

ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ ТАХИКАРДИИ: КОНЦЕПЦИИ И МЕХАНИЗМЫ*Институт биофизики клетки РАН, *Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пушкино*

Рассматриваются электрофизиологические механизмы полиморфных желудочковых тахикардий, основное внимание уделяется концепции циркуляции волн возбуждения (re-entry) как одного из основных механизмов желудочковых тахикардий, обсуждаются вопросы циркуляции возбуждения в двух- и трехмерном пространстве

Ключевые слова: полиморфные желудочковые тахикардии, электрофизиологические свойства, циркуляция волн возбуждения, re-entry, микро re-entry, ядра re-entry, дрейф re-entry

Electrophysiological mechanisms of polymorphous ventricular tachycardias are considered with a special respect to the conception of re-entry as a basic mechanism of ventricular tachycardia. The problems of circulation of excitation in bi- and three-dimensional space are discussed.

Key words: polymorphous ventricular tachycardias, electrophysiological properties, circulation of excitation wave, re-entry, micro re-entry, sites of re-entry, drift of re-entry

Желудочковые тахикардии (ЖТ) часто сопутствуют заболеваниям сердца самой разной этиологии [16, 27, 38, 46, 55, 60, 65, 78, 93]. Исследование механизмов ЖТ является необходимым элементом развития подходов к лечению этих заболеваний. Электрокардиограммы (ЭКГ), регистрируемые во время устойчивых и неустойчивых ЖТ [16, 55], могут быть как мономорфными, так и полиморфными. Мономорфные желудочковые тахикардии (МЖТ) отличаются стабильной морфологией QRS комплексов и постоянной длительностью RR интервала [18]. К полиморфным желудочковым тахикардиям (ПЖТ) относятся ЖТ, ЭКГ которых характеризуются нестабильной морфологией комплексов QRS. Как часто и как сильно комплексы, идущие друг за другом, должны изменяться, чтобы ЖТ можно было определять, как ПЖТ остаётся до сих пор не до конца ясным. В частности, предлагается определять ПЖТ как такую ЖТ, для которой наблюдаются постоянные изменения структуры и частоты следования комплексов QRS [88] и конфигурация комплексов QRS является нестабильной, т.е. постоянно изменяющейся в любом из ЭКГ-отведений [18]. Другая точка зрения состоит в том, что для практических целей ЖТ может рассматриваться как ПЖТ, если в ЭКГ постоянство морфологии комплексов QRS нарушается, по крайней мере, для пяти последовательных комплексов и отсутствует изоэлектрическая базовая линия, или если комплексы QRS являются асинхронными в большинстве одновременно регистрируемых отведений [55]. Отметим, что ПЖТ может характеризоваться как длинными, так и короткими интервалами QT [55].

Многие клиницисты и исследователи в отдельный вид ЖТ выделяют аритмии типа torsade de pointes, или так называемые пируэтные тахикардии. При таких аритмиях имеют место короткие «всплески» тахикардии с неправильным ритмом, для которых характерны изменения направления электрической оси и формы комплексов QRS, модулированных по синусоидальному закону относительно изоэлектрической линии [16, 35, 73]. Им часто предшествует чередование коротких и длинных интервалов RR [16]. Первоначально аритмии типа torsade

de pointes были описаны, основываясь исключительно на периодических волнообразных изменениях QRS морфологии [35]. Часто, хотя и не всегда, эти аритмии связаны с удлинённым QT интервалом [50]. Существует точка зрения, что пируэтная тахикардия - это просто одна из разновидностей ПЖТ [33]. Приступы пируэтной тахикардии обычно кратковременны, но опасны, поскольку могут переходить в фибрилляцию желудочков (ФЖ).

Исследование механизмов возникновения ПЖТ представляет существенный интерес в связи с тем, что эти аритмии часто предшествуют ФЖ [16, 47, 48, 69]. ПЖТ могут возникать при органических поражениях сердца, например, при гипертрофической [93] или дилатационной кардиомиопатии [27, 65], при синдроме удлинённого интервала QT [87], при ишемической болезни сердца [38, 46, 55], в результате гипокалиемии и брадикардии [60, 78], в ходе терапии с применением антиаритмических препаратов I и III классов [24, 59, 70, 78, 91], при терапии с использованием других лекарственных и иных средств (гликозидная интоксикация, фенотиазины, трициклические антидепрессанты, кофеин, алкоголь, никотин), при гиперкалиемии, гипоксии, ацидозе, при пролапсе митрального клапана [16]. В редких случаях ПЖТ может возникать у здоровых лиц. Электрофизиологические механизмы ПЖТ всё ещё остаются неясными.

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЯ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИКАРДИЙ

Вследствие естественных ограничений на получение данных, связанных с возникновением и распространением возбуждения по миокарду человека при аритмиях (особенно таких опасных, как ПЖТ), большинство данных в пользу существования того или другого механизма ЖТ было получено в ходе экспериментов на животных. Результаты этих экспериментов лежат в основе теорий возникновения ЖТ.

Теории, объясняющие феномен ЖТ, условно можно разделить на два класса. К одному классу относятся теории, которые базируются на представлениях об определяющей роли эктопических, фокальных источников

возбуждения [40, 79, 81, 82, 84, 85]. К другому классу - теории, основанные на представлениях о роли патологических режимов распространения возбуждения по сердцу или так называемых *re-entry*, т.е. «возвратном» движении волны возбуждения [19-21, 36, 44, 45, 58, 62, 67, 99].

Фокальные эктопические источники

Концепция фокальных эктопических источников связывает возникновение аритмий, прежде всего с изменением локальных электрофизиологических характеристик тканей сердца. Один из механизмов появления таких источников предполагает возникновение триггерной активности, вызываемой ранней постдеполяризацией [51]. Другой механизм берёт за основу идиовентрикулярный фокус [90], который может возникать, в частности, по типу вызванной автоматии [6, 13] или двухкомпонентных ответов [5, 6].

Re-entry

Различают несколько типов *re-entry*: в кольце вокруг невозбудимого препятствия, двумерная циркуляция возбуждения в отсутствие анатомически выделенного препятствия и трёхмерные вихри различной конфигурации. Впервые убедительная демонстрация образования возвратной волны вследствие циркуляции волны возбуждения в кольцах сердечной ткани была проведена на изолированном препарате сердца черепахи, включающем предсердие и желудочек с частью атриовентрикулярного узла [66, 67]. На то, что многие клинические формы аритмий могут вызываться циркуляцией возбуждения в кольцах возбудимой ткани, указывали и авторы работ [45, 61, 66, 67]. В этих же работах были сформулированы условия возникновения такого «кругового» движения волны возбуждения. В частности, указывалось на то, что *re-entry* должно характеризоваться функциональным соотношением между скоростью проведения возбуждения (V), рефрактерностью ткани (R) и длиной «кругового» пути (S). Позднее в работе [94] было показано, что S не может быть меньше длины волны $L = RV$ (например, для ткани предсердия собаки L составляет примерно 3 см). Данные в пользу циркуляции возбуждения в кольце «левый желудочек - левая ножка пучка Гиса - правая ножка пучка Гиса - правый желудочек» впервые были приведены в работах [41, 54].

Шмиттом и Эрлангером в работе [86] были предложены два других механизма возникновения возвратного возбуждения на основе циркуляции возбуждения в кольце; при этом к рассмотрению привлекалась только желудочковая ткань. Первый из указанных выше механизмов предполагал наличие продольной диссоциации непосредственно в самой миокардиальной ткани желудочка. Такая диссоциация предполагает, что в некоторой области желудочка возникает однонаправленный блок проведения, такой, что волна возбуждения проходит по этой области только в одном из направлений, в то время как проведение в обратную сторону по тому же пути блокируется. Поскольку блок является однонаправленным, то волна возбуждения, обошедшая область блока, способна пойти в обратном направлении и вызвать тем самым циркуляцию возбуждения. Второй из указанных выше механизмов вовлекает в рассмотрение часть проводящей системы, а именно - две ветви волокон Пуркинье. Предполагается, что одна из этих ветвей находится в депресси-

рованном состоянии. Это означает, что в ней имеет место однонаправленный блок проведения; иными словами, импульс возбуждения в этой ветви блокируется и не достигает сократительных волокон, но может распространяться в обратном направлении. В результате, после того, как импульс возбуждения достигает сократительных волокон в ходе проведения по другой ветви, он способен вернуться обратно по депрессированной ветви и в результате вызвать циркуляцию возбуждения. В дальнейшем большинство моделей, предлагавшихся для объяснения возникновения возвратного возбуждения на основе циркуляции возбуждения в кольцах желудочковой ткани, по существу являлись разными модификациями описанных выше моделей Шмитта и Эрлангера [86].

Гипотеза возникновения возвратного возбуждения на основе циркуляции возбуждения в кольцах желудочковой ткани встречала серьезные возражения исследователей. А именно, указывалось на трудности, с которыми сталкивается эта концепция при попытке объяснить существование микро *re-entry*, т.е. возвратное возбуждение в пределах участков ткани небольших размеров (несколько миллиметров). Существование таких микро *re-entry* в сердечной ткани было продемонстрировано в работах [4, 14, 19-21].

В начале двадцатого века Гэрри выдвинул ещё одна гипотезу возникновения аритмий [45]. Он предположил, что фибрилляция сердца вызывается циркуляцией волн возбуждения вокруг нескольких зон блокирования проведения. В отличие от анатомических препятствий, согласно гипотезе Гэрри, эти зоны могут возникать на короткое время и способны перемещаться. Такие зоны, вокруг которых циркулирует волна возбуждения, позднее получили название ядер *re-entry*. В настоящее время различают два типа ядер *re-entry*: невозбудимое и возбудимое, или аномальное. Невозбудимое ядро представляет собой рефрактерную область, которая возникает в результате блокирования проведения волны возбуждения на участках сердечной ткани, характеризующихся повышенной рефрактерностью [19-21]. Аномальное ядро, которое до сих пор не было обнаружено экспериментально, а исследовалось теоретически, с применением математических моделей, представляет собой возбудимую центральную область *re-entry*, внутрь которой волна возбуждения не может проникнуть в результате того, что кривизна фронта вращающейся волны возбуждения на границе ядра превышает критическое значение [74, 100].

Итак, было выдвинуто предположение о том, что циркуляция возбуждения, т.е. *re-entry*, может возникать в отсутствие каких бы то ни было невозбудимых препятствий (соединительной ткани, кровеносных сосудов). Первый пример такой циркуляции был получен в математической модели Селфриджем в 1948 г. [89]. В 1965 г. независимо от Селфриджа к сходному результату пришёл Балаховский [1]. Дальнейшее развитие эта теория получила в работах Кринского, Уинфри, Кинера, Тайсона и др. исследователей (теория «спиральных волн») [3, 57, 92, 97]. В частности, возникновение *re-entry* в двумерной математической модели возбудимой непрерывной среды было продемонстрировано в работе [17]. Там же было показано, что внутри ядра потенциалы действия

имеют низкую амплитуду и низкую скорость переднего фронта потенциала действия. В рамках этой теории получил естественное объяснение феномен микро re-entry. Было показано, что микро re-entry могут возникать как результат сверхмедленного распространения выпуклого волнового фронта волны возбуждения на границе ядра. Замедление такого фронта обуславливается зависимостью скорости распространения возбуждения от кривизны фронта [100].

Концепция re-entry как одного из основных механизмов возникновения сердечных аритмий получила убедительное экспериментальное подтверждение и прочно укрепилась в электрофизиологии сердца. Так, развитие экспериментальных методов картирования волн возбуждения в сердце позволило обнаружить и исследовать возникновение re-entry как на поверхности изолированных препаратов сердечной мышцы [19-21, 28, 29, 31, 52, 75], так и в целом сердце [26, 42, 47]. Было продемонстрировано, в частности, что разрыв фронта распространяющейся волны, возникающий после столкновения фронта с зоной рефрактерности, оставленной предыдущей волной возбуждения, действительно может инициировать циркуляцию волн и связанные с ней аритмии [75]. Эксперименты показали, что электрические импульсы внутри ядра re-entry имеют низкую амплитуду, а само ядро имеет чаще всего форму эллипса, что объясняется анизотропией миокарда [30, 47, 75].

До сих пор речь шла о двумерных волновых картинах. Сердце, однако, существенно трёхмерно. Поэтому волновая картина в виде двумерной циркуляции возбуждения, наблюдаемая на его поверхности, может и не означать, что точно такие же картины электрической активности существуют на всех «срезах» сердечной мышцы по её толщине. В самом простом случае, когда трёхмерный вихрь имеет вид неизогнутого свитка, его сечения представляют собой двумерные re-entry. Линия, соединяющая центры ядер этих re-entry, называется нитью (филаментом) вихря [96]. Для простого свитка нить представляет собой отрезок прямой. В более сложных случаях она может принимать достаточно сложные формы [3, 7, 8, 39, 56, 63, 76, 96]. С учётом того, что ядро двумерного re-entry не совпадает с точкой и имеет определённую форму, центральная невозбуждённая зона трёхмерного вихря не совпадает с одномерной нитью, а представляет собой некоторую трёхмерную фигуру, сечения которой совпадают с ядрами двумерных сечений трёхмерного вихря. Форма таких сечений в общем случае может меняться при переходе от одного последовательного «среза» трёхмерной волны к другому.

В настоящее время отсутствует экспериментальная техника, способная с достаточно высоким разрешением восстанавливать пространственно-временные картины возбуждения во всей толще стенки сердечной мышцы. Поэтому значительная часть современных представлений об электрофизиологическом базисе желудочковых тахикардий основывается на анализе математических моделей трёхмерных возбудимых сред, а также - на экспериментальных данных, полученных в ходе исследования пространственно-временных структур в трёхмерных химических активных средах с реакцией Белоусова-Жаботинского.

Первая демонстрация трёхмерных вихрей в химической среде была проведена в работе [95]. Вихри при этом имели самую разную форму. Соответственно, по-разному выглядели сечения этих вихрей, а следовательно, и волновые картины на поверхности химической активной среды. Волновые картины, порождаемые на поверхности сердечной ткани трёхмерным вихрем (так называемые прорывные картины [47]), также существенно зависят от ориентации и формы нити вихря. В частности, могут наблюдаться концентрические волны. Такие волны на поверхности возникают в результате прорыва на эту поверхность вихря возбуждения, концы нити которого не выходят на данную поверхность [47]. Таким образом, концентрические волны активации на поверхности сердца могут быть связаны не только с возникновением эктопических фокальных источников, но и с трёхмерным вихрем, вращающимся внутри стенки миокарда. Другой интересный тип волновых картин, которые могут порождаться на поверхности среды трёхмерным вихрем в виде замкнутого в кольцо свитка, - это короткоживущее расширяющееся кольцо возбуждения. Такое кольцо наблюдалось как в экспериментах на химической активной среде [95, 96], так и ходе наблюдений за распространением возбуждения на поверхности изолированных препаратов сердечной ткани [3, 7, 8, 63]. В последнем случае для регистрации тахикардий и визуализации сопутствующих им волновых картин использовалась методика многоэлектродного картирования поверхности миокарда [3, 7, 8].

Последующие исследования позволили получить экспериментальные данные, которые также свидетельствовали в пользу трёхмерной природы вихревых процессов возбуждения, связанных с возникновением ЖТ. А именно, применение многоэлектродной техники картирования волн возбуждения одновременно на эпикарде, на эндокарде и на некоторой глубине внутри миокарда выявило возникновение re-entry как на поверхностях сердечной ткани, так и внутри неё. Нить трёхмерного вихря, реконструированного на основе полученных карт активации, оказалась практически перпендикулярной эпикарду и эндокарду [26, 42]. Это означает, что волна возбуждения имела форму прямого свитка.

НЕСТАЦИОНАРНОСТЬ РЕЖИМОВ ВОЗБУЖДЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ ТКАНИ КАК МЕХАНИЗМ ПОЛИМОРФНОЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ

Примечательно, что локализация re-entry может изменяться во времени, иными словами, re-entry могут дрейфовать [30, 31, 33, 47, 75]. В соответствии с теорией возбудимых сред дрейф re-entry может являться результатом наличия пространственных градиентов параметров и характеристик сердечной ткани, таких как: рефрактерный период [15, 25, 43], порог возбуждения [11, 80], ориентация волокон [11, 80], толщины ткани [72]. Дрейф может возникать и в результате взаимодействия re-entry с границей среды [2, 34]. В условиях эксперимента зачастую нелегко определить конкретный механизм, ответственный за дрейф re-entry. Показано, однако, что дрейфу re-entry в сердечной ткани часто сопутствует неоднородность по пространству таких величин как длительность потенциала действия и скорость проведения возбуждения [32].

Изменения во времени локализации ядра re-entry часто соотносятся с полиморфизмом электрокардиограмм. В частности, экспериментально показано, что полиморфизм ЭКГ может обуславливаться дрейфом ядра re-entry [30, 31, 47, 75]. При этом, как считают авторы указанных выше работ, степень нестационарности ядер качественно соответствует степени полиморфизма (вариабельности) ЭКГ. Количественная оценка степени вариабельности ЭКГ была предложена в работе [10], авторы которой развили метод анализа нормированной изменчивости. В работе [23] экспериментально продемонстрирована корреляция изменений наблюдавшихся на поверхности миокарда картин возбуждения с изменениями формы комплексов QRS, модулированных по синусоидальному закону, что характерно для пируэтных аритмий.

Переход от нестационарного вращения возбуждения к стационарному, например, в результате «закоривания» (фиксации) re-entry на границе анатомически выделенного препятствия: артерии или рубца соединительной ткани, может обусловить перерождение полиморфной ЭКГ в мономорфную [33, 47, 53, 75]. Таким образом, динамика re-entry оказывается существенным фактором, от которого зависит характер вариабельности ЭКГ. Этот вывод находится в хорошем согласии с результатами математического моделирования. Показано, в частности, что полиморфные ЭКГ могут порождаться нестационарными дрейфующими вихрями в изотропной, гомогенной модели сердечной ткани в условиях реалистичной геометрии сердца. А именно, в этой математической модели продемонстрировано, что меандеринг спиральной волны (такое движение ядра re-entry, которое характеризуется двумя характерными значениями частоты вращения) вызывает периодические волнообразные изменения в модельной ЭКГ, которые характерны для аритмий типа torsade de pointes [47].

Ещё одна гипотеза предполагает, что полиморфизм ЭКГ может обуславливаться сосуществованием двух re-entry, излучающих на разных частотах [37, 50, 64]. Анализ влияния динамики трёхмерного re-entry на вариабельность ЭКГ исследовалось с применением методов мате-

матического моделирования в работе [9]. Было показано, в частности, что изменение формы нити трёхмерного вихря существенно определяет вариабельность ЭКГ. Примечательно, что полиморфизм ЭКГ возрастает с увеличением порога возбуждения [9], причём даже малая неоднородность ткани по порогу возбуждения может приводить к значительным деформациям нити и неустойчивому поведению трёхмерного вихря [12]. Ещё один механизм возникновения ПЖТ связан с дрейфом не re-entry, а эктопического фокального источника [68]. ПЖТ может вызываться также конкуренцией двух таких источников, излучающих на разных частотах [35, 77].

Существенное влияние на формирование полиморфных ЭКГ может оказывать доплеровский эффект, обусловленный дрейфом вихря или фокального источника. Поскольку по ходу движения вихря или фокального источника частота волн возбуждения оказывается выше частоты волн, посылаемых в противоположном направлении, изменения направления движения могут инициировать полиморфизм ЭКГ [33, 68, 75, 97].

Не исключено также, что изменения во времени характера распространения возбуждения по миокарду и сопутствующий им полиморфизм ЭКГ может быть инициирован и в отсутствие дрейфа re-entry или эктопического источника. В этом случае вариабельность как волновых картин во время аритмий, так и сопутствующих им ЭКГ возникает в результате неоднородного по пространству и во времени роста рефрактерности сердечной ткани при высоких частотах возбуждения, характерных для тахикардий [22, 47, 49, 71, 90].

Исследования ПЖТ продолжаются. Сложный характер явлений, лежащих в основе возникновения опасных ЖТ, требует привлечения самых передовых методов исследования, разрабатываемых не только медиками и физиологами, но и биофизиками, математиками, инженерами. Такой междисциплинарный подход, типичный для современной науки, предполагает выработку и принятие общего понятийного аппарата, используемого представителями разных научных дисциплин. Настоящий обзор направлен на достижение этой цели.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаховский И.С. Некоторые режимы движения возбуждения в идеальной возбудимой ткани // Биофизика, 1965, т.10, с.1063-1067.
2. Ермакова Е.А., Перцов А.М. Взаимодействие вращающихся спиральных волн с границей // Биофизика, 1986, т. 31, с. 855-861.
3. Кринский В.И., Медвинский А.Б., Панфилов А.В. Эволюция автоволновых вихрей (волны в сердце). М: Знание, 1986.
4. Кукушкин Н.И., Букаускас Ф.Ф., Саксон М.Е., Насонова В.В. Анизотропия стационарных скоростей и задержек экстрасистолических волн в сердце собаки // Биофизика, 1975, т. 20, с. 687-692.
5. Кукушкин Н.И., Гайнуллин Р.З. Механизм экстрасистолического возбуждения в сократительном миокарде кролика, основанный на раздельной активации Na- и Са-каналов входящих токов // ДАН, 1979, т.246, с.1002-1005.
6. Кукушкин Н.И. Механизмы возникновения экспериментальных источников автоволн в миокардиальной ткани и принципы отбора противоритмических веществ // Пушино: дисс. д.б.н., 1985.
7. Медвинский А.Б., Перцов А.М., Полищук Г.А., Фаст В.Г. Картирование автоволновых вихревых структур в миокарде: электрическое поле сердца. Москва: СЭВ, 1983, 38-51.
8. Медвинский А.Б. Исследование механизмов высокочастотных предсердных аритмий с применением методики многоэлектродного картирования миокарда // Пушино: дисс. к.ф.-м.н., 1985.
9. Медвинский А.Б., Русаков А.В., Москаленко А.В. и др. Исследование автоволновых механизмов вариабельности электрокардиограмм во время высокочастотных аритмий: результат математического моделирования // Биофизика, 2003, т.48, с.314-323.
10. Москаленко А.В., Кукушкин Н.И., Стармер Ч.Ф. и др. Количественный анализ вариабельности электрокардиограмм, типичных для полиморфных аритмий // Биофизика, 2001, т.46, с.319-329.

11. Перцов А.М., Ермакова Е.А. Механизм дрейфа спиральной волны в неоднородной среде // *Биофизика*, 1988, т.33, с.338-342.
12. Русаков А.В., Алиев А.А., Панфилов А.В., Медвинский А.Б. Неустойчивость трёхмерного свитка в простой модели гетерогенной возбудимой среды // *Биофизика*, 2002, т.47, с.111-115.
13. Саксон М.Е., Кукушкин Н.И., Цинцадзе М.А. Вызванная автоматия (повторные ответы) желудочковых волокон сердца кошки // *Биофизика*, 1975, т.20, с.101-106.
14. Саксон М.Е., Кукушкин Н.И., Букаускас Ф.Ф. Ретроградное возбуждение в миокарде и его роль в генезе аритмий уязвимого периода // *Биофизика*, 1972, т.17, с.856-861.
15. Фаст В.Г., Перцов А.М. Дрейф вихря в миокарде // *Биофизика*, 1990, т.35, с.478-481.
16. Фрид М., Грайнс С. Кардиология в таблицах и схемах, (Перевод с английского, под ред. М.А. Осипова и Н.Н. Алипова). М: ПРАКТИКА, 1996.
17. Щербунов А.И., Кукушкин Н.И., Саксон М.Е. Ревербератор в системе взаимосвязанных волокон, описываемых уравнением Нобла // *Биофизика*, 1973, т.18, с.519-524.
18. Waldo A.L., Akhtar M., Brugada P. et al. The Minimally Appropriate Electrophysiologic Study for the Initial Assessment of Patients With Documented Sustained Monomorphic Ventricular Tachycardia // *JACC* 1985, v.6, No5, p.1174-1177.
19. Allesie MA, Bonke FIM, Schopman FJC Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia // *Circ.Res.* 1973, v.33, p.54-62.
20. Allesie MA, Bonke FIM, Schopman FJC: Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia: II. The role of nonuniform recovery of excitability in the occurrence of unidirectional block as studied with multiple microelectrodes // *Circ.Res.* 1976, v.39, p.168-177.
21. Allesie MA, Bonke FIM, Schopman FJC Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia: III. The "leading circle" concept: A new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle // *Circ.Res.* 1977, v.41, p.9-18.
22. De Bakker J.M., van Capelle F.J., Janse M.J., et al. Reentry as a cause of ventricular tachycardia in patients with chronic ischemic heart disease: electrophysiologic and anatomic correlation // *Circulation*, 1988, v.77, p.589-606.
23. Bardy G.H., Ungerleider R.M., Smith W.M., Ideker R.I. A mechanism of torsade de pointes in a canine model // *Circulation*, 1983, v.67, p.52-59.
24. Bauman J.L., Bauenfeind R.A., Hoff J.V. et al. Torsade de pointes due to quinidine: observations in 31 patients // *Am. Heart J.* 1984, v.107 p.425-430.
25. Billman G.E. Role of ATP sensitive potassium channel in extracellular potassium accumulation and cardiac arrhythmias during myocardial ischemia // *Cardiovasc. Res.* 1994, v.28, p.762-769.
26. Chen P.S., Wolf P.D., Dixon E.G. et al. Mechanism of ventricular vulnerability to single premature stimuli in open-chest dogs // *Circ. Res.* 1988, v.62, p.1191-1209.
27. Constantin L., Martins J.B., Kienzle M.G. Induced sustained ventricular tachycardia in nonischemic dilated cardiomyopathy: dependence on clinical presentation and response to antiarrhythmic agents // *PACE*, 1989, v.12, p.776-783.
28. Davidenko J.M., Kent P., Chialvo D.R. et al. Sustained vortex-like waves in normal isolated ventricular muscle // *Proc.Natl.Acad.Set USA*, 1990, v.7, p.87S5-8789.
29. Davidenko J.M., Kent P., Jalife J. Spiral waves in normal isolated ventricular muscle // *Plnsica D*, 1991, v.49, p.182-197.
30. Davidenko J.M., Pertsov A.M., Salomonsz R. et al. Spatiotemporal irregularities of spiral wave activity in isolated ventricular muscle // *J Electrocardiol*, 1992, v.24 (suppl), p.113-22.
31. Davidenko J.M., Pertsov A.M., Salomonsz R. et al. Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle // *Nature*, 1992 Jan 23, v.355, No 6358, p.349-351.
32. Davidenko J.M., Pertsov A.M., Baxter W.T. et al. Mechanisms of drift of spiral wave reentry in isolated epicardial muscle // *Circulation*, 1993, v.88 (suppl4), p.I-327.
33. Davidenko J. M. Spiral wave activity: a possible common mechanism for polymorphic and monomorphic ventricular tachycardias // *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1993 Dec, v.4, No 6, p.730-46.
34. Davydov V.A., Zykov V.S. Kinematics of spiral waves on nonuniformly curved surfaces // *Physica D*, 1991, v.49, p.71-74.
35. Dessertenne F. La tachycardie ventriculaire a deux foyers opposes variable // *Arch. Mal. Coer.* 1966, v.56, p.263-272.
36. Dillon S.M., Allesie M.A., Ursell P.C., Wit A.L. Influence of anisotropic tissue structure on reentrant circuit in the epicardial border zone of subacute canine infarcts // *Circ. Res.* 1988, v.63, p.182-206.
37. Downar E, Harris L., Mickleborough L.L. et al. Endocardial mapping of ventricular tachycardia in the intact human ventricle: evidence for reentrant mechanisms // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988, v.11, p.783-791.
38. Ducceschi V., Di Micco G., Sarubbi B. et al. Ionic mechanisms of ischemia-related ventricular arrhythmias // *Clin.Cardiol.* 1996, v.19, p.325-331.
39. Efimov IR., Sidorov V, Cheng Y, et al. Evidence of Tree-Dimensional Scroll Waves with Ribbon-Shaped Filament as a Mechanism of Ventricular Tachycardia in the Isolated Rabbit Heart // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 1999, v.10, No11, p.1452-1462.
40. Engelmann T.H. Über den Einfluss der Systole auf die motorische Leitung in der Herzkammer, mit Bemerkungen für Theorie allorhythmischer Herzstorungen // *Arch.f.d. des Physiol.*, 1895-1896, v.62, p.543.
41. Foster J.R., Simpson R.J. Initiation of ventricular tachycardia by reentry within the bundle of branches // *Am. J. Cardiol.* 1980, v.45, p.895-900.
42. Frazier D.W., Wolf P.D., Wharton J.M. et al. Stimulus-induced critical point: mechanism for the electrical initiation of reentry in normal canine myocardium // *J Clin Invest.* 1989, v.83, p.1039-1052.
43. Furakawa T., Kimura S., Furakawa N. et al. Role of cardiac ATP-regulated potassium channels in differential responses of endocardial and epicardial cells to ischemia. // *Circ Res.* 1991, v.68, p.1693-1702.
44. Garrey W.E. Auricular fibrillation. // *Physiol. Rev.* 1924, v.4, p.215-250.

45. Garrey W.E. The nature of fibrillary contraction of the heart. Its relation to tissue mass and form // *Am. J. Physiol.*, 1914, v.33, p.397-408.
46. Gilmour R.F., Zipes D.P. Abnormal automaticity and related phenomena. (In: *The heart and cardiovascular system*, eds. Fozzard H.A., Haber E., Jennings R.B., Katz A.M., Morgan H.E.). New York: Raven Press, 1986, p.1239-1257.
47. Gray R.A., Jalife J, Panfilov A. et al. Nonstationary Vortexlike Reentrant Activity as a Mechanism of Polymorphic Ventricular Tachycardia in the Isolated Rabbit Heart // *Circulation*, 1995, v.91, No 9, p.2454-2469.
48. Gwathmey J.K., Hajjar R.J., Solaro R.J. Contractile deactivation and uncoupling of crossbridges: Effects of 2,3-butanedione monoxime on mammalian myocardium // *Ore Res.* 1991, v.69, p.1280-1292.
49. Inoue H., Murakawa Y., Toda I, et. al. Epicardial activation pattern of torsade de pointes in canine hearts with quinidine-induced long QTU interval but without myocardial infarction // *Am. Heart J.* 1986, v.111, p.1080-1087.
50. Jackman W.M., Friday K.J., Anderson J.L. et al. The long QTR syndromes: a critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis // *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1988, v.31, p.115-172.
51. Jackman W.M., Szabo B., Friday K.J. et al. Ventricular arrhythmias related to early after depolarizations and triggered firing: relationship to QT interval prolongation and potential therapeutic role for calcium channel blocking agents // *Cardiovasc. Electrophysiol.*, 1990, v.1, p.170-195.
52. Jalife J., Davidenko J.M., Michaels D.C. A new perspective in the mechanisms of arrhythmias and sudden cardiac death: Spiral waves of excitation in heart muscle. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 1991, v.2, p.S133-S152
53. Jalife J., Davidenko J.M. Spiral waves as a mechanism of reentrant excitation in isolated cardiac muscle. (In: *Shenasa M., Borggreffe M., Breithardt G. Cardiac Mapping*). Mt Kisko NY: Futura Publishing, 1993, p.607-623.
54. Josephson M.E., Horowitz L.N., Farshidi A., Kastor J.A. Recurrent sustained ventricular tachycardia. 1. Mechanisms // *Circulation*, 1978, v.57, p.431-440.
55. Josephson M.E., Almendral J.M., Buxton A.E., Marchlinsky F.E. Mechanisms of ventricular tachycardia // *Circulation*, 1987, v. 75 (suppl. III), p.41-47.
56. Keener J.P., Tyson J.J. The dynamics of scroll waves in excitable media // *SIAM Rev.*, 1992, v.34, p.1-39.
57. Krinsky V.I. Mathematical models of cardiac arrhythmias (spiral waves) // *Pharmacol. Ther.*, 1978, v.3 (pt B), p.539-555.
58. Lewis T. *The Mechanism and Graphic Registration of the Heart Beat*: London, Shaw, 1925.
59. Lown B., Levine S.A. Current concepts in digitalis therapy // *N Engl. J. Med.*, 1954, v.250, p.771-779, 819-832, 866-874.
60. Maor N., Weiss D., Lorber A. Torsade de pointes complicating atrioventricular block: report of two cases // *Int J Cardiol.*, 1987, v.14, p.235.
61. Mayer AG. Rhythmical pulsation in Scyphomedusae. *Carnegie Inst. Wash. Publ.*, 1908, v.102, No VII.
62. Mc William J.A. Fibrillar contraction of the heart // *J. Physiol. London*, 1897, v.8, p.296-310.
63. Medvinsky AB, Panfilov AV, Pertsov AM. Properties of rotating waves in three dimensions: Scroll rings in myocardium. (In *Self-Organization, Autowaves and Structures Far from Equilibrium*). Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer, 1984, p.195-199.
64. Miller JM. The many manifestations of ventricular tachycardia // *J Cardiovasc Electrophysiol.*, 1992, v.3, p.88-107.
65. Milner P.O., DiMarco J.P., Lerman B.B. Electrophysiologic evaluation of sustained ventricular tachyarrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy // *PACE*, 1988, v.11, p.562-568.
66. Mines GR. On dynamic equilibrium in the heart // *J. Physiol. London*, 1913, v.46, p.350-383.
67. Mines GR. On circulating excitation on heart muscles and their possible relation to tachycardia and fibrillation // *Trans R Soc Can*, 1914, v.4, p.43- 53.
68. Murakawa Y, Sezaki K, Yamashita T et al. // Three-dimensional activation sequence cesium-induced ventricular arrhythmias // *Am J Physiol.*, 1997, v.273, p.H1377-1385.
69. Nguyen P.T., Scheinman M.M., Seger J. Polymorphic ventricular tachycardia: clinical characterization, therapy and QT interval // *Circulation*, 1986, v.74, p.340-349.
70. Nesterenko VV., Lastra AA., Rosenshtraukh LV., Starmar F. A Proarrhythmic Response to Sodium Channel Blockade: Modulation of the Vulnerable Period in Guinea Pig Ventricular Myocardium // *J. Cardiovasc. Pharmacology*, 1992, v.19, p.810-820.
71. Nhon N., Hope R.R., Kabell G. et al. Torsades de pointes: electrophysiology of atypical ventricular tachycardia // *Am J Cardiol.*, 1980, v.45, p.494-503.
72. Panfilov A.V., Aliev R.R., Mushinsky A.V. An integral invariant for scroll rings in a reaction-diffusion system // *Physica D*, 1987, v.36, p.181-188.
73. Perelman M., Rowland E., Krikler D.M. Torsade de pointes: a review // *Int. Med.*, 1983, v.11, p.126-131.
74. Pertsov A.M., Emarkova E.A., Panfilov A.V. Rotating spiral waves in modified FitzHugh-Nagumo model // *Physica D*, 1984, v.14, p.117-124.
75. Pertsov A.M., Davidenko J.M., Salomonsz R. et al. Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle // *Circ Res*, 1993, v.72, No3, p.631-50.
76. Pertsov A.M., Jalife J. Three-dimensional vortex-like reentry. (In: *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, eds. Zipes DP, Jalife J). 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1995, p.403-410.
77. Pogwizd S.M. Focal mechanisms underlying ventricular tachycardia during prolonged ischemic cardiomyopathy // *Circulation*, 1994, v.90, p.1441-1458.
78. Roden D.M., Hoffman B.F. Action potential prolongation and induction of abnormal automaticity by low quinidine concentrations in canine Purkinje fibers: Relationship to potassium and cycle length // *Circ Res.*, 1985, v.56, p.857-867.
79. Rothberger G.J., Winterrberg H. Ober Vorhof Himmern und Vorhofflattern // *Pflug. Arch.*, 1914, v.160, p.42.
80. Rudenko A.N., Panfilov A.V. Drift and interaction of vortices in two-dimensional heterogeneous active medium // *Studia Biophysica*, 1983, v.98, p.183-188.
81. Scherf D. Versuche zur Theorie des vorhof flatterns und vorhofflimmerns // *Ztschr.Gen.Exper.Med.*, 1928, v.61, p.30.
82. Scherf D. Studies on auricular tachycardia caused by aconitine administration // *Proc.Soc.exp.Biol. and Med.*, 1947, v.64, No 4, p.233- 241.
83. Scherf D., Terranova R. Mechanism of auricular flutter

- and fibrillation // *Am. J. Physiol.*, 1949, v.159, No 1, p.137.
84. Scherf D. The atrial arrhythmias // *New Engl.J.Med.*, 1955, v.252, p.928.
85. Scherf D. The mechanism flutter and fibrillation // *Amer. Heart J.*, 1966, v.71, p.273.
86. Schmitt F.O., Erlanger. Directional differences in the conduction of the impulse through heart muscle and their possible relation to extrasystolic and fibrillary contractions // *Am. J. Physiol.*, 1928-1929, v.87, p.326-347.
87. Schwartz P.J., Locati E., Priori S.G., Zaza A. The long Q-T syndrome: (In: *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, eds. Zipes DP, Jalife J). Philadelphia: WB Saunders Company, 1990, p.596.
88. Sclarovsky S., Strasberg B., Lewin R.F. Polymorphous ventricular tachycardia: clinical features and treatment // *Am J Cardiol.*, 1979, v.44, p.339-344.
89. Selfridge O. Studies on Flutter and Fibrillation: V. Some Notes on the Theory of Flutter // *Arch. Inst. Cardiol. Mex.*, 1948, v.18, p.177-187.
90. Smirk F.H., Ng J. Cardiac ballet repetitions of complex electrocardiographic patterns // *Br Heart J.*, 1969, v.31, p.426-431.
91. Starmer C.F., Romashko D.N., Reddy R.S. et al. Proarrhythmic response to potassium channel blockade: Numerical studies of polymorphic tachyarrhythmias // *Circulation*, 1995, v.92, p.595-605.
92. Tyson J.J., Keener J.P. Spiral waves in a model of myocardium // *Physica D*, 1987, v.29, p.215-222.
93. Watson R.M., Schwartz J.L., Maron B.J. Inducible polymorphic ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in a subgroup of patients with hypertrophic cardiomyopathy at high risk for sudden death // *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1987, v.10, p.761-774.
94. Wiener N., Rosenblueth A. The mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network of connected excitable elements, specifically in cardiac muscle // *Arch. Inst. Cardiologia de Mexico*, 1946, v.26, p.205.
95. Winfree A.T. Scroll-shaped waves of chemical activity in three dimensions // *Science*, 1973, v.181, p.937-939.
96. Winfree A.T. *When Time Breaks Down*. Princeton NJ: Princeton University Press, 1987.
97. Winfree A.T. Electrical instability in cardiac muscle: Phase singularities and rotors // *J Theor Biol.*, 1989, v.138, p.353-405.
98. Winfree A.T. Stable particle-like solutions to the nonlinear wave equations of three-dimensional excitable media // *SIAM Rev.*, 1990, v.32, p.1-53.
99. Wit A.L., Dillon S.M., Coromilas J. et al. Anisotropic reentry in the epicardial border zone of myocardial infarcts // *Ann NY Acad Sci.*, 1990, v.591, p.86-108.
100. Zykov V.S. *Simulation of Wave Processes in Excitable Media*. New York/Manchester: University Press, 1987.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 02-04-49842а.