛЖ [Taccardi et al., 2005; Opthof et al., 2009; Janse et al., 2011].

Апикобазальный и переднезадний градиенты ДПД были выражены незначительно (5-10 мс), преобладающим градиентом был межжелудочковый (около 30 мс). Трансмуральный градиент составлял около 5 мс, с плавным увеличением ДПД от эпикарда к эндокарду [Ахметзянова и др., 2014]. Смоделированное распределение потенциала на поверхности туловища собаки (Рис. 20, А) соответствовало экспериментальным данным [Shmakov et al., 1995; Азаров, 2009]: было краниокаудальным, с положительной каудальной и отрицательной краниальной областями; положительный экстремум находился примерно посередине грудной клетки, отрицательный – на дорсальной поверхности.

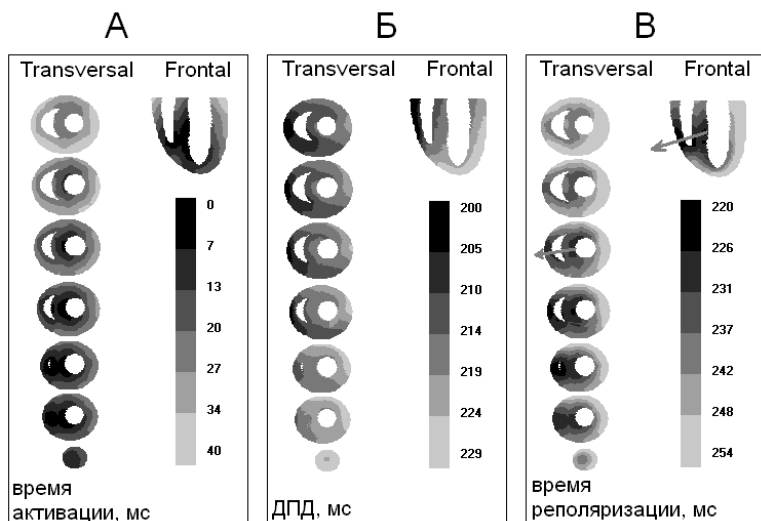


Рис. 19. Смоделированные последовательность активации (А), распределение ДПД (Б) и последовательность реполяризации (В) в желудочках сердца собаки в норме.

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

Влияние ориентации сердца в грудной клетке на пространственно-амплитудные характеристики кардиоэлектрического поля. В рамках модели собаки исследовали влияние ориентации сердца в грудной клетке на формирование кардиоэлектрического поля. Ориентацию сердца варьировали, последовательно изменяя угол наклона продольной оси сердца в сагиттальной и фронтальной плоскостях от 0° до 90°. Моделирование показало, что наклон сердца в сагиттальной плоскости существенно изменяет амплитуду Т-волны, а наклон во фронтальной плоскости изменяет как амплитуду Т-волны, так и распределение потенциала на поверхности туловища (Рис. 20 и 21).

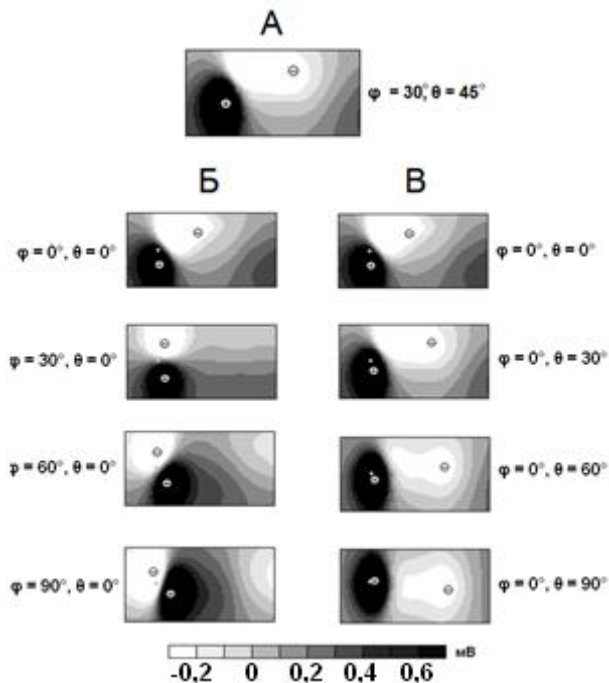


Рис. 20. Распределение потенциала на поверхности торса собаки в момент пика Т-волны, смоделированное при нормальной ориентации сердца (А), а также при разном наклоне продольной оси сердца во фронтальной (Б) и сагиттальной (В) плоскостях [Артеева, 2017].

Левая половина карт соответствует вентральной, правая - дорсальной поверхности торса. На картах в виде точки обозначено положение отведения V1, а также экстремумов потенциала (знаками "+" и "-"). φ и θ – углы наклона продольной оси сердца во фронтальной и сагиттальной плоскостях, соответственно.

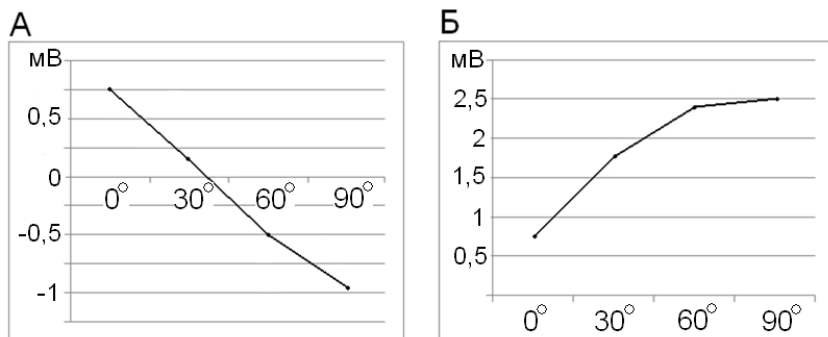


Рис. 21. Амплитуда Т-волны у собаки (в отведении, аналогичном прекардиальному отведению V1 у человека), смоделированная при разном угле наклона продольной оси сердца в сагиттальной (А) и фронтальной (Б) плоскостях [Артеева, 2017].

ГЛАВА 6. (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)

Проведен анализ адекватности используемой модели задачам исследования, а также ограничений модели. Проведено обсуждение полученной в ходе исследования новой информации о формировании гетерогенности реполяризации в желудочках сердца и ее отображении на поверхность туловища. Полученные результаты сопоставлены с данными мировой литературы. Даны практические рекомендации по использованию электрокардиографических маркеров для оценки гетерогенности желудочковой реполяризации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе экспериментальных данных, полученных на кролике, кошке, собаке, создана математическая модель электрической активности желудочков сердца и формирования кардиоэлектрического поля на поверхности туловища. В рамках модели изучено формирование гетерогенности реполяризации в желудочках и ее отображение на кардиоэлектрическое поле в норме и при некоторых патологических состояниях, сопряженных с изменениями гетерогенности реполяризации (гипотермия, гипоксия, сочетание гипотермии и гипоксии, сахарный диабет). 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 градиента реполяризации, который, в отличие от апикобазального, переднезаднего и межжелудочкового градиентов, формирует не одномерный, а 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 реполяризации, так и с изменением пространственного 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 T_{p-e} и площадь Т-волны являются более объективными показателями дисперсии реполяризации по сравнению с амплитудой Т-волны.

Однако следует также учитывать, что амплитудные характеристики Т-волны 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 Т-вектора 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 полную и объективную информацию о гетерогенности реполяризации в желудочках сердца содержит **Т-вектор**: его направление отражает последовательность реполяризации и относительную 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 Т-вектора (площадь под кривой, описывающей изменение длины Т-вектора на протяжении ST-T 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.
6. Пик Т-волны соответствует времени наиболее раннего окончания реполяризации в желудочках сердца, окончание Т-волны – времени наиболее позднего окончания реполяризации; 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 временного 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 временного 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 T_{p-e} , амплитудой и площадью Т-волны, Т-вектором) актуальна для диагностики патологических процессов в миокарде.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. 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-T 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 амплитудой Т-волны и дисперсией реполяризации зависит от пространственного направления и временного диапазона реполяризации.
4. Пространственному направлению реполяризации соответствует направление Т-вектора. Соотношение между апикобазальным, 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.
5. Для использования изученных индексов гетерогенности реполяризации в качестве предикторов нарушений ритма сердца необходимы дальнейшие клинические исследования.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах:

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Витязев, В.А. Корреляция во времени процесса интрамуральной деполаризации 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.

5. Azarov, J.E. Ventricular repolarization pattern under heart cooling in the rabbit / J.E. Azarov, D.N. Shmakov, V.A. Vityazev, I.M. Roshchevskaya, N.V. Artyeyeva, S.N. Kharin, M.P. Roshchevsky // **Acta Physiol.** – 2008. – Vol. 193. – № 2. – P. 129–138.

6. Artyeyeva, N.V. What does reflect the $T_{peak}-T_{end}$ interval? An experimental and model study / N.V. Artyeyeva, S.L. Goshka, K.A. Sedova, O.G. Bernikova, J.E. Azarov // **J Electrocardiol.** – 2013. – Vol. 46. – № 4. – P. 296e1–e8.

7. 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 Коми НЦ.** – 2014. – № 1(17). – С. 43–50.

8. Артеева, Н.В. Изменение кардиоэлектрического поля при уменьшении апико-базального градиента реполяризации (модельное исследование) / Н.В. Артеева, А.О. Овечкин, Я.Э. Азаров, М.А. Вайкшнорайте, Д.Н. Шмаков // **Известия Коми НЦ.** – 2014. – № 3(19). – С. 83–88.

9. Artyeyeva, N.V. Action potential duration gradients in the heart ventricles and the cardiac electric field during ventricular repolarization (a model study) / N.V. Artyeyeva, J.E. Azarov, V.A. Vityazev, D.N. Shmakov // **J Electrocardiol.** – 2015. – Vol. 48. – № 4. – P. 678–685.

10. Ovechkin, A.O. Functional role of myocardial electrical remodeling in diabetic rabbits / A.O. Ovechkin, M.A. Vaykshnorayte, K.A. Sedova, K.V. Shumikhin, N.V. Artyeyeva, J.E. Azarov. // **Can J Physiol Pharmacol.** – 2015. – Vol. 93. – № 4. – P. 245–252.

11. Artyeyeva, N.V. The role of transmural repolarization gradients in the inversion of cardiac electric field: model study of ECG in hypothermia / N.V. Artyeyeva, J.E. Azarov // **Ann Noninvasive Electrocardiol.** – 2017. – Vol. 22. – № 1. – P. 12360e1–e8.

12. Артеева, Н.В. Уменьшение амплитуды Т-волны в прекардиальных отведениях при сахарном диабете (модельное исследование) / Н.В. Артеева, А.О. Овечкин, Я.Э. Азаров, М.А. Вайкшнорайте, Д.Н. Шмаков // **Известия Коми НЦ.** – 2017. – № 1(29). – С. 51–56.

13. Артеева, Н.В. Влияние ориентации сердца в грудной клетке на пространственно-амплитудные характеристики кардиоэлектрического поля (модельное исследование) [Электронный ресурс] / Н.В. Артеева // **Современные проблемы науки и образования.** – 2017. – № 2. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26252>.

Статьи в сборниках материалов конференций и тезисы докладов:

14. Азаров Я.Э., Витязев В.А., Евстифеева (Артеева) Н.В. Последовательность деполяризации и реполяризации эпикарда желудочков кролика при изменении температуры // Биохимические и биофизические механизмы физиологических функций: Материалы докл. конф. молодых физиологов и биохимиков России. – С.-Петербург: Наука, 1995. – С. 6.

15. Витязев В.А., Азаров Я.Э., Евстифеева (Артеева) Н.В. Кардиоэлектрическое поле в период QRS-комплекса на поверхности тела и желудочков сердца кролика // Биохимические и биофизические механизмы физиологических функций: Материалы докл. конф. молодых физиологов и биохимиков России. – С.-Петербург: Наука, 1995. – С. 35.

16. Roshchevsky M.P., Shmakov D.N., Roshchevskaya I.M., Yevstifeeva (Arteyeva) N.V., Antonova N.A. Formation of extracellular potentials on the epicardial and body surfaces in vertebrates // Building Bridges in Electrocardiology: Proc. XXII Ind Intern. Congr. Electrocard., June, 1995. – Nijmegen: Univ. Press Nijmegen, 1995. – P. 106–107.

17. Азаров Я.Э., Витязев В.А., Евстифеева (Артеева) Н.В. Кардиоэлектрическое поле на поверхности тела кролика в период Т-волны // Актуальные проблемы биологии: Тез. Докл. IV Молодежной научной конференции Ин-та биологии Коми НЦ УрО РАН, 11-12 апреля 1996. – Сыктывкар, 1996. – С. 19-20.

18. Roshchevsky M.P., Shmakov D.N., Roshchevskaya I.M., Vityazev V.A., Yevstifeeva (Arteyeva) N.V., Azarov J.E., Antonova N.A. Formation of cardiac electric field on ventricular epicardium and body surface in animals with different myocardial activation patterns // Medical and biological engineering and computing. – 1996. – V.34. – Suppl. 1 (Part 2). – P. 105–106.

19. Азаров Я.Э., Витязев В.А., Шмаков Д.Н., Евстифеева (Артеева) Н.В. Распределение потенциала в период QRS-комплекса на эпикарде желудочков кролика при охлаждении // Сравнительная электрокардиология-97: Тез. докл. IV Междунар. Симпоз. по сравн. электрокардиологии. Сыктывкар, 1997. – С. 39.

20. Azarov J.E., Roshchevsky M.P., Shmakov D.N., Vityazev V.A., Yevstifeeva (Arteyeva) N.V. Alterations of ventricular epicardial repolarization sequence under moderate heart cooling in the rabbit // Abstr. XXVth Intern. Congr. on Electrocardiol. – Bratislava, Slovakia, 1997. – P. 4.

21. Azarov J.E., Roshchevsky M.P., Shmakov D.N., Vityazev V.A., Yevstifeeva (Arteyeva) N.V. Alterations of ventricular epicardial repolarization sequence under moderate heart cooling in the rabbit // In: «Electrocardiology'97», ed. L. Bacharova, P.W. Macfarlane - Singapore-New Jersey-London-Hong Kong: World Sci., 1998. – P. 31–34.

22. Arteyeva N.V., Roshchevsky M.P., Shmakov D.N., Roshchevskaya I.M., Antonova N.A. 3-D anisotropic computer model of canine heart ventricles' activation // Abstr. XXVth Intern. Congr. on Electrocardiol. - Budapest, Hungary, 1998. – P. 73.

23. J.E.Azarov, M.P. Roshchevsky, V.A.Vityasev, I.M.Roshchevskaya, Arteyeva N.V. Body surface potential distribution during ventricular repolarization under cooling in the rabbit // Abstr. XXVth Intern.Congr. on Electrocardiol. - Budapest, Hungary, 1998. – P. 114.

24. Артеева Н.В. Анизотропная компьютерная модель активации желудочков сердца собаки // Материалы конф. молодых ученых России с межд. участием "Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины", Москва, 1998. – С. 28.

25. J.E.Azarov, M.P. Roshchevsky, D.N.Shmakov, V.A.Vityasev, I.M.Roshchevskaya, Arteyeva N.V. Body surface potential under distribution during ventricular repolarization mediastinal cooling in the rabbit // In: «Electrocardiology'98», ed. I. Preda - Singapore-New Jersey-London-Hong Kong: World Sci., 1999. – P. 135–138.

26. Arteyeva N.V., M.P. Roshchevsky, D.N.Shmakov, I.M.Roshchevskaya, N.A.Antonova. 3-D anisotropic computer model of canine heart ventricles activation // In: «Electrocardiology'98», ed. I. Preda - Singapore-New Jersey-London-Hong Kong: World Sci., 1999. – P. 51–54.

27. D.N.Shmakov, M.P. Roshchevsky, V.A.Vityasev, J.E.Azarov, Arteyeva N.V., I.M.Roshchevskaya / Fundamental and applied utilization of synchronous multi-channel investigations of cardiac electric field // Abstract book: XXVIIth Int. Congr. on Electrocardiology, Milan, Italy, 2000.- Milan, 2000. – P. 116.

28. Артеева Н.В. Моделирование анизотропии проведения возбуждения в миокарде // Тез. XIV Коми респ. Молодежной научной конф.- Сыктывкар, 2000. – С. 12.

29. М.Ю.Камбалов, Д.В.Нужный, Н.В.Артеева. Автоматизированная система регистрации и анализа кардиоэлектрического поля у человека и животных миокарде // Тез. XIV Коми респ. Молодежной научной конф.- Сыктывкар, 2000. – С. 68.

30. Рощевский М.П., Шмаков Д.Н., Рощевская И.М., Плосков А.В., Артеева Н.В., Витязев В.А., Камбалов М.Ю., Витязев В.А. Многоканальная система для синхронной регистрации электрического поля сердца // Тезисы докладов XVIII съезда Физиологического Общества имени И.П.Павлова, 25-28 сентября 2001, Казань, 2001. – С. 418.

31. Артеева Н.В., Витязев В.А., Азаров Я.Э., Шмаков Д.Н. Модель распределения формы потенциалов действия в желудочках сердца // Физиология и здоровье человека: научн. тр. I Съезда физиологов СНГ (19-23 сентября 2005 г., г. Сочи, Дагомыс). – М.: Медицина-Здоровье, 2005. – Т. 1. – С. 82-83.

32. Артеева Н.В., Азаров Я.Э., Витязев В.А. Вклад градиентов реполяризации в желудочках сердца в формирование кардиоэлектрического поля // Механизмы функционирования висцеральных систем: Материалы VII Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 160-летию со дня рождения И.П.Павлова. – С.-Петербург: 2009. – С. 34–35.

33. N.V. Artyeva, J.E. Azarov. What does reflect the Tpeak-Tend interval? An experimental and model study // J Electrocardiol. – 2011. – Vol. 44. – №2. – P. e21-e22.

34. Артеева Н.В., Азаров Я.Э., Шмаков Д.Н. Роль градиентов реполяризации в инверсии кардиоэлектрического поля при охлаждении сердца Сборник тезисов V Всероссийской школы-конференции с международным участием «Физиология кровообращения» 31 января-3 февраля 2012 г., Москва. – С. 21.

35. Артеева Н.В., Азаров Я.Э., Овечкин А.О., Вайкшнорайте М.А. Изменение последовательности реполяризации при сахарном диабете и амплитуда Т-волны // Сборник трудов XXII Съезда физиологического общества им. И.П.Павлова. – С. 36.

36. Киблер Н.А., Ахметзянова С.В., Нужный В.П., Шмаков Д.Н., Артеева Н.В. Влияние антиортостатической гипокинезии на реполяризацию и сократимость миокарда желудочков сердца собаки // Сборник трудов XXII Съезда физиологического общества им. И.П.Павлова. – С. 218 – 219.

37. Artyeva N. T-wave area along with Tpeak-Tend interval is the most accurate index of the dispersion of repolarization // 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЭКГ - электрокардиограмма

ВКГ - векторкардиограмма

ДПД - длительность потенциала действия

ЛЖ - левый желудочек

ПЖ - правый желудочек

МЖП - межжелудочковая перегородка

T_{pe} – интервал между пиком и окончанием Т-волны

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.