

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 616.12-007.61:615.847

**ЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ
ПРИ КОМПЕНСИРОВАННОЙ ГИПЕРТРОФИИ СЕРДЦА***Л. А. Бокерия*, О. Л. Бокерия, И. И. Аверина*

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Гипертрофия желудочков (ГЖ) – это структурная адаптация сердца, развивающаяся в ответ на врожденную или приобретенную патологию для снижения напряжения стенки миокарда [1–4, 20]. К основным этиологическим факторам, приводящим к развитию ГЖ, относятся генетические мутации белков саркомеров [5], ишемическая болезнь сердца (уменьшение количества жизнеспособного миокарда), патология клапанов сердца (объемная перегрузка или перегрузка давлением) и артериальная гипертензия [1, 3, 4, 57].

Первоначально термин «ремоделирование» использовался для описания структурных изменений сердца – гипертрофии и дилатации. В дальнейшем было показано, что процессы ремоделирования, адаптации сердца включают в себя изменения на различных уровнях (структурном, клеточном и электрическом), которые вместе обеспечивают сохранение нормальной периферической перфузии (стадия компенсации). Ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) сердца при хронической сердечной недостаточности (ХСН) включает следующие основные механизмы [1–4]:

- гипертрофию и увеличение массы миокарда ЛЖ;
- изменение формы (дилатацию) и геометрии ЛЖ (во время систолы желудочки принимают не эллипсоидную, а сферичную форму);
- замещение работоспособного миокарда фиброзной тканью;
- апоптоз кардиомиоцитов (программированную гибель клеток);
- гиперактивность нейрогуморальных систем;
- развитие систолической и диастолической дисфункции миокарда ЛЖ.

Активация нейрогуморальной системы при ХСН не только способствует гипертрофии кардиомиоцитов, оказывает на них прямое токсическое действие и индуцирует апоптоз, но и влияет на ак-

тивные мембранные свойства клеток миокарда и предрасполагает к удлинению потенциала действия (ПД) и к изменению гомеостаза внутриклеточного кальция. Пролонгированные ПД крайне лабильны вследствие выраженной вариабельности частоты сердечных сокращений. Они предрасполагают к развитию потенциально аритмогенных ранней и поздней постдеполяризаций, которые могут привести к возникновению полиморфных желудочковых тахикардий (ЖТ). Нарушение межклеточного электрического сцепления в результате ремоделирования щелевых контактов (мембран соседних клеток, содержащих белки, формирующие контакт, и осуществляющих электротоническое соединение контактирующих клеток) и активация медиаторов воспаления способствуют изменению клеточного интерстиция, что ведет к замедлению проведения и блокадам. Эти нарушения проведения создают субстрат не только для развития мономорфной ЖТ, но и для межжелудочковой диссинхронии.

Со временем процесс ремоделирования становится неадаптивным, наступает стадия декомпенсации сердечной недостаточности, что, несомненно, приводит к ухудшению прогноза, увеличивает риск внезапной смерти [2–4, 37].

Место ГЖ в развитии хронической сердечной недостаточности все еще обсуждается (рис. 1). До сих пор непонятно, является ли ГЖ самостоятельным механизмом или это всего лишь промежуточная стадия, предшествующая декомпенсации и развитию сердечной недостаточности.

Сама по себе гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является фактором риска внезапной смерти [4, 11, 38].

Электрическое ремоделирование происходит у больных как с компенсированной ГЛЖ, так и с хронической сердечной недостаточностью [61]. В основе электрических изменений сердца лежит

* Адрес для переписки: e-mail: leoan@online.ru

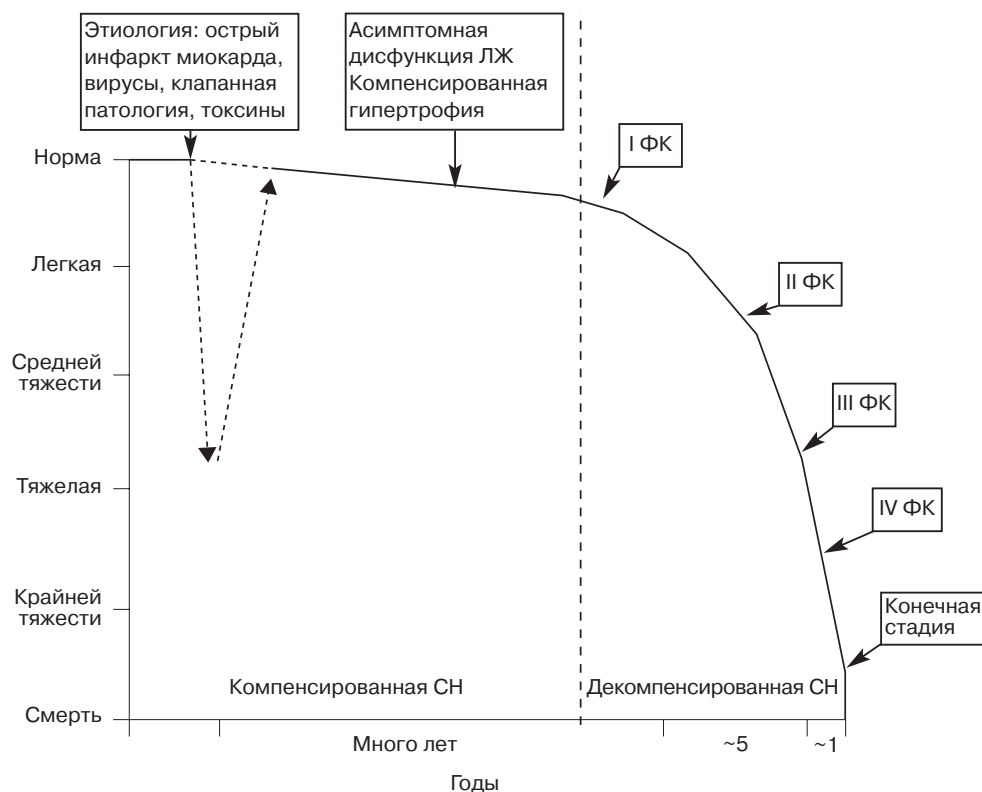


Рис. 1. Графическое представление развития и прогрессирования сердечной недостаточности (сплошная линия); по оси ординат — состояние здоровья, по оси абсцисс — время. На начальных стадиях заболевания развивается компенсаторное ремоделирование, когда сердце может вернуться к нормальному состоянию. Компенсированная гипертрофия или асимптомная дисфункция ЛЖ развиваются до прогрессирования симптомов декомпенсации ХСН [31]

Таблица 1

Электрическое ремоделирование при ГЖ и ХСН

Источник	Объект, модель	Этиология	Изменение интервала Q–T	ПМПД
P. P. Davey et al. [14]	Человек	ГЛЖ смешанной этиологии	Б. и.	—
Y. Tsuji et al. [62]	Кролик	ХАВБ + стимуляция	↑	—
Y. Tsuji et al. [64]	Кролик	ХАВБ + стимуляция	↑	—
M. Schoenmakers et al. [51]	Собака	ХАВБ	↑	↑
M. Vos et al. [70]	Собака	ХАВБ	↑	↑
Y. Tsuji et al. [64]	Кролик	ХСН, стимуляция	↓	—
S. S. Chugh et al. [13]	Собака	ХСН, стимуляция	—	↑
M. H. Hsieh et al. [26]	Собака	ХСН, стимуляция	↑	↑
M. P. Pye, S. M. Cobbe [43]	Кролик	Doxorubicin	—	Б. и./↑
P. P. Davey et al. [14]	Человек	ХСН смешанной этиологии	↑	—

Примечание. ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ХАВБ — хроническая атриовентрикулярная блокада; ↑, ↓, Б. и. — увеличение, уменьшение, без изменений соответственно.

увеличение продолжительности потенциала действия (ППД) (рис. 2; табл. 1, 2). Кроме того, происходит нарушение проводимости [34] и изменение «гомеостаза» кальция [54]. Электрическое ремоделирование может инициировать аритмии (проаритмогенный эффект) с высоким риском внезапной сердечной смерти, чаще всего от ЖТ [77].

Аритмогенез также обусловлен дисперсией продолжительности потенциала действия: разница

между самым длинным и самым коротким потенциалом действия (дисперсия потенциала действия) при ХСН оказывается больше, чем в неизменном (нормальном) сердце.

Цель этой статьи — дать краткий обзор различных электрофизиологических изменений, которые происходят при компенсированной ГЖ и хронической сердечной недостаточности. Процессы электрического ремоделирования (ЭР), связанные с

Таблица 2

Потенциалы действия клеток желудочков и клеточные ионные токи

Источник	Объект, модель	Этиология	Фенотип	ППД	I_{Na}	I_{CaL}	I_{to}	I_K	I_{K1}
P. Bailly et al. [8]	Человек	Смешанная	Нет	↑	–	–	Б. и.	–	–
R. B. Kleiman, S. R. Houser [33]	Кошка	ГПЖ	Да	–	–	–	–	↓	↑
R. E. Ten Eick et al. [58]	Кошка	ГПЖ	Нет	–	–	–	↑	–	–
T. Furukawa et al. [18]	Кошка	Пережатие аорты	Нет	↑	–	–	–	↓	–
S. J. Rials et al. [45]	Кошка	Пережатие аорты	Нет	↑	–	–	–	–	–
S. J. Rials et al. [46]	Кролик	П/Н	Да	↑	–	–	–	–	–
S. J. Rials et al. [47]	Кролик	П/Н, 3 мес	Да	–	–	Б. и.	↑	–	↓
S. J. Rials et al. [47]	Кролик	П/Н, 6 мес	Да	–	–	↓	↑	–	Б. и.
M. A. McIntosh et al. [39]	Кролик	Нефрит	Да	↑	–	–	↓	–	–
A. M. Gillis et al. [19]	Кролик	Пережатие аорты	Нет	↑	–	–	↓	Б.и. быстрый	↓
R. U. Naqvi et al. [40]	Кролик	Пережатие аорты	Да	↑	–	Б. и.	–	–	–
Y. Tsuji et al. [62]	Кролик	ХАВБ+ стимуляция	Да	↑	–	–	Б. и.	↓ быстрый и медленный	↑
K. Sipido et al. [54]	Собака	ХАВБ	Нет	–	–	Б. и.	–	–	–
P. Volders et al. [69]	Собака	ХАВБ	Нет	↑	–	–	–	–	–
P. Volders et al. [68]	Собака	ХАВБ	Нет	–	–	–	Б. и.	Б. и. быстрый, ↓ медленный	Б. и.
G. Antoons et al. [7]	Собака	ХАВБ	Нет	–	↓ пиковый	–	–	–	–
L. S. Song et al. [55]	Собака	Пережатие аорты	Да	–	–	Б. и.	–	–	–
F. Charpentier et al. [12]	Хорек	ГПЖ	Нет	↑	–	–	–	–	–
Y. Tsuji et al. [63]	Кролик	Стимуляция при ХСН	Да	↑	–	↓	↓	↓ быстрый и медленный	Б. и.
Y. Tsuji et al. [64]	Кролик	Стимуляция при ХСН	Да	–	–	–	–	Б. и. быстрый, ↓ медленный	–
S. Kaab et al. [28]	Собака	Стимуляция при ХСН	Да	–	–	Б. и.	↓	–	↓
B. O'Rourke et al. [41]	Собака	Стимуляция при ХСН	Да	↑	–	Б. и.	–	–	–
C. R. Valdivia et al. [65]	Собака	Стимуляция при ХСН	Нет	–	↓ пиковый, ↑ поздний	–	–	–	–
S. Zicha et al. [75]	Собака	Эмболизация	Да	–	↓ пиковый	–	–	–	–
G. J. Rozanski et al. [50]	Кролик	Стимуляция при ХСН	Да	↑	–	Б. и.	–	↓	Б. и.
C. R. Valdivia et al. [65]	Человек	ХСН	Нет	–	↓ пиковый, ↑ поздний	–	–	–	–
D. J. Beuckelmann et al. [9]	Человек	Стимуляция при ХСН	Нет	↑	–	–	–	↓	↓
S. Kaab et al. [29]	Человек	Стимуляция при ХСН	Да	–	–	–	↓	–	–

Примечание. «Да» в колонке «Фенотип» указывает на наличие ГЛЖ или ХСН; ГПЖ – гипертрофия правого желудочка; П/Н – пережатие почечной артерии с контралатеральной нефрэктомией; ХАВБ – хроническая атриовентрикулярная блокада; I_{Na} – Na^+ -ток, с ранним и поздним максимальным пиком (пиковый) соответственно; I_{CaL} – L-тип Ca^{2+} -тока; I_{to} – транзитный выходящий калиевый поток; I_K – поздний, прямой K^+ -ток, с указанием быстрых и медленных компонентов соответственно; I_{K1} – входящий прямой K^+ -ток; ↑, ↓, Б. и. – увеличение, уменьшение, без изменений соответственно.

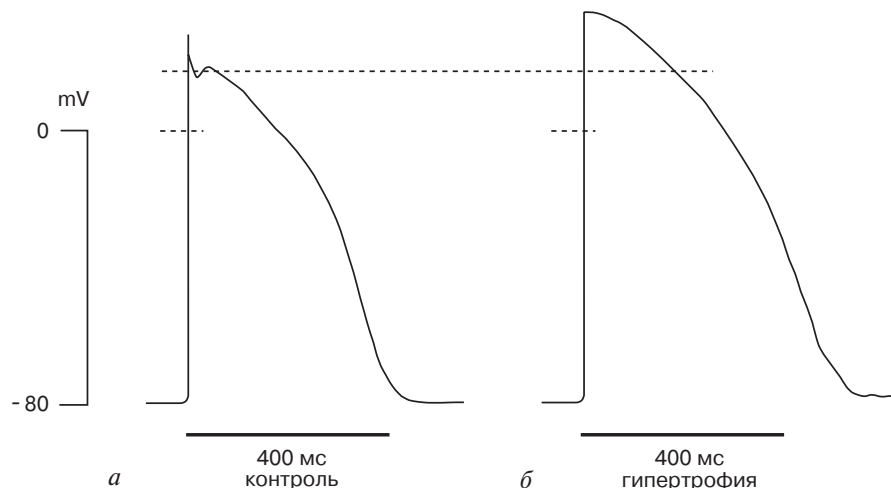


Рис. 2. Потенциалы действия изолированного волокна субэндокарда перегородки ЛЖ (глубина < 3 мм) здорового сердца (а) и у пациента с аортальным стенозом и компенсированной ГЛЖ (б). Длина цикла – 2500 мс; температура – 35 °С. Маленький зубец (морфология «шип и купол») 1-й фазы потенциала действия указывает на присутствие транзитного выходящего калиевого тока I_{to} в контрольном препарате (здоровое сердце). У больного этот зубец отсутствует. Фаза раннего плато потенциала действия выше, длительность потенциала действия увеличена в гипертрофированном сердце. Продолжительность потенциала действия ППД составила: контроль – 384 ± 23 мс; у больных – 449 ± 11 мс [8]

изменением проводимости в предсердиях, описаны в других публикациях [16, 25, 48, 53, 61]. Кроме того, будут освещены вопросы времени развития и обратимости ЭР при ГЛЖ. При клинических наблюдениях выявлено, что ЭР всегда происходит при компенсированной ГЛЖ или ХСН. Это дает основание для рассмотрения ЭР как последствия любого повреждения сердца. Электрическое ремоделирование будет также рассмотрено как причина развития ГЛЖ.

ЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ПРИ ГИПЕРТРОФИИ ЖЕЛУДОЧКОВ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА МОДЕЛЯХ ЖИВОТНЫХ

Неоднородное удлинение ППД может привести к увеличению дисперсии реполяризации, временной и пространственной дисперсии. Эти параметры важны для понимания аритмогенеза. Возможности изучения электрофизиологических данных в гипертрофированной сердечной ткани человека ограничены [23, 33, 45, 66], поэтому природу электрического ремоделирования при гипертрофии изучают на моделях животных. Выбор животного очень важен с точки зрения возможности экстраполяции данных на человека. Крысы и мыши имеют короткие потенциалы действия, у которых отсутствует плато, поэтому этих животных нецелесообразно использовать для изучения адаптации реполяризации [21]. Поскольку основным процессом при электрическом

ремоделировании гипертрофированного сердца является увеличение ППД за счет изменения в реполяризации, модели маленьких грызунов не использовались в исследованиях.

Большинство моделей гипертрофии получают в результате механической перегрузки объемом или давлением. Гипертрофия правого желудочка вызывалась у кошек [32] и хорьков [12] пережатием легочной артерии. Односторонняя нефрэктомия и контралатеральное пережатие почечной артерии приводили к развитию реноваскулярной гипертонии с компенсированной ГЛЖ. Пережатие аорты проводилось кроликам [40] и кошкам [18, 45].

Хроническая полная атриовентрикулярная блокада (ХАВБ) у собак характеризовалась электрическим, структурным и сократительным ремоделированием в результате перегрузки объемом [15]. Эта модель оптимально подходит для изучения развития электрического ремоделирования желудочков в стадии компенсации бивентрикулярной гипертрофии и при желудочковой тахикардии «torsade de pointes», вызванной различными лекарственными препаратами [60]. У кроликов брадикардия приводит к изменениям в гемодинамике с высокой смертностью при отсутствии электрокардиостимуляции [62]. При проведении адекватной электрокардиостимуляции развивается бивентрикулярная гипертрофия без признаков сердечной недостаточности [64]. Модель сердечной недостаточности создается при использовании частой желудочковой стимуляции у собак и кроликов [13, 40] или при по-

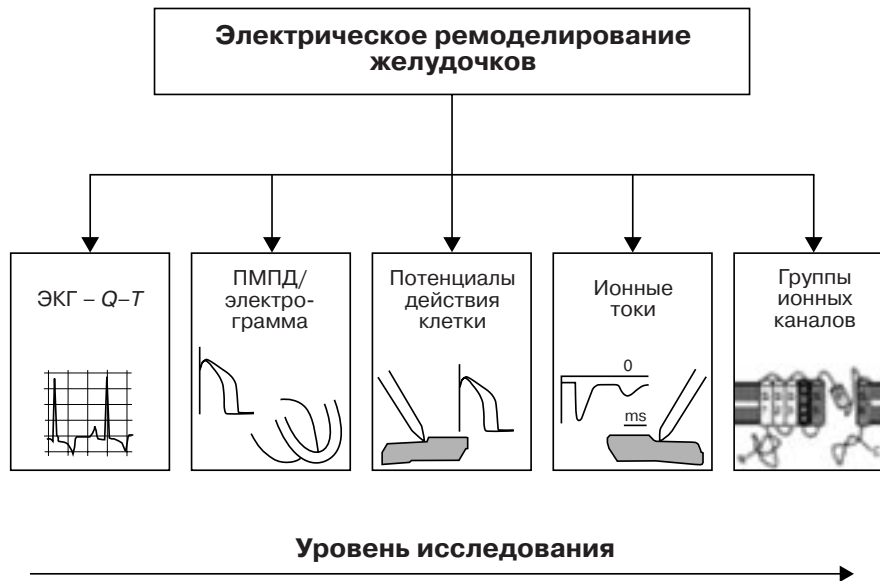


Рис. 3. Схема различных уровней исследования электрического ремоделирования: ЭКГ – электрокардиограмма; ПМПД – продолжительность монофазного потенциала действия

вторных эмболизациях, приводящих к региональной ишемии у собак [75].

ПРОЦЕССЫ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ В ГИПЕРТРОФИРОВАННОМ МИОКАРДЕ И ПРИ ХСН

Электрическое ремоделирование желудочков может быть описано и представлено на различных уровнях, начиная с электрокардиограммы и заканчивая изменениями ионных каналов (рис. 3). Происходят изменения продолжительности монофазного потенциала действия (ПМПД) и ионных токов. В таблицах 1 и 2 суммированы электрофизиологические изменения на различных уровнях. В этих таблицах процессы адаптации-ремоделирования представлены отдельно при ГЖ и ХСН для того, чтобы было легче понять различие между этими патологическими процессами.

Электрокардиографические данные

В клинической практике поверхностная электрокардиограмма представляет собой доступный, простой инструмент для оценки электрического ремоделирования сердца в целом. По данным электрокардиограммы можно определить удлинение клеточной реполяризации при ГЛЖ, удлинение интервала $Q-T$.

В настоящее время удивительно мало данных об изменении ПМПД и скорректированного интервала $Q-T_c$ у пациентов с ГЛЖ. В одном из исследований было показано отсутствие увеличения интервала $Q-T_c$ у больных с ГЛЖ по сравнению с контролем [14]. У кроликов и собак с ХАВБ происходило увеличение $Q-T_c$ параллельно с увели-

чением ПМПД [51, 63, 64, 70]. Одновременное увеличение этих показателей, а также продолжительности региональной реполяризации происходит в моделях с ХСН (см. табл. 1).

Изменения потенциала действия клеток и ионных токов

Потенциалы действия клеток желудочков возникают в результате работы различных ионных каналов, насосов, которые являются селективными для ионов и имеют специфические свойства (см. табл. 2). Потенциалы действия производят электромеханическое сцепление, что необходимо для насосной функции сердца. Продолжительность потенциала действия зависит от баланса входящих и выходящих токов, деполяризации, реполяризации, токов во время фазы плато. Уменьшение выходящих ионных токов или увеличение входящих токов может приводить к удлинению потенциала действия (рис. 4).

Из таблицы 2 видно, что увеличение продолжительности потенциала действия происходит независимо от типа изменения сердечной функции. Несмотря на сходные фенотипы, при которых происходит удлинение потенциала действия, в литературе существуют разнообразные, иногда противоречивые данные об изменениях ионных токов.

Калиевые ионные токи в период реполяризации

Для объяснения увеличения продолжительности потенциала действия необходим анализ потока калия во время реполяризации. При ГЛЖ и ХСН изменяется функция нескольких основных калиевых токов [18, 33, 62, 64, 68], от которых зависит

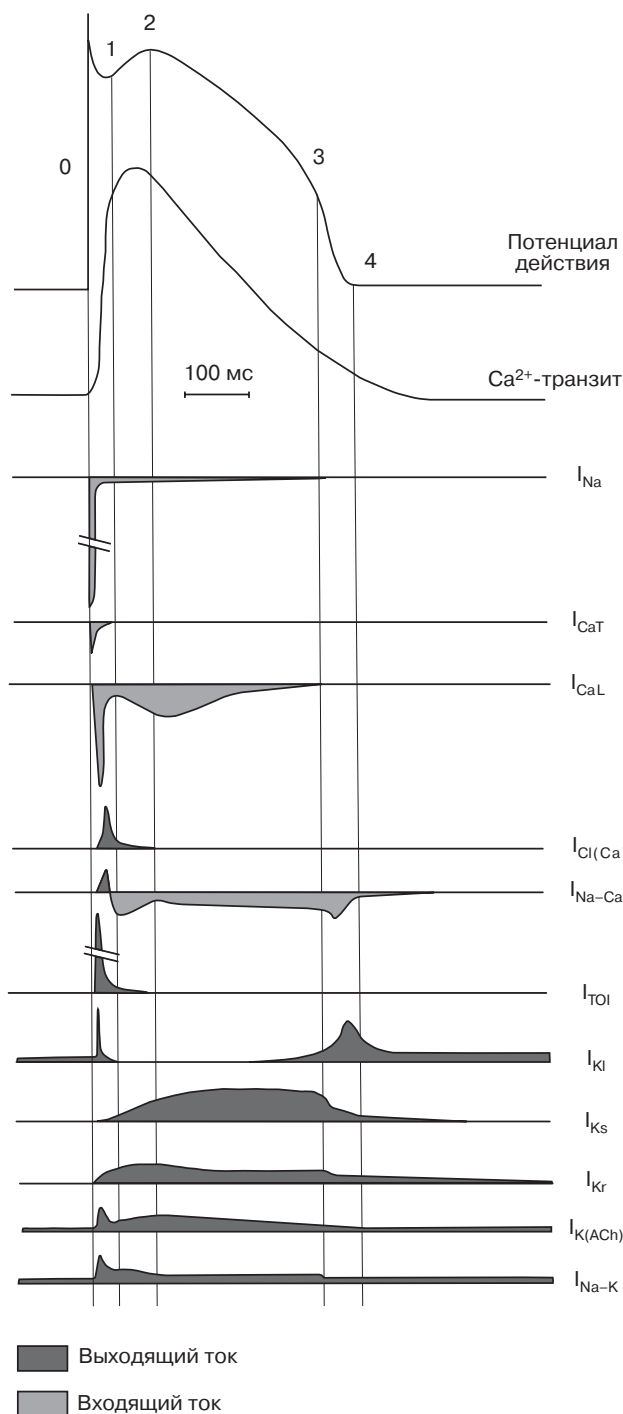


Рис. 4. Схематический обзор токов деполяризации и реполяризации, формирующих потенциал действия в норме в желудочках млекопитающих. Схема возникновения каждого потока показана совместно с транзитным током кальция – Ca^{2+} -транзит [69]

реполяризация клетки [9, 28, 29, 50, 63, 64]. Это медленные (I_{ks}) и быстрые (I_{kr}) калиевые токи. В ЛЖ кроликов и собак медленные токи I_{ks} уменьшаются [62, 64, 68], тогда как быстрые I_{kr} иногда уменьшаются [62, 64], а иногда не изменяются

[19, 68]. Продемонстрировано также и ремоделирование других калиевых каналов, однако их изменения не всегда происходят в сторону уменьшения токов. Транзитный выходящий калиевый ток I_{to} , ответственный за раннюю реполяризацию и морфологию «шип и купол» (см. рис. 2, а), по разным данным, увеличивался или снижался. В двух исследованиях с использованием кроликов с увеличенной преднагрузкой на ЛЖ было выявлено уменьшение I_{to} [19, 39], тогда как у кроликов с нефрэктомией и перевязкой почечной артерии происходит увеличение этого тока [47]. Увеличение выходящего тока I_{to} также выявлено у кошек с пережатием легочной артерии [58]. В моделях ХАВБ не выявлено изменений этих каналов [62, 68]. Подобные отклонения характерны для прямых входящих калиевых токов I_{k1} , которые участвуют в процессе поздней реполяризации и поддерживают мембранный потенциал покоя. Калиевый ток I_{k1} может увеличиваться [33], уменьшаться [19] или не изменяться [68]. В исследовании S. J. Rials и соавт. [47] было показано, что калиевый ток I_{k1} уменьшается через 3 мес после развития гипертрофии желудочков, но после 6 мес изменения уже не выявляются по сравнению с контрольной группой кроликов. Поэтому выбор времени измерений очень важен, и это должно учитываться при оценке результатов.

Кальциевые токи деполяризации

Во время фазы плато потенциала действия L-тип кальциевого тока I_{CaL} является главным входящим током. Этот поток I_{CaL} не изменяется в экспериментах на моделях гипертрофии желудочков у кроликов и собак [40, 47, 54, 55], но при длительном существовании гипертрофии кальциевый ток I_{CaL} может снижаться [47]. На моделях ХСН у животных и у пациентов с ХСН также не выявлено изменений входящего Ca^{2+} -потока L-типа [28, 41, 50, 63].

Натриевые токи деполяризации

В связи с большим интересом к калиевым токам имеется только несколько сообщений об изменении натриевых потоков (I_{Na}) в процессе электрического ремоделирования. По данным одного из исследований, у собак с ХАВБ пиковый натриевый поток I_{Na} уменьшается [7]. Подобное уменьшение отмечено также в моделях животных с ХСН [65, 75] и в одном исследовании у пациентов с ХСН [65]. Поздний компонент натриевого потока I_{Na} увеличивается при ХСН [65]. Такое изменение может способствовать увеличению продолжительности потенциала действия, поэтому изучение натриевого тока представляет большой интерес.

Изменения проводимости при электрическом ремоделировании

Приблизительно у 15% пациентов с ХСН и у более чем 30% пациентов с умеренными или значительно выраженными симптомами ХСН наблюдается задержка межжелудочкового и внутрижелудочкового проведения, которая приводит к диссинхронному механическому сокращению правого и левого желудочков.

По данным многих крупномасштабных исследований, замедление проводимости ассоциируется с неблагоприятными исходами. Внутрижелудочковая, межжелудочковая (происходит удлинение комплекса *QRS*) и атриовентрикулярная (АВ) диссинхрония оказывает неблагоприятное действие на систолическую и диастолическую функции сердца [73, 74]. При этом наиболее неблагоприятный вклад вносит внутрижелудочковая диссинхрония: она способствует сокращению скорости нарастания давления в ЛЖ — $(dp/dt)_{max}$, увеличению митральной регургитации, замедлению систолы и диастолы ЛЖ и уменьшению времени диастолического наполнения ЛЖ [72]. Конечным результатом данных процессов является снижение вклада межжелудочковой перегородки в сократимость ЛЖ. Диссинхронизация атриовентрикулярной проводимости приводит к увеличению времени изоволюметрического сокращения и в конечном итоге к уменьшению времени диастолического наполнения ЛЖ [73]. Впоследствии происходит усиление пресистолической митральной регургитации с уменьшением сердечного выброса.

Наименьший вклад в неблагоприятное действие на насосную функцию сердца вносит межжелудочковая диссинхрония. Она способствует укорочению времени наполнения желудочков. Исходя из вышесказанного очевидно, насколько необходимым является устранение последствий удлинения *QRS*-комплекса при ХСН.

Время развития электрического ремоделирования и аритмогенеза

Гипертрофия желудочков развивается как промежуточная стадия в прогрессировании асимптомной дисфункции ЛЖ в сердечную недостаточность (см. рис. 1) или остается в стадии компенсации. В первом случае какая-либо одна причина (стимул) сохраняется длительный период времени (хронически). По данным, представленным в этой статье, становится очевидным, что электрическое ремоделирование развивается независимо от конечного механического результата — формирования гипертрофии ЛЖ и развития ХСН в стадии компенсации. Это говорит о

том, что электрическое ремоделирование, зависящее от изменения реполяризации, — это ранний процесс адаптации, который предшествует структурным изменениям. Данные, подтверждающие развитие изменений в такой последовательности, были получены на моделях крыс с инфарктом миокарда [27] и на моделях трансгенных мышей [24]. Кардиостимуляция могла вызвать желудочковую тахикардию через три дня после инфаркта у крыс при отсутствии гипертрофии миокарда.

У собак с ХАВБ также выявлены временные различия между электрическим и структурным ремоделированием (рис. 5). Сразу после развития атриовентрикулярной блокады возникает атриовентрикулярная диссинхрония, и желудочки активизируются новым водителем ритма (с частотой менее 50% от синусового ритма). Атриовентрикулярная диссинхрония заметно снижает сердечный выброс [18]. В первое время (0 нед) не происходит ни электрического ремоделирования, ни аритмий, которые вызываются соответствующими лекарственными средствами [60].

Через 2 нед существования идиовентрикулярного ритма уже возникают процессы ремоделирования — сердечный выброс возвращается к субнормальным значениям [15], вероятно, вследствие увеличения сократимости, скорости нарастания давления в начале систолы $(dp/dt)_{max}$ ЛЖ [15, 42] и увеличения времени реполяризации (продолжительности *Q-Tc*). В это время у 66% собак после назначения препаратов, удлиняющих потенциал действия, возникают аритмии.

Через 6 нед сердечный выброс восстанавливается, электрическое ремоделирование продолжается, показатель систолической функции ЛЖ $(dp/dt)_{max}$ уменьшается, в то время как структурное ремоделирование, по данным массы миокарда, индексированной к площади поверхности тела, достигает максимальных значений. Сохраняется высокая вероятность индукции аритмий.

Через 12 нед АВБ электрическое и структурное ремоделирование достигает максимального уровня развития, это приводит к снижению сократимости в последующем до значений в контрольной группе. В результате электрического ремоделирования проаритмогенный эффект препаратов (индукция ЖТ «torsade de pointes») сохраняется. Не ясно, сохраняется ли электрическое ремоделирование в дальнейшем. Как было показано в исследованиях S. J. Rials [47], изменения ионных токов зависят от времени и имеют динамический характер. Несовпадения в изменениях ионных потоков и молекулярной экспрессии в одних и тех же моделях могут быть связаны с особенностями измерений [47].

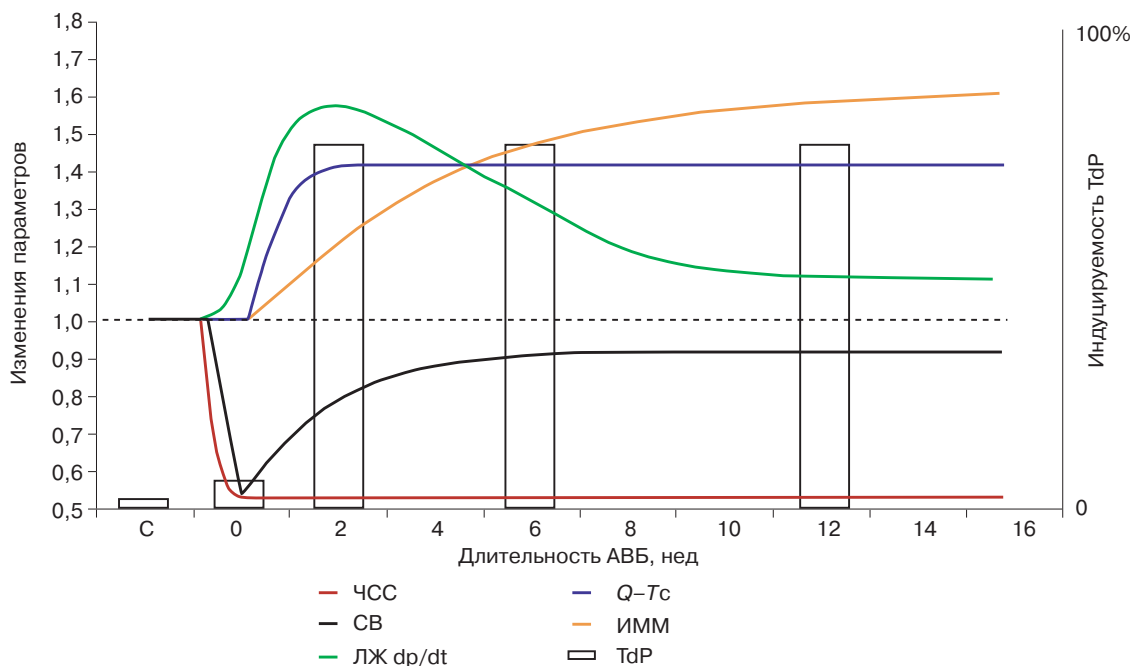


Рис. 5. Ремоделирование желудочков у собак с ХАВБ в зависимости от времени. Относительные изменения нескольких параметров в контрольной группе и в течение 16 нед от начала индукции АВ-блокады. Справа представлен % возникновения желудочковой тахикардии «torsade de pointes» на фоне проаритмогенного действия препаратов [17, 42, 51, 60, 70]

ЧСС — частота сердечных сокращений; СВ — сердечный выброс; $(dp/dt)_{\max}$ — скорость нарастания давления в начале систолы в ЛЖ; $Q-T_c$ — скорректированный интервал $Q-T$; ИММ — индексированная к площади поверхности тела масса миокарда; TdP — желудочковая тахикардия «torsade de pointes».

ОБРАТНОЕ РАЗВИТИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ

После коррекции патологии происходит обратное позитивное электрическое ремоделирование (табл. 3). После восстановления синусового ритма через 8 нед электрического ремоделирования на фоне ХАВБ у собак происходит уменьшение массы и объема ЛЖ, но длительность $Q-T$ и продолжительность потенциала действия ЛЖ не изменяются [42]. Подобные процессы происходят у собак с ХАВБ на фоне использования циклоспорина для обратного развития ремоделирования: гипертрофия желудочков уменьшается, а продолжительность $Q-T$ остается прежней [52].

В моделях кроликов с реноваскулярной гипертензией на фоне лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента отмечено уменьшение гипертрофии желудочков и ППД [47]. Обратное развитие электрического ремоделирования было подтверждено нормализацией ионных потоков. У пациентов с сердечной недостаточностью, которым была имплантирована система вспомогательного кровообращения, наблюдалось обратное ремоделирование и уменьшение размеров миоцитов [59, 73].

По данным различных исследований, для регрессии электрического ремоделирования требова-

лись различные временные отрезки. В общем, когда вначале не наблюдается обратного ремоделирования, в последующем этот процесс происходит за короткий промежуток времени (6–8 нед).

Чаще всего позитивное ремоделирование продолжалось, по данным исследований, несколько месяцев. Продолжительность регресса электрического ремоделирования больше, чем обратного развития гипертрофии желудочков. С другой стороны, надо понимать, что электрическое ремоделирование не является адаптивным процессом. Поэтому можно думать, что электрическое ремоделирование и гипертрофия желудочков — это два отдельных процесса, которые можно смоделировать и лечить независимо друг от друга.

ЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ: ПРИЧИНА ИЛИ СЛЕДСТВИЕ?

Разная продолжительность процессов электрического и структурного ремоделирования (см. рис. 5) и их обратного развития (см. табл. 3) поднимает актуальный вопрос: электрическое ремоделирование — это причина или следствие гипертрофии желудочков? К сожалению, до настоящего времени исследования на больших млекопитающих, которые могли бы дать ответ на этот вопрос, не проводились. На грызунах было показано, что основной

Таблица 3

Обратное развитие электрического ремоделирования

Источник	Объект	Этиология	Интервенция	Наблюдаемые изменения
M. Peschar et al. [42]	Собака	ХАВБ	ЭКС	ММЛЖ/КДО ↓, Q–T Б. и., ПМПД Б. и.
S. J. Rials et al. [47]	Кролик	П/Н	Каптоприл	Размер миоцитов ↓, ИММ ↓, ППД ↓, ионный ток нормализуется
K. Schreiner et al. [52]	Собака	ХАВБ	Циклоспорин	ГЖ ↓, Q–T Б. и., аритмии ↓
T. Kurita et al. [35]	Человек	ХАВБ	ЭКС	QT ↓ при высокой ЧСС у пациентов с ЖТ (TdP), Q–T Б. и. при низкой ЧСС
J. D. Harding et al. [22]	Человек	ХСН	ИЛЖ	ППД ↓, Q–Tc ↓
S. Xydas et al. [73]	Человек	смешанной этиологии ХСН	ИЛЖ	Q–Tc ↓, QRS ↓, КДО ЛЖ ↓, размер миоцита ↓
C. M. Terracciano et al. [59]	Человек	смешанной этиологии ХСН	ИЛЖ	ППД ↓, размер миоцитов ↓

Примечание. П/Н – пережатие почечной артерии с контралатеральной нефрэктомией; ЭКС – электрокардиостимуляция; ИЛЖ – искусственный левый желудочек; ПМПД – продолжительность монофазного потенциала действия; ИММ – индексированная к площади поверхности тела масса миокарда; TdP – желудочковая тахикардия «torsade de pointes»; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем ЛЖ; ↑, ↓, Б. и. – увеличение, уменьшение и без изменений соответственно.

ток ранней реполяризации I_{to} играет важную роль в процессах гипертрофии и сократительной адаптации. Фармакологическая или аденовирусная блокада выходящего калиевого тока I_{to} приводит к развитию гипертрофии неонатальных миоцитов [30]. Поддержание высокой активности I_{to} с помощью генной терапии через кальциевый путь [36] предотвращает развитие желудочковой гипертрофии у мышей с аортальным стенозом и в неонатальных клетках крыс [78]. Таким образом, уменьшение потока I_{to} приводит к увеличению ППД, внутриклеточной концентрации кальция, активации кальциевого пути и развитию желудочковой гипертрофии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, электрическое ремоделирование является наиболее ранним ответом на повреждение и характеризуется увеличением продолжительности потенциала действия и его дисперсии. Удлинение ПД, изменения в транспортировке кальция и сложное взаимодействие этих двух механизмов могут создавать условия для существования функциональных риентри, что приводит к возникновению полиморфных ЖТ. Это можно сравнить с механизмом развития ЖТ при врожденном синдроме удлиненного интервала Q–T. Изменения мембранных потенциалов (за счет удлинения ПД и изменений кинетики ионных каналов) могут способствовать возникновению не только ЖТ, но и нарушений проводимости. Вышеуказанные механизмы электромеханического ремоделирования лежат в основе таких клинических событий, как внезапная сердечная смерть, развитие

полиморфной ЖТ, проаритмогенные эффекты антиаритмических препаратов, прогрессирование ХСН на фоне внутривентрикулярной и межжелудочковой диссинхронии.

Удлинение продолжительности потенциала действия – это, прежде всего, результат сниженной регуляции реполяризирующих калиевых токов и в какой-то степени повышенной регуляции деполаризирующих ионных токов, в частности токов натрий-кальциевого канала. Несмотря на то что удлинение ПД в клетках происходит всегда при ремоделировании, изменения катионов входящих и выходящих токов, белков ионных каналов весьма разнообразны и требуют дальнейшего изучения.

Процесс электрического ремоделирования происходит независимо от структурной адаптации и от состояния конечной точки – механической функции сердца (норма, субнорма, дисфункция).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия, Л. А. Оценка ремоделирования левого желудочка у пациентов с аортальными пороками до и после оперативного лечения / Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, И. И. Аверина и др. // Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 55–67.
2. Бокерия, Л. А. Ремоделирование левого желудочка и его клиническое значение у пациентов с аортальными пороками после протезирования аортального клапана / Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, И. И. Аверина и др. // Клинич. физиол. кровооб. – 2007. – № 1. – С. 5–14.
3. Ключников, И. В. Ишемическое ремоделирование левого желудочка в коронарной хирургии: дис. ... д-ра мед. наук / И. В. Ключников. – М., 2002.
4. Флоря, В. Г. Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической недостаточности кровообращения / В. Г. Флоря // Кардиология. – 1997. – № 5. – С. 63.
5. Ahmad, F. The genetic base for cardiac remodeling / F. Ahmad, J. Siedman, C. Seidman // Ann. Rev. Genomics Hum. Genet. – 2005. – № 6. – P. 185–216.

6. Akar, F. G. Molecular mechanisms underlying K-current downregulation in canine tachycardia-induced heart failure. 19. Ventricular electrical remodeling in compensated cardiac hypertrophy / F. G. Akar, R. C. Wu, G. J. Juang et al. // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2005. — Vol. 288, № 6. — P. H2887–H2896.
7. Antoons, G. Properties of sodium currents in the dog with chronic atrioventricular block (abstract) / G. Antoons, M. Stengl, C. Ramakers et al. // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 2005. — Vol. 39, № 1. — P. 195.
8. Bailly, P. Regional alteration of the transient outward current in human left ventricular septum during compensated hypertrophy / P. Bailly, J. P. Benitah, M. Mouchoniere et al. // *Circulation.* — 1997. — Vol. 96, № 4. — P. 1266–1274.
9. Beuckelmann, D. J. Alterations of K-currents in isolated human ventricular myocytes from patients with terminal heart failure / D. J. Beuckelmann, M. Nabauer, E. Erdmann // *Circ. Res.* — 1993. — Vol. 73, № 2. — P. 379–385.
10. Borlak, J. Hallmarks of ion channel gene expression in end-stage heart failure / J. Borlak, T. Thum // *FASEB J.* — 2003. — Vol. 17, № 12. — P. 1592–1608.
11. Brown, D. W. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension / D. W. Brown, W. H. Giles, J. B. Croft. // *Amer. Heart J.* — 2000. — Vol. 140, № 6. — P. 848–856.
12. Charpentier, F. Triggered activity as a possible mechanism for arrhythmias in ventricular hypertrophy / F. Charpentier, S. Baudet, H. Le Marec // *Pacing Clin. Electrophysiol.* — 1991. — Vol. 14, № 11 (Pt. 2). — P. 1735–1741.
13. Chugh, S. S. Altered response to ibutilide in a heart failure model / S. S. Chugh, S. B. Johnson, D. L. Packer // *Cardiovasc. Res.* — 2001. — Vol. 49, № 1. — P. 94–102.
14. Davey, P. P. Prolongation of the Q–T interval in heart failure occurs at low but not at high heart rates / P. P. Davey, C. Barlow, G. Hart // *Clin. Sci. (Lond.)*. — 2000. — Vol. 98, № 5. — P. 603–610.
15. De Groot, S. Contractile adaptations preserving cardiac output predispose the hypertrophied canine heart to delayed afterdepolarization-dependent ventricular arrhythmias / S. De Groot, M. Schoenmakers, M. Molenschot et al. // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102, № 17. — P. 2145–2151.
16. Dobrev, D. Electrical remodeling in atrial fibrillation / D. Dobrev // *Herz.* — 2006. — Vol. 31, № 2. — P. 108–112.
17. Donker, D. End-diastolic myofiber stress and ejection strain increase with ventricular volume overload: serial *in vivo* analyses in dogs with complete atrioventricular block / D. Donker, P. Volders, T. Arts et al. // *Basic Res. Cardiol.* — 2005. — Vol. 100, № 4. — P. 372–382.
18. Furukawa, T. Metabolic inhibition of ICa, L and IK differs in feline left ventricular hypertrophy / T. Furukawa, R. J. Myerburg, N. Furukawa et al. // *Amer. J. Physiol.* — 1994. — Vol. 266, № 3 (Pt. 2). — P. H1121–H1131.
19. Gillis, A. M. The effects of barium, dofetilide and 4-aminopyridine (4-AP) on ventricular repolarization in normal and hypertrophied rabbit heart / A. M. Gillis, R. A. Geonzon, H. J. Mathison et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1998. — Vol. 285, № 1. — P. 262–270.
20. Grossman, W. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle / W. Grossman, D. Jones, L. P. McLaurin // *J. Clin. Invest.* — 1975. — Vol. 56, № 1. — P. 56–64.
21. Gussak, I. Rapid ventricular repolarization in rodents: Electrocardiographic manifestations, molecular mechanisms, and clinical insights / I. Gussak, B. R. Chaitman, S. L. Kopecky, J. M. Nerbonne // *J. Electrocardiol.* — 2000. — Vol. 33, № 2. — P. 159–170.
22. Harding, J. D. Electrophysiological alterations after mechanical circulatory support in patients with advanced cardiac failure / J. D. Harding, V. Piacentino III, J. P. Gaughan et al. // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104, № 11. — P. 1241–1247.
23. Hasenfuss, G. Animal models of human cardiovascular disease, heart failure and hypertrophy / G. Hasenfuss // *Cardiovasc. Res.* — 1998. — Vol. 39, № 1. — P. 60–76.
24. Hill, J. A. Cardiac hypertrophy is not a required compensatory response to short-term pressure overload / J. A. Hill, M. Karimi, W. Kutschke et al. // *Circulation.* — 2000. — Vol. 101, № 24. — P. 2863–2869.
25. Hill, J. A. Electrical remodeling in cardiac hypertrophy / J. A. Hill // *Trends Cardiovasc. Med.* — 2003. — Vol. 13, № 8. — P. 316–322.
26. Hsieh, M. H. Proarrhythmic effects of ibutilide in a canine model of pacing induced cardiomyopathy / M. H. Hsieh, Y. J. Chen, S. H. Lee et al. // *Pacing Clin. Electrophysiol.* — 2000. — Vol. 23, № 2. — P. 149–156.
27. Huang, B. Early down-regulation of K-channel genes and currents in the postinfarction heart / B. Huang, D. Qin, N. El-Sherif // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 2000. — Vol. 1, № 11. — P. 1252–1261.
28. Kaab, S. Ionic mechanism of action potential prolongation in ventricular myocytes from dogs with pacing-induced heart failure / S. Kaab, H. B. Nuss, N. Chiamvimonvat et al. // *Circ. Res.* — 1996. — Vol. 78, № 2. — P. 262–273.
29. Kaab, S. Molecular basis of transient outward potassium current downregulation in human heart failure: a decrease in Kv4.3 mRNA correlates with a reduction in current density / S. Kaab, J. Dixon, J. Duc et al. // *Circulation.* — 1998. — Vol. 98, № 14. — P. 1383–1393.
30. Kassiri, Z. Reduction of I(to) causes hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes / Z. Kassiri, C. Zobel, T. T. Nguyen et al. // *Circ. Res.* — 2002. — Vol. 90, № 5. — P. 578–585.
31. Katz, A. M. Heart failure: pathophysiology, molecular biology, and clinical management / A. M. Katz. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
32. Kleiman, R. B. Calcium currents in normal and hypertrophied isolated feline ventricular myocytes / R. B. Kleiman, S. R. Houser // *Amer. J. Physiol.* — 1988. — Vol. 255, № 6 (Pt. 2). — P. H1434–H1442.
33. Kleiman, R. B. Outward currents in normal and hypertrophied feline ventricular myocytes / R. B. Kleiman, S. R. Houser // *Amer. J. Physiol.* — 1989. — Vol. 256, № 5 (Pt. 2). — P. H1450–H1461.
34. Kostin, S. Connexin-43 expression and distribution in compensated and decompensated cardiac hypertrophy in patients with aortic stenosis / S. Kostin, S. Dammer, S. Hein et al. // *Cardiovasc. Res.* — 2004. — Vol. 62, № 2. — P. 426–436.
35. Kurita, T. Bradycardia-induced abnormal Q–T prolongation in patients with complete atrioventricular block with torsades de pointes / T. Kurita, T. Ohe, N. Marui et al. // *Amer. J. Cardiol.* — 1992. — Vol. 69, № 6. — P. 628–633.
36. Lebeche, D. *In vivo* cardiac gene transfer of Kv4.3 abrogates the hypertrophic response in rats after aortic stenosis / D. Lebeche, R. Kaprielian, F. del Monte et al. // *Circulation.* — 2004. — Vol. 110, № 22. — P. 3435–3443.
37. Levy, D. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure / D. Levy, S. Kenchaiah, M. G. Larson et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347, № 18. — P. 1397–1402.
38. Levy, D. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study / D. Levy, R. J. Garrison, D. D. Savage et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 322, № 22. — P. 1561–1566.
39. McIntosh, M. A. Action potential prolongation and potassium currents in left ventricular myocytes isolated from hypertrophied rabbit hearts / M. A. McIntosh, S. M. Cobbe, K. A. Kane, A. C. Rankin // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 1998. — Vol. 30, № 1. — P. 43–53.
40. Naqvi, R. U. Evidence for the action potential mediating the changes to contraction observed in cardiac hypertrophy in the rabbit / R. U. Naqvi, D. Tweedie, K. T. MacLeod // *Int. J. Cardiol.* — 2001. — Vol. 77, № 2–3. — P. 189–206.
41. O'Rourke, B. Mechanisms of altered excitation-contraction coupling in canine tachycardia-induced heart failure, I. Experimental studies / B. O'Rourke, D. A. Kass, G. F. Tomaselli et al. // *Circ. Res.* — 1999. — Vol. 84, № 5. — P. 562–570.
42. Peschar, M. Absence of reverse electrical remodeling during regression of volume overload hypertrophy in canine ventricles / M. Peschar, K. Vernooy, W. Vanagt et al. // *Cardiovasc. Res.* — 2003. — Vol. 58, № 3. — P. 510–517.
43. Pye, M. P. Arrhythmogenesis in experimental models of heart failure: The role of increased load / M. P. Pye, S. M. Cobbe // *Cardiovasc. Res.* — 1996. — Vol. 32, № 2. — P. 248–257.
44. Ramakers, C. Coordinated down-regulation of KCNQ1 and KCNE1 expression contributes to reduction of I(Ks) in canine hypertrophied hearts / C. Ramakers, M. Vos, P. Doevendans et al. // *Cardiovasc. Res.* — 2003. — Vol. 57, № 2. — P. 486–496.
45. Riols, S. J. Effect of left ventricular hypertrophy and its regression on ventricular electrophysiology and vulnerability to

- inducible arrhythmia in the feline heart / S. J. Rials, Y. Wu, N. Ford et al. // *Circulation*. — 1995. — Vol. 91, № 2. — P. 426–430.
46. *Rials, S. J.* Regression of left ventricular hypertrophy with captopril restores normal ventricular action potential duration, dispersion of refractoriness, and vulnerability to inducible ventricular fibrillation / S. J. Rials, Y. Wu, X. Xu et al. // *Circulation*. — 1997. — Vol. 96, № 4. — P. 1330–1336.
 47. *Rials, S. J.* Regression of LV hypertrophy with captopril normalizes membrane currents in rabbits / S. J. Rials, X. Xu, Y. Wu et al. // *Amer. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 275, № 4 (Pt. 2). — P. H1216–H1224.
 48. *Richard, S.* Ca²⁺ currents in compensated hypertrophy and heart failure / S. Richard, F. Leclercq, S. Lemaire et al. // *Cardiovasc. Res.* — 1998. — Vol. 37, № 2. — P. 300–311.
 49. *Rose, J.* Molecular correlates of altered expression of potassium currents in failing rabbit myocardium / J. Rose, A. A. Armondas, Y. Tian et al. // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2005. — Vol. 288, № 5. — P. H2077–H2087.
 50. *Rozanski, G. J.* Electrophysiology of rabbit ventricular myocytes following sustained rapid ventricular pacing / G. J. Rozanski, Z. Xu, R. T. Whitney et al. // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 1997. — Vol. 29, № 2. — P. 721–732.
 51. *Schoenmakers, M.* Asynchronous development of electrical remodeling and cardiac hypertrophy in the complete AV block dog / M. Schoenmakers, C. Ramakers, J. Van Opstal et al. // *Cardiovasc. Res.* — 2003. — Vol. 59, № 2. — P. 351–359.
 52. *Schreiner, K.* Biventricular hypertrophy in dogs with chronic AV block: effects of cyclosporin A on morphology and electrophysiology / K. Schreiner, K. Kelemen, J. Zehelein et al. // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2004. — Vol. 287, № 6. — P. H2891–H2898.
 53. *Severs, N. J.* Gap junction alterations in human cardiac disease / N. J. Severs, S. R. Coppen, E. Dupont et al. // *Cardiovasc. Res.* — 2004. — Vol. 62, № 2. — P. 368–377.
 54. *Sipido, K.* Enhanced Ca²⁺ release and Na/Ca exchange activity in hypertrophied canine ventricular myocytes: potential link between contractile adaptation and arrhythmogenesis / K. Sipido, P. Volders, S. De Groot et al. // *Circulation*. — 2000. — Vol. 102, № 17. — P. 2137–2144.
 55. *Song, L. S.* Paradoxical cellular Ca²⁺ signaling in severe but compensated canine left ventricular hypertrophy / L. S. Song, Y. Pi, S. J. Kim et al. // *Circ. Res.* — 2005. — Vol. 97, № 5. — P. 457–464.
 56. *Stengl, M.* Temporal patterns of electrical remodeling in canine ventricular hypertrophy: focus on I(Ks) downregulation and blunted beta-adrenergic activation / M. Stengl, C. Ramakers, D. Donker et al. // *Cardiovasc. Res.* — 2006. — Vol. 72, № 1. — P. 90–100.
 57. *Stevenson, W. G.* Prevention of sudden death in heart failure / W. G. Stevenson, L. W. Stevenson // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 2001. — Vol. 12, № 1. — P. 112–114.
 58. *Ten Eick, R. E.* Enhanced functional expression of transient outward current in hypertrophied feline myocytes / R. E. Ten Eick, K. Zhang, R. D. Harvey, A. L. Bassett // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 1993. — Vol. 7. — P. 611–619 (Suppl. 3).
 59. *Terracciano, C. M.* Clinical recovery from end-stage heart failure using left ventricular assist device and pharmacological therapy correlates with increased sarcoplasmic reticulum calcium content but not with regression of cellular hypertrophy / C. M. Terracciano, J. Hardy, E. J. Birks et al. // *Circulation*. — 2004. — Vol. 109, № 19. — P. 2263–2265.
 60. *Thomsen, M. B.* Beat-to-beat variability of repolarization determines proarrhythmic outcome in dogs susceptible to drug-induced torsades de pointes / M. B. Thomsen, P. G. Volders, J. D. Beekman et al. // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 48, № 6. — P. 1268–1276.
 61. *Tomaselli, G. F.* Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure / G. F. Tomaselli, E. Marban // *Cardiovasc. Res.* — 1999. — Vol. 42, № 2. — P. 270–283.
 62. *Tsuji, Y.* Ionic mechanisms of acquired Q–T prolongation and torsades de pointes in rabbits with chronic complete atrioventricular block / Y. Tsuji, T. Opthof, K. Yasui et al. // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106, № 15. — P. 2012–2018.
 63. *Tsuji, Y.* Pacing-induced heart failure causes a reduction of delayed rectifier potassium currents along with decreases in calcium and transient outward currents in rabbit ventricle / Y. Tsuji, T. Opthof, K. Kamiya et al. // *Cardiovasc. Res.* — 2000. — Vol. 48, № 2. — P. 300–309.
 64. *Tsuji, Y.* Potassium channel subunit remodeling in rabbits exposed to long-term bradycardia or tachycardia: discrete arrhythmogenic consequences related to differential delayed-rectifier changes / Y. Tsuji, S. Zicha, X. Qi et al. // *Circulation*. — 2006. — Vol. 113, № 3. — P. 345–355.
 65. *Valdivia, C. R.* Increased late sodium current in myocytes from a canine heart failure model and from failing human heart / C. R. Valdivia, W. W. Chu, J. Pu et al. // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 2005. — Vol. 38, № 3. — P. 475–483.
 66. *Verduyn, S.* Role of interventricular dispersion of repolarization in acquired torsade-de-pointes arrhythmias: reversal by magnesium / S. Verduyn, M. Vos, J. Van der Zande et al. // *Cardiovasc. Res.* — 1997. — Vol. 34, № 3. — P. 453–463.
 67. *Volders, P.* Cellular basis of biventricular hypertrophy and arrhythmogenesis in dogs with chronic complete atrioventricular block and acquired torsade de pointes / P. Volders, K. Sipido, M. Vos et al. // *Circulation*. — 1998. — Vol. 98, № 11. — P. 1136–1147.
 68. *Volders, P.* Cellular mechanisms of acquired torsades de pointes in the hypertrophied canine heart; the substrate and the trigger / P. Volders. Thesis. — Maastricht, the Netherlands, 1999.
 69. *Volders, P.* Downregulation of delayed rectifier K⁺-currents in dogs with chronic complete atrioventricular block and acquired torsades de pointes / P. Volders, K. Sipido, M. Vos et al. // *Circulation*. — 1999. — Vol. 100, № 24. — P. 2455–2461.
 70. *Vos, M.* Enhanced susceptibility for acquired torsade de pointes arrhythmias in the dog with chronic, complete AV block is related to cardiac hypertrophy and electrical remodeling / M. Vos, S. De Groot, S. Verduyn et al. // *Circulation*. — 1998. — Vol. 98, № 11. — P. 1125–1135.
 71. *Xiao, H. B.* Effects of abnormal activation on the time course of left ventricular pressure dilated cardiomyopathy / H. B. Xiao, S. Brecker, D. G. Gibson // *Br. Heart J.* — 1992. — Vol. 68. — P. 403–407.
 72. *Xiao, H. B.* Effect of left bundle branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy / H. B. Xiao, C. H. Lee, D. G. Gibson // *Br. Heart J.* — 1991. — Vol. 66. — P. 443–447.
 73. *Xydas, S.* Mechanical unloading leads to chocardiographic, electrocardiographic, neurohormonal, and histologic recovery / S. Xydas, R. S. Rosen, C. Ng et al. // *J. Heart Lung. Transplant.* — 2006. — Vol. 25, № 1. — P. 7–15.
 74. *Yu, C.-M.* Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved chronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure / C.-M. Yu, E. Chau, J. E. Sanderson et al. // *Circulation*. — 2002. — Vol. 105. — P. 438–445.
 75. *Zicha, S.* Post-transcriptional alterations in the expression of cardiac Na-channel subunits in chronic heart failure / S. Zicha, V. A. Maltsev, S. Nattel et al. // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 2004. — Vol. 37, № 1. — P. 91–100.
 76. *Zicha, S.* Transmural expression of transient outward potassium current subunits in normal and failing canine and human hearts / S. Zicha, L. Xiao, S. Stafford et al. // *J. Physiol.* — 2004. — Vol. 561 (Pt. 3). — P. 735–748.
 77. *Zipes, D. P.* Sudden cardiac death / D. P. Zipes, H. J. Wellens // *Circulation*. — 1998. — Vol. 98, № 21. — P. 2334–2351.
 78. *Zobel, C.* Prevention of hypertrophy by overexpression of Kv4.2 in cultured neonatal cardiomyocytes / C. Zobel, Z. Kassiri, T. T. Nguyen et al. // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106, № 18. — P. 2385–2391.

Поступила 04.10.2010