

Электрофизиологическое ремоделирование правого желудочка при экспериментальной сердечной недостаточности различной этиологии

Цветкова А.С., Крандычева В.В., Харин С.Н.

*Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук (ИФ Коми НЦ УрО РАН)
Россия, 167981, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 50*

РЕЗЮМЕ

Целью работы явилась оценка электрофизиологического ремоделирования правого желудочка крыс с экспериментальной сердечной недостаточностью различной этиологии.

Материалы и методы. Проводили экспериментальное моделирование изадрин-, доксорубицин- и монокроталин-индуцированной сердечной недостаточности. Униполярные эпикардальные электрограммы желудочков (256 точек регистрации) регистрировали с помощью 144-канальной системы. Измеряли сердечный выброс и давление в обоих желудочках сердца. Вычисляли интервалы «активация – восстановление» как показатель длительности локальной реполяризации, а также определяли общую и локальную дисперсию интервалов «активация – восстановление» для оценки гетерогенности реполяризации желудочков.

Результаты. Во всех моделях сердечной недостаточности выявлены: 1) неоднородная пролонгация реполяризации с наибольшим удлинением на верхушке правого желудочка; 2) увеличение апикобазальных различий реполяризации с наибольшим изменением на правом желудочке; 3) увеличение гетерогенности реполяризации эпикардального слоя желудочков при неоднородных изменениях локальной гетерогенности реполяризации и уменьшение межрегиональных различий неоднородности электрофизиологических свойств миокарда; 4) более выраженные изменения в реполяризации правого желудочка, чем в реполяризации левого желудочка.

Заключение. Независимо от причины развития сердечной недостаточности происходит неравномерное увеличение длительности реполяризации эпикардальной поверхности (в большей степени за счет верхушки) и наблюдается усиление гетерогенности реполяризации правого желудочка, что является причиной роста общей гетерогенности реполяризации эпикардальной поверхности желудочков в целом.

Ключевые слова: доксорубицин, изадрин, монокроталин, сердечная недостаточность, реполяризация, правый желудочек, крыса.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках Программы ФНИ (№ ГР ААА-А-17-117012310154-6, 2017–2020 гг.).

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено комитетом по биоэтике Института физиологии Коми НЦ УрО РАН (протокол № 25 от 14.05.2012).

Для цитирования: Цветкова А.С., Крандычева В.В., Харин С.Н. Электрофизиологическое ремоделирование правого желудочка при экспериментальной сердечной недостаточности различной этиологии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (2): 165–174. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-165-174>.

✉ Цветкова Алёна Сергеевна, e-mail: as.tsvetkova@mail.ru.

УДК 616.12-008-02:616.124.3:612.014.428
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-165-174>

Electrophysiological remodeling of the right ventricle in experimental heart failure of different etiologies

Tsvetkova A.S., Krandycheva V.V., Kharin S.N.

*Institute of Physiology of the Komi Scientific Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences
50, Pervomayskaya Str., GSP-2, Syktyvkar, Komi Republic, 167982, Russian Federation*

ABSTRACT

The aim of the study was to evaluate electrophysiological remodeling of the right ventricle in rats in experimental heart failure of different etiologies.

Materials and methods. Isadrin-, doxorubicin- and monocrotaline-induced heart failure models were developed. Unipolar epicardial electrograms of the ventricles (256 recording sites) were recorded using a 144-channel system. The cardiac output and pressure in both ventricles of the heart were measured. Activation-recovery intervals were used as an index of duration of local repolarization, and the general and local dispersions of activation-recovery intervals were used as an index of heterogeneity of ventricular repolarization.

Results. In all models of heart failure, the following were identified: 1) non-uniform prolongation of repolarization with the greatest elongation at the apex of the right ventricle; 2) an increase in apicobasal differences of repolarization with the greatest change in the right ventricle; 3) an increase in the heterogeneity of the repolarization of the epicardial layer of the ventricles with heterogeneous changes in the local heterogeneity of repolarization and a decrease in the interregional differences in the heterogeneity of the electrophysiological properties of the myocardium; 4) more pronounced changes in the repolarization of the right ventricle than in the repolarization of the left ventricle.

Conclusion. Thus, irrespective of the cause of the heart failure, the following changes occur: 1) prolongation of the right ventricular repolarization occurs non-uniformly (mostly due to the apical area), which results in an increase in the right ventricular repolarization heterogeneity; 2) an increase in the heterogeneity of right ventricular repolarization is observed, which causes an increase in the overall heterogeneity of the ventricular epicardial surface.

Key words: doxorubicin, isadrin, monocrotaline, heart failure, repolarization, right ventricle, rat.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the Program for Fundamental Research of RAS (project №AAAA-A17-117012310154-6, 2017-2020).

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the bioethics committee under Institute of Physiology of the Komi Scientific Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Protocol No. 25 of 14.05.2012).

For citation: Tsvetkova A.S., Krandycheva V.V., Kharin S.N. Electrophysiological remodeling of the right ventricle in experimental heart failure of different etiologies. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (2): 165–174. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-165-174>.

ВВЕДЕНИЕ

Механическое и электрическое ремоделирование желудочка сердца является адаптивным (дезадаптивным) изменением его структуры и функции в ответ на перегрузку давлением и (или) объемом. Нарушение в электрических и (или) ме-

ханических свойствах одного желудочка влияет на свойства другого желудочка. Правый желудочек (ПЖ) анатомически и функционально отличается от левого желудочка (ЛЖ); тонкая стенка ПЖ делает его более чувствительным к расширению [1]. Правый желудочек играет важную роль в патофизиологии различных сердечных и легоч-

ных заболеваний, а также в адаптации сердца к новым (патологическим) условиям [2, 3]. Показано, что дисфункция правого желудочка ассоциирована с высокой смертностью пациентов с сердечной недостаточностью независимо от изменения фракции выброса [2, 4]. Хотя прогностическое значение правого желудочка в адаптации к перегрузке давлением или объемом получило широкое признание [4], изучению электрического и механического ремоделирования ПЖ уделяется мало внимания, что связано, в частности, со сложной геометрией и трудностью визуализации ПЖ [1, 5]. Наряду с этим верхушка ПЖ до сих пор является общепринятым местом для установки электростимулятора [6, 7]. Однако показано, что стимуляция верхушки ПЖ приводит к нарушению процесса сокращения, снижению насосной функции сердца и гипертрофии миокарда [8, 9]. В связи с вышеизложенным важным является оценка электрофизиологического ремоделирования правого желудочка крыс с экспериментальной сердечной недостаточностью различной этиологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинской декларации. Эксперименты проводились на самках белых лабораторных крыс (возраст 15–26 нед, масса 170–255 г). Контрольные группы состояли из сопоставимых по возрасту и массе тела крыс. После регистрации всех показателей желудочки сердца иссекали, взвешивали и рассчитывали относительную массу правого и левого желудочков.

Модели сердечной недостаточности

Изадрिनовая модель. Изопротеренола гидрохлорид (изадрин, фирма «Сигма Алдрич Рус», г. Москва, Россия) вводили подкожно крысам ($n = 15$) в дозе 170 мг/кг дважды с интервалом 24 ч [10]. Электрофизиологическое и гемодинамическое исследования были выполнены через 4 нед после второй инъекции. **Доксорубициновая модель.** Доксорубицина гидрохлорид (доксорубин, фирма «Сигма Алдрич Рус», г. Москва, Россия) вводили крысам ($n = 24$) в кумулятивной дозе 15 мг/кг (шесть равных инъекций внутрибрюшинно в течение 2 нед) [11–13]. Электрофизиологическое и гемодинамическое исследования были выполнены через 6 нед после последней инъекции. **Монокроталиновая модель.** Крысам ($n = 39$) однократно внутрибрюшинно вводили

монокроталин в дозе 60 мг/кг (монокроталин, фирма «Сигма Алдрич Рус», г. Москва, Россия). Электрофизиологическое и гемодинамическое исследования были выполнены через 4–7 нед после инъекции.

Электрофизиологические и гемодинамические измерения

После развития сердечной недостаточности, животные были анестезированы внутримышечным введением тилетамин-золазепам в дозе 10–20 мг/кг (Zoletil 100, Virbac, Carros, Франция) и ксилазина в дозе 1 мг/кг (Xyla, Interchemie, Castenray, Нидерланды), интубированы и переведены на искусственную вентиляцию легких. Для получения доступа к сердцу, грудную полость вскрывали по средне-грудинной линии, рассекали перикард. Температура тела животного во время эксперимента поддерживалась на уровне 38–38,5 °С; сердце смачивали теплым (38–39 °С) физиологическим раствором для предотвращения высыхания и охлаждения его эпикардиальной поверхности.

После подготовки животного проводили регистрацию электрофизиологических и гемодинамических показателей. Проводили эпикардиальное картирование электрического поля желудочков сердца крысы путем последовательного наложения эпикардиальной регистрирующей матрицы (64 электрода) в областях основания и верхушки ПЖ и ЛЖ. В результате от желудочковой поверхности получали 256 униполярных эпикардиальных электрограмм. Синхронно проводилась запись ЭКГ от стандартных биполярных отведений. Регистрация электрофизиологических показателей производилась с помощью 144-канальной компьютерной картографической установки (полоса пропускания 0,05–1 000 Гц, частота дискретизации 4 000 Гц, динамический диапазон входных сигналов от ± 10 до ± 100 мВ, уровень шума не более ± 10 мкВ, разрешающая способность 10–100 мкВ на один разряд аналого-цифрового преобразования). Для регистрации сердечного выброса проводили изоляцию аорты от прилегающих тканей, ультразвуковой датчик устанавливали на аорту, измеряли сердечный выброс как среднюю скорость кровотока в восходящей аорте. Регистрацию среднего давления в ПЖ и ЛЖ производили путем прямого введения катетера (через стенку) в полость соответствующего желудочка. Запись гемодинамических параметров проводили с помощью системы Hugo Sachs Elektronik-Harvard Apparatus (March-Hugstetten, Германия).

Во втором стандартном отведении измеряли длительность QRS комплекса, интервал QaT (длительность между началом QRS комплекса и верхушкой T-волны) и амплитуда T-волны. По каждой из 256 электрограмм вычисляли интервалы «активация – восстановление» (activation-recovery intervals, ARI) как разность между локальной конечной реполяризацией (dV/dT_{max} , максимум первой производной потенциала по времени в период комплекса ST-T) и локальной активацией (dV/dT_{min} , минимум первой производной потенциала по времени в период комплекса QRS). Дисперсия ARI рассчитывалась как разница между максимальным и минимальным значениями показателя и использовалась как индекс гетерогенности реполяризации.

Данные представлены как в виде $Me (Q_1; Q_3)$. Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS 15. Различия оценивали по тесту Манна – Уитни и признавали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изадриновая модель хронической сердечной недостаточности

Из 15 животных опытной группы в результате введения изадрина выжило девять особей. Вялость, малая прибавка массы тела и сниженный сердечный выброс у животных опытной группы (табл. 1) свидетельствовали о развитии сердечной недостаточности.

Таблица 1
Table 1

Морфометрические, гемодинамические и электрокардиографические показатели у контрольных крыс и крыс с сердечной недостаточностью, вызванной изадринем, $Me (Q_1; Q_3)$			
Morphometric, hemodynamic and electrocardiographic parameters in control rats and rats with isadrin-induced heart failure, $Me (Q_1; Q_3)$			
Показатель Indicator	Контроль, $n = 15$ Control, $n = 15$	Сердечная недостаточность, $n = 9$ Heart-failure, $n = 9$	p
Масса тела исходно, г Body weight at baseline, g	201 (177,8; 214,3)	208 (190,5; 225,5)	–
Прибавка массы тела за 4 нед, г Weight gain in 4 weeks, g	27 (18; 34)	5 (-2,5; 19)	0,005
Относительная масса левого желудочка, % Relative mass of the left ventricle, %	0,234 (0,221; 0,246)	0,260 (0,244; 0,264)	–
Относительная масса правого желудочка, % Relative mass of the right ventricle, %	0,062 (0,053; 0,066)	0,064 (0,061; 0,066)	–
ЧСС, уд/мин HR, bpm	434,8 (303; 461,5)	408 (370,4; 438)	–
Сердечный выброс, мл/мин Cardiac output, ml/min	29,0 (28,5; 31,0)	20,0 (16,0; 22,0)	0,036
Интервал QaT _{II} , мс QaT _{II} interval, ms	34 (32; 36)	39,5 (37,5; 40)	0,002
Амплитуда волны T _{II} , мВ T _{II} wave amplitude, mV	0,22 (0,18; 0,33)	0,14 (0,125; 0,185)	0,007

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: ЧСС – частота сердечных сокращений, p – достоверность различий для крыс опытных групп по сравнению с контрольной группой.

Note. Here and in Tables 2, 3: HR – heart rate, p – significance of differences for rats of the experimental groups as compared with the control group.

Удлиненный интервал QT у крыс с сердечной недостаточностью (см. табл. 1) сопровождался увеличенной длительностью ARI в субэпикардальном слое желудочков на 15–68% в зависимости от области желудочков сердца (табл. 2).

В результате неоднородного увеличения длительности ARI у крыс с сердечной недостаточностью инверсии реполяризационных градиентов не произошло. Различия в длительности интервалов

«активация – восстановление» между верхушкой и основанием желудочков было увеличено в 3 раза по сравнению с контрольными показателями. При этом апикобазальные различия на правом желудочке увеличились в 6 раз, а на левом желудочке – в 2 раза. Наблюдалась тенденция к увеличению общего межжелудочкового градиента вследствие увеличения межжелудочкового градиента в основании желудочков сердца (см. табл. 2).

Показатели ARI субэпикардального слоя различных областей желудочков сердца у контрольных крыс и крыс с сердечной недостаточностью различного генеза, $Me (Q_1; Q_3)$				
ARI indicators of the subepicardial layer of various regions of the ventricles of the heart in control rats and rats with heart failure of various origins, $Me (Q_1; Q_3)$				
Область желудочков Ventricular area	Контроль, $n = 15$ Control, $n = 15$	Изадрин, $n = 9$ Isadrin, $n = 9$	Доксорубин, $n = 9$ Doxorubicin, $n = 9$	Монокроталин, $n = 20$ Monocrotaline, $n = 20$
Длительность ARI, мс ARI duration, ms				
ЛЖ LV	16,2 (15,3; 18,3)	23,8 (20,8; 24,3) $p < 0,0001$	19,8 (16,9; 21,6)	27,3 (23,6; 29,8) $p < 0,0001$
ПЖ RV	10,2 (9,2; 11,8)	16,4 (14,6; 17,5); $p = 0,012$	11,7 (10,6; 18,8); $p = 0,035$	29,6 (24,6; 40,8); $p < 0,0001$
Основание ЛЖ LV base	15,2 (13,5; 17,0)	20,5 (19,2; 24,7) $p = 0,010$	15,6 (14,3; 23,5)	27,3 (24,0; 29,3) $p < 0,0001$
Верхушка ЛЖ LV apex	17,5 (15,8; 19,7)	25,9 (23,0; 28,2) $p < 0,0001$	19,2 (18,4; 27,5)	27,1 (24,2; 32,0) $p < 0,0001$
Основание ПЖ RV base	9,4 (8,9; 11,0)	11,4 (8,3; 13,1)	10,5 (9,1; 15,0)	26,0 (22,0; 36,0) $p < 0,0001$
Верхушка ПЖ RV apex	10,9 (9,1; 11,8)	17,5 (15,4; 24,5) $p = 0,010$	13,3 (11,6; 21,2) $p = 0,015$	33,5 (24,4; 46,0) $p < 0,0001$
Общая (ЛЖ + ПЖ) General (LV + RV)	13,3(12,4; 15,0)	20,5 (16,8; 21,9) $p < 0,0001$	16,7 (13,9; 20,3) $p = 0,035$	30,2 (27,1; 36,8) $p < 0,0001$
Дисперсия ARI, мс ARI dispersion, ms				
ЛЖ LV	11,5 (8,2; 14,0)	16,5 (13,5; 19,0) $p = 0,025$	13,5 (10,5; 15,5)	22,8 (19,9; 25,1) $p < 0,0001$
ПЖ RV	8,0 (6,0; 9,7)	11,0 (8,5; 19,5) $p = 0,049$	13,5 (10,5; 21,0) $p = 0,010$	22,9 (17,4; 29,6) $p < 0,0001$
Основание ЛЖ LV base	6,5 (4,7; 9,5)	11,5 (8,5; 13,0) $p = 0,021$	7,5 (6,0; 8,5)	14,9 (7,4; 20,4) $p = 0,004$
Верхушка ЛЖ LV apex	9,0 (6,3; 12,0)	6,5 (5,5; 6,5)	8,5 (6,0; 11,5)	19,8 (10,5; 24,9) $p = 0,004$
Основание ПЖ RV base	5,5 (4,3; 6,8)	5,0 (4,0; 7,0)	6,0 (4,5; 7,5)	11,3 (9,2; 17,1) $p < 0,0001$
Верхушка ПЖ RV apex	5,5 (4,5; 8,3)	6,0 (5,5; 8,0)	10,0 (7,5; 13,5) $p = 0,030$	12,3 (10,1; 20,6) $p < 0,0001$
Общая (ЛЖ + ПЖ) General (LV + RV)	14,8 (14,5; 18,5)	21,0 (19,5; 22,0) $p = 0,002$	21,0 (19,3; 23,0) $p = 0,012$	34,5 (26,4; 41,5) $p < 0,0001$
Межжелудочковый градиент ARI, мс ARI interventricular gradient, ms				
Основание желудочков Ventricular bases	5,6 (3,8; 6,8)	11,4 (5,5; 13,3)	5,5 (4,1; 7,7)	-1,6 (-6,3; 5,1)
Верхушка желудочков Ventricular apex	7,6 (5,6; 8,2)	7,6 (2,2; 13,5)	6,2 (3,5; 8,8)	-1,8 (-17,7; 2,7) $p = 0,005$
Общая (основание + верхушка) General (base + apex)	6,1 (5,1; 7,3)	9,2 (4,5; 9,9)	7,0 (3,4; 9,7)	-1,8 (-12,4; 0,9) $p = 0,002$
Апикобазальный градиент ARI, мс ARI apicobasal gradient, ms				
ПЖ RV	1,20 (0,03; 2,11)	6,73 (3,44; 9,78) $p = 0,001$	3,22 (2,21; 7,23) $p = 0,020$	6,30 (0,00; 10,67) $p = 0,018$
ЛЖ LV	3,17 (0,62; 4,11)	4,22 (-1,76; 13,60)	3,24 (0,34; 8,99)	0,00 (-1,50; 5,44)
Общая (ЛЖ + ПЖ) General (LV + RV)	1,94 (0,04; 2,28)	5,55 (5,02; 7,12) $p = 0,005$	4,78 (1,77; 8,35) $p = 0,020$	4,04 (-0,81; 7,25)

Примечание. Здесь и в табл. 4: ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек. В табл. 2 представлена сборная группа контрольных животных, которая состояла из 5 случайным образом выбранных животных контрольной группы изадрина, 5 – контрольной группы доксорубина и 5 – монокроталина.

Note. Here and in Table 4: RV – right ventricle, LV – left ventricle, Table 2 shows the collective group of control animals, which consisted of 5 randomly selected animals of the isadrin control group, 5 of the doxorubicin control group, and 5 of the monocrotaline group.

Таблица 3
Table 3

Морфометрические, гемодинамические и электрокардиографические показатели у контрольных крыс и крыс с сердечной недостаточностью, вызванной доxorубицином			
Morphometric, hemodynamic and electrocardiographic parameters in control rats and rats with heart failure caused by doxorubicin			
Параметр Indicator	Контрольная группа, $n = 15$ Control group, $n = 15$	Сердечная недостаточность, $n = 9$ Heart failure, $n = 9$	p
Масса тела исходно, г Body weight at baseline, g	194 (174; 209)	193 (181; 200)	–
Масса тела через 6 нед, г Body weight in 6 weeks, g	225 (221; 236)	220 (206; 234)	–
Относительная масса левого желудочка, % Relative mass of the left ventricle, %	0,232 (0,221; 0,247)	0,248 (0,216; 0,254)	–
Относительная масса правого желудочка, % Relative mass of the right ventricle, %	0,062 (0,053; 0,066)	0,057 (0,052; 0,058)	–
ЧСС, уд./мин HR, bpm	376,4 (263,8; 453,0)	416,7 (337,1; 428,6)	–
Сердечный выброс, мл/мин Cardiac output, ml/min	28,5 (26,5; 35,6)	15,2 (12,7; 21,1)	0,049
Интервал QaT_{II} , мс QaT_{II} interval, ms	30,0 (28,0; 36,0)	49,5 (48,0; 52,3)	0,036
Амплитуда волны T_{II} , мВ T_{II} wave amplitude, mV	0,22 (0,19; 0,23)	0,09 (0,08; 0,11)	0,036

Дисперсия ARI субэпикардального слоя как правого, так и левого желудочков у крыс с сердечной недостаточностью была выше в 1,5 раза по сравнению с контрольными животными, а увеличение общей дисперсии у крыс с сердечной недостаточностью составило 35% по сравнению с контролем. Вместе с тем наблюдалась тенденция к увеличению дисперсии ARI в основании левого желудочка, тогда как дисперсия ARI на верхушке левого желудочка уменьшалась на 28% (см. табл. 2).

Доксорубициновая модель хронической сердечной недостаточности

Из 24 крыс, которым делали инъекции доxorубицина, выжили девять. Малоподвижность и сниженный сердечный выброс у животных опытной группы (табл. 3) свидетельствовали о развитии сердечной недостаточности.

Удлинение интервала QT у крыс с сердечной недостаточностью (см. табл. 3) сопровождалось увеличением длительности ARI субэпикардального слоя желудочков на 22–61% в зависимости от области желудочков сердца по сравнению с контрольными животными (см. табл. 2). Наиболее выраженная пролонгация ARI наблюдалась на верхушке правого желудочка.

В результате неоднородного увеличения длительности ARI у крыс с сердечной недостаточностью

инверсии реполяризационных градиентов произошло. У крыс с сердечной недостаточностью межжелудочковые различия в длительности ARI были увеличены в 1,4 раза в основании и уменьшены в 1,6 раза на верхушке желудочков по сравнению с контрольными животными (см. табл. 2).

Однако эти изменения были статистически не значимы. Общий межжелудочковый градиент ARI не изменялся при развитии сердечной недостаточности, вызванной доxorубицином. Различия в длительности интервалов «активация – восстановление» между верхушкой и основанием желудочков было увеличено в 2,8 раза у крыс с сердечной недостаточностью по сравнению с контрольными животными. При этом апикобазальные различия на правом желудочке увеличились в 4 раза, а на левом желудочке – в 1,4 раза (см. табл. 2).

Увеличение общей дисперсии ARI субэпикардального слоя желудочков у крыс с сердечной недостаточностью составило 39% по сравнению с контролем (см. табл. 2). При этом наблюдались тенденция к увеличению дисперсии ARI субэпикардального слоя ЛЖ и почти двукратное увеличение дисперсии ARI субэпикардального слоя ПЖ. Локальные дисперсии ARI увеличивались или наблюдалась тенденция к увеличению (за исключением верхушки ЛЖ).

Монокроталиновая модель хронической сердечной недостаточности

Из 39 животных опытной группы после введения монокроталина выжили 30 особей, у двух из которых гипертрофия правого желудочка не развилась (были исключены из анализа). При этом у остальных 28 крыс введение монокроталина приводило к развитию гипертрофии миокарда ПЖ (почти двукратное увеличение массы ПЖ по сравнению с контролем). В результате анализа экспериментальных данных развитие сердечной

недостаточности было обнаружено у 20 животных (табл. 4).

Систолической и диастолической дисфункции обоих желудочков у крыс с монокроталин-индуцированной сердечной недостаточностью соответствовало 2–4-кратное (в зависимости от области миокарда) удлинение реполяризации и 1,5–3-кратное (в зависимости от области миокарда) увеличение дисперсии реполяризации по сравнению с контролем (все изменения статистически подтверждены).

Таблица 4
Table 4

Морфометрические, гемодинамические и электрокардиографические показатели у контрольных крыс и крыс с сердечной недостаточностью, вызванной монокроталином		
Morphometric, hemodynamic and electrocardiographic parameters in control rats and rats with heart failure caused by monocrotaline		
Параметр Indicator	Контрольная группа, <i>n</i> = 19 Control group, <i>n</i> = 19	Сердечная недостаточность, <i>n</i> = 20 Heart failure, <i>n</i> = 20
Масса тела исходно, г Body weight at baseline, g	206 (187; 225)	205 (198; 214)
Прибавка массы тела, г Weight gain, g	20,5 (13,3; 29,0)	-59 (-64; -29), <i>p</i> < 0,0001
Отношение ПЖ/ЛЖ RV/LV ratio	0,26 (0,25; 0,29)	0,55 (0,53; 0,57), <i>p</i> < 0,0001
Сердечный выброс, мл/мин Cardiac output, ml/min	38,5 (30,0; 51,0)	11,5 (9,8; 13,3), <i>p</i> = 0,001
Систолическое давление Systolic pressure ЛЖ, мм рт. ст. LV, mm Hg	98,5 (87,0; 108,3)	48 (43; 55), <i>p</i> = 0,002
ЛЖ, dP/dt_{max} LV, dP/dt_{max}	3372 (1704; 4650)	1104 (1045; 1440), <i>p</i> = 0,002
ЛЖ, dP/dt_{min} LV, dP/dt_{min}	2492 (1249; 3148)	757 (714; 1003), <i>p</i> = 0,006
Систолическое давление Systolic pressure ПЖ, мм рт. ст. RV, mm Hg	26,5 (24,0; 30,3)	25 (24; 27)
ПЖ, dP/dt_{max} RV, dP/dt_{max}	1003 (624; 1212)	516 (498; 636), <i>p</i> = 0,029
ПЖ, dP/dt_{min} RV, dP/dt_{min}	595 (565; 785)	444 (418; 478), <i>p</i> = 0,013

При этом пролонгация реполяризации на ПЖ была почти в 2 раза больше, чем на ЛЖ, тогда как апикобазальные различия не выражены (см. табл. 2). Наблюдаемые в группе контрольных животных межрегиональные различия в дисперсии реполяризации были уменьшены у крыс с монокроталин-индуцированной сердечной недостаточностью. В ходе развития сердечной недостаточности увеличение дисперсии реполяризации доминировало над пролонгацией реполяризации.

ОБСУЖДЕНИЕ

При сердечной недостаточности, вызванной изадринном, доксорубицином и монокроталином, выявлены общие особенности изменения реполяризационных свойств миокарда. Во-первых, происходит неоднородная пролонгация реполяризации с наибольшим удлинением на верхушке правого желудочка. Во-вторых, отмечается увеличение апикобазальных различий реполяризации с наибольшим изменением на правом желу-

дочке. В-третьих, увеличивается гетерогенность реполяризации субэпикардального слоя желудочков при неоднородных изменениях локальной гетерогенности реполяризации и уменьшаются межрегиональные различия неоднородности электрофизиологических свойств миокарда. И, наконец, показаны более выраженные изменения в реполяризации правого желудочка, чем в реполяризации левого желудочка.

Существование различной плотности распределения ионных каналов в кардиомиоцитах основания и верхушки сердца отражается в апико-базальном градиенте длительности потенциалов действия и интервалов «активация – восстановление» клеток сердца у крыс [14, 15]. Известно, что продолжительность потенциала действия на верхушке сердца крыс короче, чем в основании, что связывают с большими токами I_{to} и I_{ks} в изолированных кардиомиоцитах на верхушке по сравнению с основанием [16]. Электрическое ремоделирование характеризуется запаздывающей реполяризацией, увеличенной длительностью потенциалов действия, повышенной дисперсией рефрактерности и повышенной электрофизиологической гетерогенностью миокарда желудочков [17]. Изменения формы и длительности потенциалов действия являются результатом изменений в функциональной экспрессии деполяризующих и реполяризующих токов [18]. В наших экспериментах пролонгация ARI на верхушке желудочков была больше, чем в основании, что связано, по-видимому, с повышенной чувствительностью верхушки сердца к действию препаратов, обладающих кардиотоксическим эффектом. В частности, повреждающее действие (разрастание фиброзной ткани) высоких доз изопротеренола на верхушку ЛЖ больше, чем на его основание [19].

Для всех типов клеток стенки ЛЖ характерен более длительный потенциал действия, чем в клетках правого, что, в свою очередь, обусловлено большим транзиторным выходящим током I_{to} в правом желудочке, чем в левом, как в эпикардальных [20], так и в интрамуральных [21] слоях. Это показано и в экспериментах на крысах [16, 22]. При развитии хронической сердечной недостаточности, вызванной доксорубицином и изадрином, имели место региональные различия в увеличении локальных дисперсий ARI, при этом различия в дисперсии ARI между различными областями желудочков сердца уменьшались. Неодинаковое увеличение гетерогенности реполяризации в различных областях миокарда желудочков и исчезновение межрегиональных различий в неоднородности реполяризации происходят в миокарде ЛЖ

при его компенсаторной гипертрофии вследствие уменьшения просвета брюшной аорты [23].

В то же время при сердечной недостаточности вследствие действия монокроталина пролонгация реполяризации была в несколько раз больше. В процессе развития сердечной недостаточности первоначально меняется гетерогенность реполяризации, впоследствии происходит стабильное ухудшение гемодинамики, сопровождающееся неоднородным удлинением реполяризации желудочков, наиболее выраженным на правом желудочке, что приводит к росту электрической гетерогенности сердца [24]. Механическая перегрузка является важным модулятором возбудимости сердца. Влияние измененной гемодинамической нагрузки может быть чрезмерным при недостаточности по сравнению с нормальным желудочком. Влияние перегрузки, вероятно, распределяется неравномерно по всей стенке желудочка или на всем протяжении миокарда и таким образом потенциально увеличивает дисперсию длительностей потенциалов действия с аритмогенными последствиями [18]. Таким образом, выявленное выраженное увеличение гетерогенности реполяризации эпикарда ПЖ может быть одним из основных факторов повышенной аритмогенности при сердечной недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, независимо от причины развития сердечной недостаточности происходит неравномерное увеличение длительности реполяризации эпикардальной поверхности (в большей степени за счет верхушки) и наблюдается усиление гетерогенности реполяризации правого желудочка, что является причиной роста общей гетерогенности реполяризации эпикардальной поверхности желудочков в целом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. De Groote P. Right ventricular systolic function in heart failure: a long story but still the same question. *Arc. Cardiovasc. Dis.* 2016; 109 (4): 227–230. DOI: 10.1016/j.acvd.2016.02.001.
2. Schuijt M.T.U., Blok I.M., Zwinderman A.H., van Riel A.C.M.J., Schuurung M.J., de Winter R.J., Duijnhouwer A.L., van Dijk A.P.J., Mulder B.J.M., Bouma B.J. Mortality in pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease: serial changes improve prognostication. *Int. J. Cardiol.* 2017; 243: 449–453. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.05.101.
3. Churchill T.W., Baggish A.L. The right heart: acute and chronic issues. *Curr. Treat Options Cardio Med.* 2017; 19 (11): 83. DOI: 10.1007/s11936-017-0581-z.

4. Tadic M., Pieske-Kraigher E., Cuspidi C., Morris D.A., Burkhardt F., Baudisch A., Habfeld S., Tschope C., Pieske B. Right ventricular strain in heart failure: clinical perspective. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2017; 110 (10): 562–571. DOI: 10.1016/j.acvd.2017.05.002.
5. Ho S.Y., Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart.* 2006; 92: i2–i13. DOI: 10.1136/hrt.2005.077875.
6. Hayashi Y., Takagi M., Kakihara J., Sakamoto S., Tatsumi H., Doi A., Iwata S., Sugioka K., Yoshiyama M. Impact of simple electrocardiographic markers as predictors for deterioration of left ventricular function in patients with frequent right ventricular apical pacing. *Heart Vessels.* 2018; 33 (3): 299–308. DOI: 10.1007/s00380-017-1053-x [Epub ahead of print].
7. Kanzaki H., Satomi K., Noda T., Shimizu W., Kamakura S., Kitaura Y., Ishizaka N., Kitakaze M. Comparison of the acute effects of right ventricular apical pacing and biventricular pacing in patients with heart failure. *Intern. Med.* 2015; 54 (11): 1329–1335. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.3081.
8. Sweeney M.O., Prinzen F.W. A new paradigm for physiologic ventricular pacing. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47 (2): 282–288. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.09.029.
9. Tsvetkova A.S., Kibler N.A., Nuzhny V.P., Shmakov D.N., Azarov J.E. Acute effects of pacing site on repolarization and haemodynamics of the canine ventricles. *Europace.* 2011; 13 (6): 889–896. DOI: 10.1093/europace/eur053.
10. Teerlink J.R., Pfeffer J.M., Pfeffer M.A. Progressive ventricular remodeling in response to diffuse isoproterenol-induced myocardial necrosis in rats. *Circ. Res.* 1994; 75 (1): 105–113. DOI: 10.1161/01.res.75.1.105.
11. Tong J., Ganguly P.K., Singal P.K. Myocardial adrenergic changes at two stages of heart failure due to adriamycin treatment in rats. *Am. J. Physiol.* 1991; 260 (3): H909–H916.
12. Siveski-Iliskovic N., Kaul N., Singal P.K. Probuocol promotes endogenous antioxidants and provides protection against adriamycin-induced cardiomyopathy in rats. *Circulation.* 1994; 89 (6): 2829–2835. DOI: 10.1161/01.cir.89.6.2829.
13. Казаченко А.А., Оковитый С.В., Куликов А.Н., Густайнис К.Р., Нагорный М.Б., Шуленин С.Н., Ерохина И.Л., Емельянова О.И. Сравнительная характеристика некоторых фармакологических моделей хронической сердечной недостаточности. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2008; 71 (6): 16–19. [Kazachenko A.A., Okovityy S.V., Kulikov A.N., Gustaynis K.R., Nagorny M.B., Shulenin S.N., Erokhina I.L., Emel'yanova O.I. Comparative characteristics of some pharmacological models of the chronic heart failure. *Experimental and Clinical Pharmacology.* 2008; 71 (6): 16–19 (in Russ.)].
14. Shipsey S.J., Bryant S.M., Hart G. Effects of hypertrophy on regional action potential characteristics in the rat left ventricle: a cellular basis for T-wave inversion? *Circulation.* 1997; 96: 2061–2068. DOI: 10.1161/01.cir.96.6.2061.
15. Харин С.Н., Крандычева В.В., Шмаков Д.Н. Последовательность реполяризации эпикардальной поверхности желудочков у крыс с реноваскулярной гипертензией. VI симпозиум по сравнительной электрокардиографии: тезисы докладов. 2004: 77–78. [Kharin S.N. Krandycheva V.V., Shmakov D.N. Sequence of repolarization of the epicardial ventricle surface in rats with renovascular hypertension. VI symposium on comparative electrocardiography: abstracts. 2004: 77–78 (in Russ.)].
16. Donohoe P., Hendry B.M., Walgama O.V., Bertaso F., Hopster D.J., Shattock M.J., James A.F. An altered repolarizing potassium current in rat cardiac myocytes after subtotal nephrectomy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11 (9): 1589–1599.
17. Hanumanth K. Reddy, Sanjeev Wasson, Santhosh K.G. Koshy, Ravi Komatireddy. Structural correlates of electrical remodeling in ventricular hypertrophy. *Cardiovascular Research.* 2003; 58 (3): 495–497. DOI: 10.1016/S0008-6363(03)00369-9.
18. Gordon F. Tomaselli, Eduardo Marbán. Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure. *Cardiovascular Research.* 1999; 42 (2): 270–283. DOI: 10.1016/s0008-6363(99)00017-6.
19. Bos R., Mougnot N., Médiani O., Vanhoutte P.M., Lechat P. Potassium canrenoate, an aldosterone receptor antagonist, reduces isoprenaline-induced cardiac fibrosis in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004; 309 (3): 1160–1166. DOI: 10.1124/jpet.103.063388.
20. Di Diego J.M., Sun Z.Q., Antzelevitch C. I(to) and action potential notch are smaller in left vs. right canine ventricular epicardium. *Am. J. Physiol.* 1996; 271 (2/2): H548–H561.
21. Volders P.G., Sipido K.R., Carmeliet E., Spatjens R.L., Wellens H.J., Vos M.A. Repolarizing K currents ITO1 and IKs are larger in right than left canine ventricular midmyocardium. *Circulation.* 1999; 99 (2): 206–210. DOI: 10.1161/01.cir.99.2.206.
22. Watanabe T., Delbridge L.M., Bustamante J.O., McDonald T.F. Heterogeneity of the action potential in isolated rat ventricular myocytes and tissue. *Circ. Res.* 1983; 52 (3): 280–290. DOI: 10.1161/01.res.52.3.280.
23. Gymez A.M., Benitah J.P., Henzel D., Vinet A., Lorente P., Delgado C. Modulation of electrical heterogeneity by compensated hypertrophy in rat left ventricle. *Am. J. Physiol.* 1997; 272 (3): H1078–H1086.
24. Krandycheva V., Kharin S., Strelkova M., Shumikhin K., Sobolev A., Shmakov D. Ventricular repolarization in rat model of global heart failure. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.* 2013; 40 (7): 431–437. DOI: 10.1111/1440-1681.12104.

Сведения об авторах

Цветкова Алёна Сергеевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория физиологии сердца, ИФ Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар.

Крандычева Валерия Владимировна, канд. биол. наук, доцент, ст. науч. сотрудник, лаборатория физиологии сердца, ИФ Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар.

Харин Сергей Николаевич, д-р биол. наук, доцент, зам. директора по научно-организационной работе, ИФ Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар.

(✉) **Цветкова Алёна Сергеевна**, e-mail: as.tsvetkova@mail.ru.

Поступила в редакцию 15.05.2017

Подписана в печать 14.12.2018

Author information

Tsvetkova Alena S., PhD, Senior Researcher, Laboratory of Cardiac Physiology, Institute of Physiology of the Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russian Federation.

Krandycheva Valeria V., PhD, Associate Professor, Senior Researcher, Laboratory of Cardiac Physiology, Institute of Physiology of the Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russian Federation.

Kharin Sergey N., DBSc, Associate Professor, Vice-director, Institute of Physiology of the Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russian Federation.

(✉) **Tsvetkova Alena S.**, e-mail: as.tsvetkova@mail.ru.

Received 15.05.2017

Accepted 14.12.2018