

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Н.И.Кукушкин, В.Ю.Сидоров, К.Н.Горбачева, А.В.Савин**

### **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ТРЕХМЕРНЫХ ВИХРЕВЫХ ВОЛН ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СЕРДЦА**

*Институт биофизики клетки РАН, Пущино*

*В экспериментах на перфузируемых препаратах правого желудочка суслика разработана экспериментальная модель трехмерных вихревых волн электрической активности сердца, изучены механизмы возникновения и поддержания желудочковых тахикардий.*

**Ключевые слова:** миокард, проведение возбуждения, электрограмма, электрокардиограмма, желудочковая тахикардия, мономорфная тахикардия, полиморфная тахикардия, картирование, трехмерные вихревые волны.

*The experimental model of three-dimensional vortex waves of the heart electrical activity was worked out and the mechanisms of development and sustention of ventricular tachycardias were studied in the experiments on perfused preparations of the gopher right ventricle.*

**Key words:** myocardium, conduction of excitement, electrogram, electrocardiogram, ventricular tachycardia, monomorphous tachycardia, polymorphous tachycardia, mapping, three-dimensional vortex waves.

Изучение механизмов возникновения и существования желудочковых тахикардий (ЖТ) является необходимым элементом развития подходов к лечению этих аритмий. Термин «ЖТ» очерчивает спектр высокочастотных желудочковых аритмий, классификация которых предполагает анализ соответствующих этим аритмиям электрокардиограмм (ЭКГ). Из теоретической электрокардиологии известно, что пространственно-временное распределение потенциала на всей замкнутой внешней поверхности (ПВРПП) возбудимого объекта (в частности, сердца или полоски миокарда) однозначным образом определяет потенциал (в нашем случае аналог ЭКГ - псевдоЭКГ) в некоторой точке, удаленной от этого возбудимого объекта [8]. Вопрос, какими источниками самоподдерживающейся волновой активности создается ПВРПП, характерное для ЖТ, какова 3-х мерная структура этих волновых источников, остается неизученным.

Современные представления о возможных 3-х мерных волновых структурах в сердце основываются, главным образом, на анализе математических моделей трёхмерных возбудимых сред и данных экспериментов с 3-мерной химической возбудимой средой Белоусова-Жаботинского (БЖ) [1, 2]. Дело в том, что среда БЖ является прозрачной, поэтому, в отличие от сердца, 3-мерные картины активности легко визуализируются. Было установлено, что 2-мерная [2, 30] и 3-мерная [31] среды БЖ поддерживают спиральные волны (СВ). Исходя из этих данных, А.Т. Winfree [32] было высказано предположение, что сходные 3-х мерные СВ могут лежать в основе аритмий в сердечной мышце.

Топологический анализ возможных форм нити (филамента) этих СВ привел к заключению, что филамент никогда не может оканчиваться в толщине (в середине) нормального миокарда, он может оканчиваться только на поверхности сердца или замыкаться на самом себе [32]. Филаменты могут быть прямыми, L-образной или U-образной формы. Оба конца филамента U-образной формы оканчиваются на одной и той же поверхности, в то время как СВ с филаментами прямыми или менее кривыми, чем U-образный филамент, должны оканчиваться

на различных сторонах (поверхностях) сердечной мышцы [32]. Более подробно о филаментах см. в работе [6].

Важно подчеркнуть, что результаты математического моделирования [24] позволили сформулировать отличительные признаки картин распространения волн на поверхностях нормальной миокардиальной стенки во время существования в ней 3-х мерных вихрей, отличающихся формами филамента. В частности, было установлено, что если как на эпикардиальной (Эп), так и на эндокардиальной (Эн) поверхностях обнаруживаются синхронно вращающиеся волны, тогда филамент волны перекрывает всю толщу миокардиальной стенки и является в целом прямым. Если вращающиеся волны обнаруживаются лишь на одной из поверхностей, в то время как единственно картины «прорыва возбуждения» существуют на другой, тогда филамент 3-мерной волны не перекрывает всей стенки миокарда и имеет в целом L-образную или U-образную форму.

Существование двумерных вихрей в сердце во время сердечных аритмий было подтверждено наблюдениями с поверхности сердца, произведенными как с помощью регистраций поверхностных ЭГ, так и регистраций, использующих высокоразрешающую технику оптического картирования [10, 12, 14-16, 25]. В ряде работ предпринимались попытки изучить 3-х мерную структуру СВ в сердце [13, 20-22, 24]. Результаты этих работ обеспечили первые доказательства того, что СВ распространяются в 3-х мерной среде сердца. В частности, при помощи многоэлектродных матриц погруженных игольчатых электродов, позволяющих регистрировать потенциалы одновременно с Эп и Эн поверхностей, из интрамуральных слоев, было продемонстрировано существование вихреподобной активности во всей толщине стенки здорового миокарда с филаментом практически перпендикулярным Эн и Эп поверхностям во время индуцированной аритмии [13, 20]. Тем не менее, 3-мерные структуры СВ в сердце, форма их филамента остаются во многом гипотетическими из-за сложности архитектуры сердечной мышцы и отсутствия экспериментальной техники, способной точно регистрировать в 3-мерной среде.

© Н.И.Кукушкин, В.Ю.Сидоров, К.Н.Горбачева, А.В.Савин

Целью данной работы явилось изучение мономорфных и полиморфных желудочковых тахикардий, обусловленных существованием трехмерных вихрей с использованием тонкостенного препарата свободной стенки правого желудочка сердца суслика и одновременно эндо- и эпикардимального картирования всей внешней поверхности препарата.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Объекты исследования

Суслики (*Citellus undulatus*) весом 450-700 грамм, пойманные в конце лета в Якутии, содержались в условиях, близких к природным. Препаровка свободной стенки правого желудочка проводилась аналогично тому, как было описано в работе [4]. Препарат одной из своих поверхностей (обычно эпикардимальной) размещался на верхушках 32 жестких (несгибаемых) электродов (0,5 мм серебряные проволочки) электродной матрицы размером 1,0 x 1,0 см (нижняя матрица, см. рис. 1а), расположенной в 20 мл (объем перфузируемого раствора 10 мл) круглой исследовательской камере. Межелектродное расстояние составляло 2 мм. Месторасположение электродных мест указано на рис. 1б. Каждый электрод нижней матрицы с боковой поверхности был электрически изолирован, в результате чего средний диаметр его был равен 1,4 мм.

Электроды нижней матрицы поддерживали препарат на уровне 1 см выше дна камеры, для того, чтобы иметь возможность адекватно перфузировать (суперфузировать) нижнюю поверхность препарата отдельным потоком раствора, подаваемым непосредственно под нее. Для того, чтобы минимизировать движение, края препарата были осторожно приколоты к возвышающейся поддерживающей структуре, которая окружала нижнюю матрицу.

Верхняя матрица из 32-х электродов (изолированные с боковой поверхности 0,2 мм вольфрамовые проволочки) устанавливались точно против нижней матрицы на свободную верхнюю поверхность препарата. Расстояние между кончиками электродов верхней матрицы и поддерживающей электроды структурой было 4 см, что обеспечивало некоторую гибкость электродов, а также возможность хорошей перфузии (суперфузии) верхней поверхности вторым отдельным потоком перфузата. Общая скорость суперфузии со стороны эпикарда и эндокарда составляла 12 мл/мин.

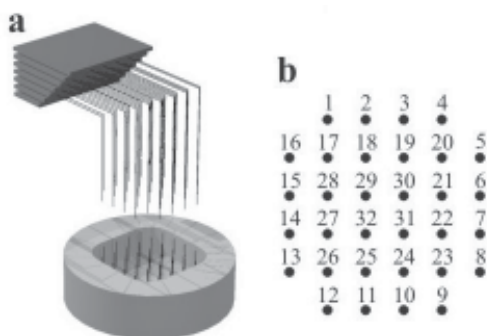


Рис. 1. Верхняя и нижняя многоэлектродные матрицы - (а); схема расположения и нумерация электродов в матрицах - (б). Пояснения в тексте.

Стимулирующий электрод был коаксиальным с внутренним диаметром 0,2 мм и внешним - 1,7 мм. Стимулирующий электрод располагался на верхней поверхности препарата, вблизи его апикальной части. Электрод сравнения (индифферентный электрод) был выполнен в виде кольца из серебряной 2 мм проволоки и закреплялся на дне экспериментальной камеры вдоль ее внутренних стенок. Перед началом экспериментов ткань в течение 30 мин. стимулировалась с частотой 60 имп/мин. Длительность используемых прямоугольных стимулов равнялась 4 мс. Каждая из 64 униполярных электрограмм (ЭГ) регистрировалась с частотой дискретизации 1 кГц и сохранялась для дальнейшего анализа. Все изучения проводились при температуре  $32 \pm 0,5$  °C.

### Процедура инициации аритмий

ЖТ вызывалась подачей в фазу относительной рефрактерности ткани внеочередного стимула  $St_2$  (амплитуда 4-5 диастолических порогов, длительность 4 мс), следующего за пачкой из 10 прямоугольных базовых стимулов  $St_1$  (амплитуда - 2 диастолических порога, длительность 4 мс), частота следования в пачке 30 или 120 имп/мин. Стимулы  $St_2$  подавались через тот же электрод, через который осуществлялась подача стимулов  $St_1$ .

Регистрацию ЭГ начинали с момента подачи последнего из пачки базовых стимулов. Если не было ответа на стимул  $St_2$ , следующая пачка импульсов  $St_1$  была приложена после периода от 300 до 500 мс. Если был ответ на тестовый стимул, базовая стимуляция останавливалась на все время отбора данных. ЭГ, которые регистрировались в течение вплоть до 10 с. и сохранялись для дальнейшего анализа. Следующая последовательность базовых стимулов не прикладывалась ранее, чем через 4 с. после прекращения предыдущей аритмии.

### Исследуемые электрические характеристики ткани

ПсевдоЭКГ, которые позволяли характеризовать тип возникших аритмий, вычислялись по записям ЭГ, аналогично тому, как описано в работе [4]. Для построения Эп и Эн изохронных карт, времена активации ткани под каждым из 64 униполярных электродов оценивались по максимуму отрицательной производной потенциала (dV/dt). Для того, чтобы оценить переживаемость препаратов во время суперфузии были проконтролированы изменения во времени следующих электрофизиологических (ЭФ) характеристик препарата: порога возбуждения; формы, амплитуды отводимых ЭГ и характерных параметров псевдоЭКГ, регистрируемых на базовой частоте; характерных черт картин распространения волн возбуждения (ВВ) по поверхности в ответ на базовые стимулы.

Средняя скорость распространения ВВ по поверхности препаратов после подачи базовых стимулов определялась с помощью изохронных карт распространения ВВ. При этом начальная точка отсчета волнового пути во всех случаях находилась не менее чем в 2-х мм от точки инициации возбуждения (чтобы в значительной степени исключить погрешность от вклада нестационарных процессов распространения возбуждения).

### Гистологические исследования

Гистологические исследования, проведенные на препаратах сердец трех сусликов, служили целям оценки жизнестойкости препаратов во время суперфузии. Со-

стояние ткани оценивалась к концу 40 мин, 2-го, 4-го и 6-го часа после начала суперфузии и постоянной стимуляции с частотой 60 имп/мин. Условия и препараты были теми же самыми, как и в типичном ЭФ изучении. При каждом времени оценки ткани система перфузии переключалась с Тироде на Тироде + 20мМ проциона желтого (Procion Yellow 4RS, Reactive Sigma) и суперфузия продолжалась в течение 7 мин. Кроме того, состояние ткани оценивали на 20-й и 40-й минутах действия ишемии. При этом процион желтый за 7 мин. до окончания периода ишемии вливался прямо в экспериментальную камеру.

В указанные моменты времени небольшие образцы ткани (10мм x 3мм) были отрезаны и немедленно заморожены в жидком азоте. Затем образцы переносились в криостат. От блока ткани нарезались 15 микронные срезы для гистологической проверки. Эти срезы были размещены на стеклянных пластинках и просмотрены с использованием люминесцентного микроскопа (Fluoval, Karl Zeiss) или российского спектрального микроскопа, оснащенного 250-ватной ртутной лампой (DRSH-250) с возбуждающей длиной волны,  $\lambda_{ex} = 365$  нм и полосно-запирающим светофильтром (G243). Параллельно с приготовлением образцов и срезов ткани для анализа на микроскопе суперфузирующий раствор переключался на стандартный свободный от красителя и суперфузия продолжалась до следующей временной оценки.

## ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

### Гистологические исследования

Процион желтый, проникающий только через мембрану погибших клеток, был использован, чтобы оценить жизнестойкость препарата. При просмотре срезов на люминесцентном микроскопе не было обнаружено люминесцирующих областей в глубине образцов ткани вне зависимости от продолжительности периодов суперфузии (40 мин, 2, 4 и 6 часов) или периодов индуцируемой ишемии (20 и 40 мин). Спектр проциона желтого на мышце сердца суслика дан на рис. 2. Не наблюдалось также люминесценции вдоль эпикардиальной и эндокардиальных поверхностей. На всех 15 микронных срезах было обнаружено весьма слабое свечение с длиной волны 560-575 нм вдоль границ разрезов, выполненных при вырезании полоски ткани в самом начале эксперимента.

С увеличением времени суперфузии было обнаружено незначительное возрастание ширины этой окрашенной приграничной полоски ткани, средние значения которой приведены в табл. 1. Отметим также, что в условиях 6-ти часовой суперфузии, а также 40-минутной ишемии кроме увеличения ширины приграничной окрашиваемой поврежденной зоны (в среднем примерно до 168 мк и 148 мк, соответственно, против 87 мк при времени суперфузии 40 мин.), наблюдалось также образование рыхлых участков и каналов, по которым краситель проникал внутрь ткани и окрашивал интерстициальные пространства, полости. Такой рыхлости ткани и окра-

шивания тканевых полостей не наблюдалось при меньших продолжительностях суперфузии ткани - 40 мин., 2 и 4 часа или 20-минутной ишемии. Заметим также, что после 20-минутной ишемии заметных изменений ширины окрашиваемой области не наблюдалось.

### Электрические характеристики препарата

Величина возбудимости ткани (пороговые значения) существенно не изменялась в течение не менее 5-6 часов по ходу экспериментов, проведенных на четырех препаратах, с использованием суперфузии. Так величина порога инициации возбуждения за указанный период

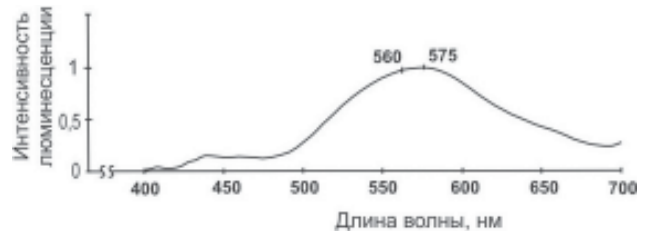


Рис. 2. Спектр проциона желтого на мышце сердца суслика.

Таблица 1.

Ширина поврежденной области (d) по границе препаровочного среза.

Вид исследования	Время (мин)	d (мк)
Суперфузия (n=14)	40	87±1
Суперфузия (n=18)	120	91±16
Суперфузия (n=18)	240	111±28
Суперфузия (n=8)	360	168±9
Ишемия (n=9)	40	148±4

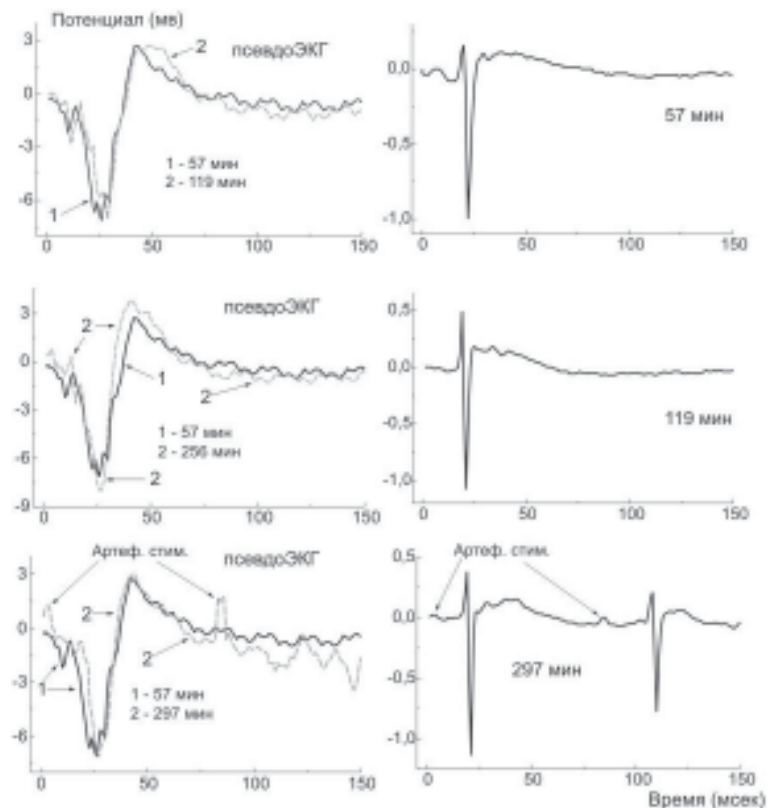


Рис. 3. Примеры псевдоЭКГ (слева) и ЭГ (справа). Кривые получены в разные моменты времени в ответ на  $St$ ; ЭГ отводились от 21-го электрода эндокардиальной поверхности.

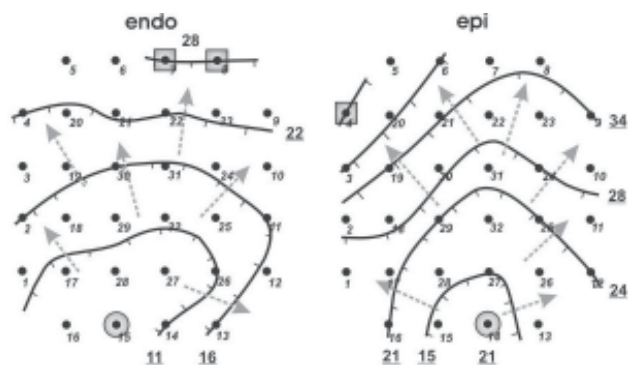
времени возрастала не более чем на 17%. Параметры отводимых ЭГ (амплитуда и форма), а также характеристики псевдоЭКГ, полученных в ответ на ведущие стимулы, также существенно не изменялись в течение не менее 5-6 часов по ходу экспериментов. Важно отметить, что амплитуда ЭГ часто достигала 2-3 мВ, причем регистрации демонстрировали высокое соотношение сигнал/шум.

На рис. 3 приведены примеры псевдоЭКГ (слева) и записей ЭГ (справа) одного из препаратов, полученные в разные моменты времени по ходу эксперимента в ответ на базовые стимулы. В нижней части рисунка наряду с псевдоЭКГ и ЭГ, полученными в ответ на ведущий стимул, приведены также псевдоЭКГ и ЭГ в ответ на  $St_2$ , поданный на 297 минуте эксперимента. Как можно убедиться, с течением времени по ходу эксперимента не произошло значительных изменений псевдоЭКГ и ЭГ в ответ на базовые стимулы.

#### **Характер распространения базовых волн возбуждения по поверхностям препарата**

Распространение ВВ по Эн и Эп поверхностям был изучен на 11 препаратах. В подавляющем большинстве случаев картина распространения ВВ по поверхностям препарата на ведущей частоте стимуляции носила анизотропный характер, когда величины средней скорости проведения возбуждения по разным направлениям от места стимуляции или в разных областях поверхностей значительно отличались друг от друга. Анизотропный характер распространения ВВ по поверхностям препаратов не зависел от того, на какой из поверхностей находился стимулирующий электрод. На рис. 4 в качестве примера приведены карты распространения ВВ по поверхностям одного из препаратов, характеризующие проведение на базовой частоте.

Средняя скорость распространения ВВ по Эп поверхности, например, в направлении от 25 к 10 электроду составляет 0,71 м/с, тогда как в перпендикулярном данному направлению (от 29 к 4 электроду) всего 0,33 м/с. Средняя скорость проведения на аналогичных участках Эн поверхности - 0,51 м/с и 0,71 м/с, соответственно. Анизотропный характер проведения ВВ на базовой частоте наблюдался в подавляющем числе препаратов. Диапазон значений скоростей распространения возбуждения по различным направлениям составил от 0,18 до 0,71 м/с и от 0,31 до 0,89 м/с для Эп и Эн поверхностей, соответственно. Заметим, что в силу анизотропного характера распространения ВВ по поверхностям препаратов в большинстве случаев практически нельзя было сделать заключение о том, по какой из поверхностей скорости проведения выше. В такой ситуации, по-видимому, уме-



**Рис. 4. Картины активации эндо- и эпикардальных поверхностей одного из препаратов после  $St_1$ , (стимулы наносились на эндокардиальную поверхность вблизи электрода 15). Обозначения: сплошные линии - активационные изохроны (рядом с ними подчеркнутыми числами указаны соответствующие моменты времени), стрелки - направление распространения волн возбуждения; кружки - области наиболее раннего, квадратики - наиболее позднего возбуждения.**

стнее сравнивать величины времени охвата той или иной поверхности возбуждением.

Под временем охвата возбуждением понимается интервал времени между моментами активации ткани в точках, одна из которых возбудилась первой, а другая - последней на данной поверхности препарата. Оказалось, что в подавляющем большинстве случаев для одного и того же препарата время охвата возбуждением Эп поверхности (D<sub>эп</sub>) превышало время охвата Эн поверхности (D<sub>эн</sub>). И этот результат не зависел от того, на какой из поверхностей находился стимулирующий электрод. Результаты измерений представлены в табл. 2.

#### **Индукция желудочковых тахикардий**

Условия индукции ЖТ, возникающей в ответ на одиночный внеочередной стимул ( $St_2$ ), были проанализированы на 41 препарате. В большинстве случаев нам не удалось вызвать ЖТ в ответ на  $St_2$  на свежеприготовленных препаратах, несмотря на все предпринимаемые действия по смене силы стимулов и мест их приложения. Такую активность удалось инициировать в 35 препаратах (из 41) после их 1,5-2-часового нахождения в физиологическом растворе экспериментальной камеры при постоянной стимуляции на базовой частоте. После указанного временного периода на поверхности большинства «уязвимых» препаратов обнаруживались области, стимуляция которых умеренными по величине (2-3 диастолических порога)  $St_2$  вызвала групповую экстрасистолию.

**Таблица 2.**

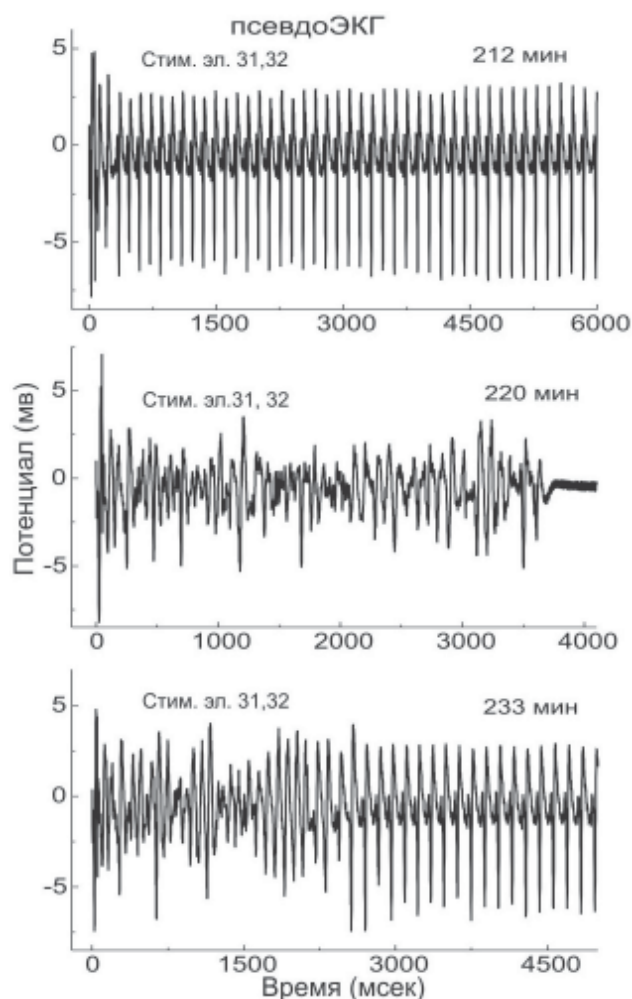
#### **Параметры процесса распространения волн возбуждения по поверхностям препаратов**

	n	D <sub>эп</sub>	D <sub>эн</sub>	D <sub>эп</sub> /D <sub>эн</sub>	t <sub>эп</sub>	t <sub>эн</sub>	Δt	T <sub>эп</sub>	T <sub>эн</sub>	ΔT
A	7	28,5±2,8	24,5±1,8	1,24±0,07	15,7±1,8	9,1±0,9	6,6±1,5	44,3±2,9	33,6±2,4	10,6±1,2
B	3	27,8±2,5	23,7±1,5	1,17±0,07	26,3±4,5	20,4±3,5	5,9±1,0	54,1±3,6	44,1±2,2	10,0±0,6

где, А - стимуляция со стороны эндокарда, В - со стороны эпикарда, n - число исследованных препаратов, t<sub>эп</sub> и t<sub>эн</sub> - времена появления возбуждения на эпикардиальной и эндокардиальной поверхностях, соответственно; Δt = t<sub>эп</sub> - t<sub>эн</sub>; T<sub>эп</sub> и T<sub>эн</sub> - времена инициации возбуждения в точках, возбудившейся последними на эпикардиальной и эндокардиальной поверхностях, соответственно; ΔT = T<sub>эп</sub> - T<sub>эн</sub>; D<sub>эп</sub> = T<sub>эп</sub> - t<sub>эп</sub> и D<sub>эн</sub> = T<sub>эн</sub> - t<sub>эн</sub>.

Эти области заметно отличались друг от друга величинами рефрактерного периода, поскольку для инициации аритмий требовались заметно отличающиеся интервалы тестирования. Затем, по истечении примерно 2,5-3-часового периода с начала эксперимента, на поверхности указанных препаратов обнаруживались места, причем, как правило, характеризующиеся достаточно широким диапазоном интервалов тестирования, приложению к которым  $St_2$  вызывало уже длительные (продолжительностью 1-3 с. и более) приступы ЖТ.

Следует заметить, что на ряде препаратов сразу после 1,5-2-часового периода, в течение которого иницировать аритмии не удавалось, нанесением  $St_2$  могли быть вызваны продолжительные ЖТ. То есть на этих препаратах не наблюдалось временного периода, когда иницировались кратковременные приступы активности. Инициация аритмий на препаратах, на которых она оказалась возможной на ранней стадии (через 1,5-2 часа) эксперимента, могла быть осуществлена и далее в течение длительного времени - по крайней мере, не менее 3,5-4-х часов. Правда, при этом для инициации ЖТ иногда требовалось увеличивать амплитуду  $St_2$  до 4-5 пороговых.



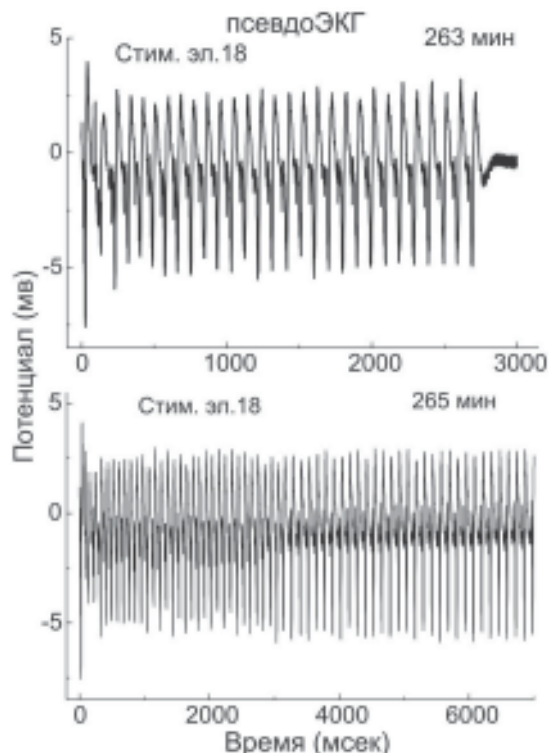
**Рис. 5.** Примеры псевдоЭКГ во время ЖТ, возникшей в ответ на  $St_2$  на поздних стадиях эксперимента. Стимуляция со стороны эндокарда. Сверху над псевдоЭКГ указаны время от начала эксперимента и номер электрода, вблизи которого производилась стимуляция.

### **ПсевдоЭКГ при индуцированных аритмиях**

На рис. 5 и рис. 6 демонстрируются примеры возникновения ЖТ, иницированные на одном и том же препарате. Все три кривые псевдоЭКГ были получены в условиях, когда  $St_2$  наносились в область Эн поверхности препарата, расположенной между электродами 31 и 32. При интервале  $St_1$ - $St_2$  равном 65 мс в ответ на  $St_2$  (212 мин. с начала эксперимента) возник приступ продолжительной (более 6 с.) ЖТ (см. верхнюю кривую псевдоЭКГ на рис. 5). Видно, что форма псевдоЭКГ является практически мономорфной.

На 233 минуте эксперимента в ответ на  $St_2$ , приложенный через 50 мс после  $St_1$ , также возник приступ продолжительной (более 5 с.) ЖТ (см. нижнюю кривую псевдоЭКГ на рис. 5). Однако форма кривой псевдоЭКГ сразу после возникновения аритмии и на протяжении последующих примерно 2,5 с. является полиморфной и более высокочастотной по сравнению с псевдоЭКГ, демонстрируемой в верхней части рисунка. Затем происходит трансформация (переход) псевдоЭКГ в более низкочастотную форму по типу близкую к мономорфной. В средней части рис. 5 демонстрируется достаточно продолжительный (примерно 3,8 с) самопроизвольно прекратившийся приступ полиморфной ЖТ, иницированной на 220 минуте эксперимента путем приложения  $St_2$  через 47 мс после  $St_1$ .

Кривые псевдоЭКГ, демонстрируемые на рис. 6, были получены в условиях, когда  $St_2$  наносились в область Эн поверхности препарата, расположенной около электрода 18. Верхняя кривая была получена на 263 мин. эксперимента ( $St_1$ - $St_2$ =91 мс), нижняя - на 265 мин. ( $St_1$ - $St_2$ =84 мс). Видно, что по форме обе кривые близки к мономорфным, причем в первом случае ЖТ длилась



**Рис. 6.** Примеры псевдоЭКГ во время ЖТ, возникшей в ответ на  $St_2$  на более поздних стадиях эксперимента. Стимуляция со стороны эндокарда. Обозначения - см. рис. 5.

примерно 2,6 с. и прекратилась самопроизвольно, во втором - продолжалась в течение всего периода отбора данных. Полиморфных ЖТ при тестировании данной области препарата не возникало. Отметим, что для мономорфных ЖТ частота находилась в диапазоне от 294 до 390 уд/мин,  $n=30$ ; для полиморфных ЖТ - в диапазоне от 474 до 774 уд/мин,  $n=45$ .

#### Волновые механизмы желудочковых аритмий

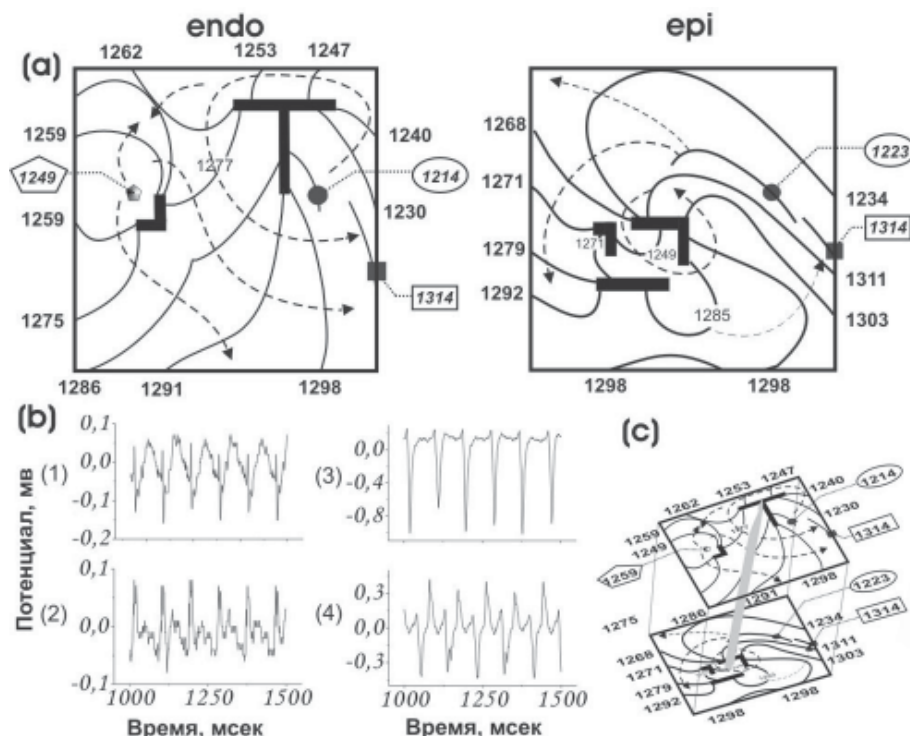
Анализ изохронных карт распространения активации во время ЖТ показал, что во многих случаях активность эта обусловлена образующимися после  $St_2$  трехмерными СВ, имеющими форму свитка. Примерно в 30% случаев на основе Эн и Эп карт мы смогли сделать однозначные заключения о форме филамента этих волн. Оказалось, что среди этих случаев наблюдались СВ как с прямым филаментом (10%), так с подковообразным (иначе он называется U-образным, 60%), либо L-образным филаментами (30%). В остальных примерно 70% случаях возникла ЖТ с волновой динамикой, отличной от рассматриваемых здесь 3-х мерных структур. Пример регистрации картин распространения ВВ на поверхностях миокардиальной стенки с отличительными признаками, отражающими активность 3-мерной СВ в виде простого свитка с прямым филаментом, возникшей в ответ на  $St_2$  в

одном из наших препаратов и просуществовавшей в течение всего времени отбора данных (примерно 20 оборотов СВ), приведен на рис. 7.

На рис. 7а представлены Эн и Эп карты волн активации, соответствующие 13 обороту СВ. В это время существовал практически стационарный режим вращения волны, когда картины распространения волн мало отличались одна от другой. Если опустить (при первом рассмотрении) второстепенные детали, то можно видеть главную характерную черту приведенных в качестве примера картин распространения возбуждения СВ - видно, что и Эн и Эп карты распространения активации во время ЖТ представляют собой практически синхронно вращающиеся против часовой стрелки волны. Это указывает на то, что в данном случае обе поверхности активируются одной и той же СВ, концы филамента которой расположены на разных поверхностях препарата, то есть филамент является прямым, точнее перекрывающим всю толщину миокарда от Эн и Эп поверхности. Схематическое представление 3-х мерной структуры этого источника дано на рис. 7с.

Пример регистрации картин распространения ВВ на поверхностях миокардиальной стенки с отличительными признаками, отражающими активность 3-мерной

СВ с U-образным филаментом, полученных в одном из наших экспериментов, демонстрируется на рис. 8. В части (а) этого рисунка представлены 2 последовательные, практически одинаковые Эн и Эп активационные карты, соответствующие 15 и 16 оборотам СВ. В описываемом случае СВ возникли после нанесения  $St_2$  в центральную область Эн поверхности и просуществовали в течение всего времени отбора данных (42 оборота). Из представленных карт видно, что на Эп поверхности наблюдается картина ВВ в виде фигуры 8 - синхронное вращение в противоположных друг относительно друга направлениях двух волн. Верхняя ВВ вращается против часовой стрелки, нижняя - по часовой стрелке. Расстояние между ядрами (между концами филаментов волн) в демонстрируемом случае составляет примерно 4 мм. Параллельно с Эп картинами ВВ в виде фигуры 8 на Эн поверхности наблюдаются мишенеобразные картины распространения ВВ, синхронизованные с Эн активациями. Указанные признаки однозначно указывают на то, что обе поверхности активируются одним и тем же источником, одной и той же СВ,



**Рис. 7. Пример картин распространения волн возбуждения, отражающих активность 3-мерной вихревой волны в виде простого свитка с прямым филаментом. (а) - эндо- и эпикардальные карты, соответствующие 13-ому обороту вихревой волны. (б) - примеры регистраций ЭГ, отведенных в этот временной период: 1 и 2 - с эндокардиальной поверхности электродами № 22 и 17, соответственно; 3 и 4 - с эпикардальной поверхности электродами № 27 и 21, соответственно. (с) - схематическое представление 3-х мерной структуры данной вихревой волны с прямым филаментом (показан серым). Обозначения: черные фигуры - области вокруг которых происходит вращение волны; сплошные линии - волновые изохроны (рядом с ними указано время в мс), стрелки - направления распространения волн возбуждения; кружочки - области появления волны возбуждения, квадратики - области, которые были возбуждены последними.**

оба конца филамента которой выходят на Эп поверхность препарата. Схематическое представление 3-мерной структуры этой волны дано на рис 8с.

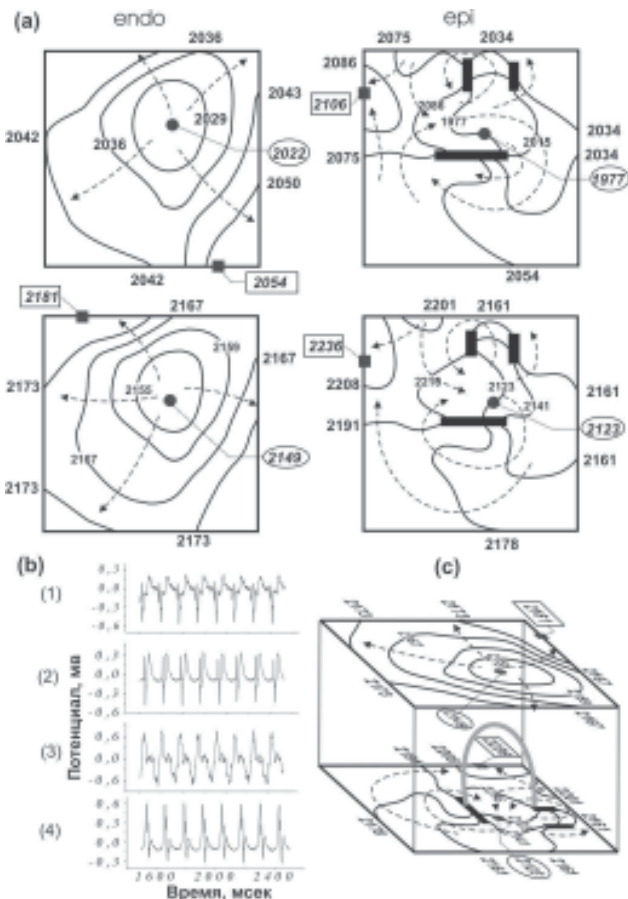
Пример регистрации картин распространения ВВ на поверхностях миокардиальной стенки с отличительными признаками, отражающими активность 3-мерной СВ с L-образным филаментом, полученных в одном из наших экспериментов, демонстрируется на рис. 9. В части (а) этого рисунка представлены две последовательные Эн и Эп активационные карты, соответствующие 24 и 25-ой волнам ЖТ. В описываемом случае после нанесения  $St_2$  в область правого верхнего угла Эн поверхности препарата примерно через 2,5 с. (начиная с 22-ой волны активации) установились картины активации с признаками СВ с L-образным филаментом, которые просуществовали в течение всего оставшегося времени отбора данных (до 31-ой волны активации включительно).

Из представленных карт видно, что на Эп поверхности наблюдаются картины СВ с ядром (концом филамен-

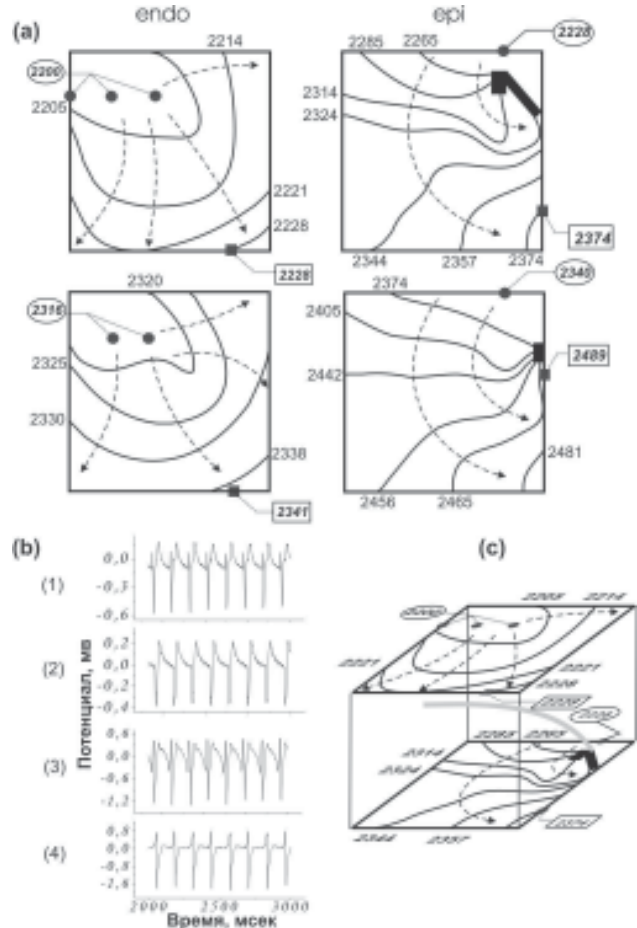
та) в области, находящейся в правом верхнем углу этой поверхности. В то же самое время на Эн поверхности наблюдаются мишенеобразные картины распространения ВВ, синхронизованные с картинами вращающейся волны на эпикарде. Это говорит о том, что обе поверхности активируются от одного и того же источника - 3-мерной СВ, и что второй конец филамента этой волны не находится ни на Эп, ни на Эн поверхности, а выходит где-то на торцевую поверхность препарата, то есть сам филамент имеет L-образную форму. Схематическое представление 3-мерной структуры такой СВ дано на рис 9с.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты экспериментов продемонстрировали возможность отводить с поверхности препарата сердца суслика высокоамплитудные ЭГ с высоким соотношении сигнал/шум, в условиях двухсторонней суперфузии в течение длительного времени (не менее 6 часов). За это время не претерпевали существенных изменений соот-



**Рис. 8.** Пример картин распространения волн возбуждения, отражающими активность 3-мерной вихревой волны с U-образным филаментом. (а) - эндо- и эпикардальные карты, соответствующие 15 и 16 оборотам вихревой волны. (б) - примеры регистраций ЭГ, отведенных в этот временной период: 1 и 2 - с эндокардиальной поверхности электродами № 31 и 17, соответственно; 3 и 4 - с эпикардальной поверхности электродами № 31 и 17, соответственно. (с) - схематическое представление 3-х мерной структуры вихревой волны с U-образным филаментом. Обозначения: те же, что и на рис 7.



**Рис. 9.** Пример картин распространения волн возбуждения, отражающими активность 3-мерной вихревой волны с L-образным филаментом. (а) - эндо- и эпикардальные карты, соответствующие 24 и 25 оборотам волны. (б) - примеры регистраций ЭГ, отведенных в этот временной период: 1 и 2 - с эндокардиальной поверхности электродами № 23 и 1, соответственно; 3 и 4 - с эпикардальной поверхности электродами № 24 и 1, соответственно. (с) - схематическое представление 3-х мерной структуры вихревой волны с L-образным филаментом. Обозначения: те же, что и на рис 7.

ветствующие базовой стимуляции порог возбуждения, ЭГ, псевдоЭКГ и картины охвата возбуждением поверхностей препарата. Заметим, что хорошие, качественные псевдоЭКГ, вычисляемые фактически путем суммирования ЭГ, невозможно было бы получить при низком соотношении сигнал/шум в регистрациях ЭГ.

Заметим также, что в аналогичных препаратах миокарда негибернирующих (кролик, крыса) в аналогичных условиях двухсторонней суперфузии мы наблюдали существенные изменения ЭГ и псевдоЭКГ по ходу эксперимента. На этих препаратах постепенно возрастали пороги возбуждения вплоть до полной потери возбудимости через 1-1,5 часа после начала суперфузии (данные не опубликованы). При экспериментах с препаратом сердца суслика, краситель процион желтый не был обнаружен ни в одном из препаратов в глубине ткани вне зависимости от продолжительности периодов суперфузии (до 6-ти часов), или периодов ишемии (до 40 минут). Таким образом, данные гистологических исследований также указывают на то, что значительных повреждений ткани препарата сердца суслика в условиях суперфузии не возникает. Как известно, необратимые изменения в миокарде кролика или крысы наступают уже после 15-20 минут ишемии.

Удалось продемонстрировать некоторые, ранее не установленные 3-мерные структуры СВ в миокардиальной ткани во время приступов ЖТ. Ранее в экспериментах с препаратами миокардиальной ткани, в которых использовалась техника картирования (в том числе и оптического картирования) [10, 12, 14-16, 25], регистрация активности производилось обычно только с одной из поверхностей (как правило, Эп). В экспериментах, в которых активность регистрировали с обеих поверхностей, использовались препараты, в которых возникла интрамуральная ишемическая непроводящая зона [7]. В результате, даже если удавалось наблюдать ядро СВ непосредственно на этой поверхности, то оказывалось невозможным что-либо определенное сказать не только о форме филамента, но даже сделать заключения о том, что 3-мерная структура СВ существует.

В экспериментах с погруженными электродами [13, 20], применив специальный, но мало физиологичный протокол стимуляции (использовались протяженные стимулирующие электроды), авторам удалось продемонстрировать в миокарде признаки 3-х мерной СВ с прямым филаментом. С другой стороны, результаты теоретического рассмотрения [30], как и результаты математического моделирования [26] предсказывали возможность существования в сердечной мышце 3-х мерных СВ не только с прямым филаментом. Кроме того, в экспериментах на математической модели [26] было установлено, что размещение электродов и сила стимуляции влияют на образование первоначальной (исходной) формы филамента.

Было установлено, что при больших амплитудах стимулов филамент СВ перекрывает весь миокард, приводя к трансмуральным возвратным путям, которые проявятся в виде СВ, как на Эп, так и на Эн поверхностях. Однако, если амплитуда стимула будет меньше, филамент не перекрывает весь миокард и хотя возвратные СВ обнаружатся на Эп, единственно картины прорыва возбуж-

дения можно ожидать на Эн поверхности. В наших экспериментах вследствие того, что активность отводилась одновременно как от Эп так и от Эн поверхностей и был выбран препарат сердца суслика с толщиной всего порядка 1 мм, в котором, как было установлено нами, интрамуральной ишемической непроводящей зоны не возникает, мы смогли как инициировать СВ с филаментами разных форм, так и во многих случаях были способны сделать заключения о форме филамента СВ.

В результате нам удалось продемонстрировать основные отличительные признаки картин распространения ВВ, однозначно указывающие на то, что в сердце возможно существование СВ форма филамента которых в целом может быть не только прямой, как это было показано ранее [13, 20], но также быть U-образной или L-образной. То обстоятельство, что мишенеобразные волновые картины всегда наблюдались на Эн поверхности, в то время как картины СВ - на Эп поверхности при картинах активации СВ с L-образным или U-образным филаментми, по всей видимости, связано с неоднородностью миокардиальной ткани, с различиями свойств волокон субэндокардиального и субэпикардиального слоев миокарда. В частности, как известно, клетки субэпикардиального слоя миокарда при высоких частотах возбуждения характеризуется относительно меньшими величинами рефрактерного периода и большей зависимостью от частоты возбуждения [11]. Также неоднородностью миокардиальной ткани, на наш взгляд, может быть объяснено и то, что в наших экспериментах не наблюдалось СВ в форме собственно спирали, как это предполагалось ранее А. Т. Winfree [32].

Полагая, что в основе аритмий в сердечной мышце могут лежать 3-х мерные СВ, имеющие форму спирали, А. Т. Winfree основывался на данных наблюдения однородной химической возбудимой среды, в то время как миокардиальная ткань существенно неоднородна. Неоднородностью миокардиальной ткани, скорее всего, может быть объяснен также тот факт, что время охвата возбуждением Эп поверхности всегда превышает соответствующее время охвата возбуждением Эн поверхности, как это было установлено в наших экспериментах. Полученные данные вполне определенно указывают также на то, что если мишенеобразные картины распространения ВВ наблюдаются на поверхности миокардиальной стенки, вовсе не обязательно следует, что эти картины порождены фокальным источником. Как было показано в работе, такие картины могут быть обусловлены 3-х мерной СВ с L-образным или U-образным филаментами.

Важно отметить, что по ряду существенных показателей препарат сердца суслика ничем не отличается от аналогичных препаратов негибернирующих. Так анализ псевдоЭКГ, «зарегистрированных» во время приступов ЖТ, индуцированной  $St_2$ , выявил, что эти псевдоЭКГ воспроизводят характерные особенности известных как в клинике [9, 27, 29], так и из экспериментов на изолированных сердечных препаратах или сердцах негибернирующих животных [17, 22, 25], форм ЖТ - мономорфных, полиморфных, а также переходных форм. Также было установлено, что картины распространения ВВ по поверхностям препарата миокарда суслика на ведущей ча-



стоте стимуляции носят анизотропный характер. По сути, эти данные аналогичны таковым, полученным ранее для миокардиальной ткани негибернирующих. Согласно этим данным, скорость проведения возбуждения вдоль волокон больше скорости проведения в поперечном направлении в нормальной мышце предсердия [3] и желудочка [3, 28] собаки, желудочкового эпикарда овцы [19,18]. Таким образом, в этом отношении миокардиальная ткань сердца суслика не отличается от миокардиальной ткани сердец негибернирующих.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом результаты данной работы показывают, что в основе индуцированной в миокардиальной ткани внеочередным стимулом ЖТ лежит 3-х мерная вихревая электрическая активность. Чаще всего форма нити таких СВ является U-образной или L-образной, реже - прямой. Указанные СВ могут порождать ЭКГ как полиморфной так и мономорфной формы, а также ЭКГ с переходом моно- к полиморфной форме и наоборот. Показано, что

миокардиальные препараты желудочка суслика более жизнестойки, чем аналогичные препараты кролика и крысы в аналогичных условиях. Это обстоятельство позволяет существенно упростить методику экспериментов. Причины такой высокой жизнестойкости, однако, остаются неясными.

Таким образом, изолированный и суперфузируемый препарат свободной стенки правого желудочка сердца суслика является перспективной экспериментальной моделью для изучения механизмов ЖТ, в частности, динамики СВ по ходу развития приступа ЖТ. Модель может быть также весьма полезной при выявлении существенных параметров ПВРПП, определяющих морфологию ЭКГ при ЖТ.

Авторы выражают глубокую благодарность Ф.С. Стармеру, профессору Медицинского университета Южной Каролины (Чарльстон, США) за помощь при проведении гистологических исследований.

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Б.П. Колебательная реакция и ее механизмы // Сборник рефератов по радиационной медицине. М. - 1958. - С.145.
2. Жаботинский А.М., Закин А.Н. Пространственные эффекты в автоколебательной химической системе // Колебательные процессы в биологических химических системах. - Пушинский научный центр, 1971. - Т.2 - С. 279-283.
3. Кукушкин Н.И., Букаускас Ф.Ф., Саксон М.Е. Анизотропия стационарных скоростей и задержек экстрасистолических волн в сердце // Биофизика. - 1975. - Т.20. - Вып.4. - С.687-692.
4. Кукушкин Н.И., Сидоров В.Ю., Медвинский А.Б. и др. Медленные волны возбуждения и механизмы полиморфной желудочковой тахикардии в экспериментальной модели: изолированной стенке правого желудочка кролика и суслика // Биофизика. - 1998. - Т.43. - Вып.6. - С.1043- 1059.
5. Кукушкин Н.И., Савин А.В., Сидоров В.Ю. и др. Признаки 3-х мерных вихрей электрической активности с прямым, U- и L- образными филаментами в изолированной стенке желудочка сердца суслика во время индуцированных тахисистолий // Материалы III съезда биофизиков России. - Воронеж, 2004 - С.350-351.
6. Кукушкин Н.И., Медвинский А.Б. Желудочковые тахикардии: концепции и механизмы // Вестник аритмологии. - 2004. - Т.35. - С.49-55.
7. Перцов А.М., Фаст В.Г. Трехмерная циркуляция при пароксизмальных желудочковых тахикардиях: результаты электрофизиологического картографирования // Кардиология. - 1987. - Т.27. - Вып.5. - С.75-78.
8. Титомир Л.И., Кнеппо П. Математическое моделирование биоэлектрического генератора сердца.-М.: Наука, 1999.
9. Фрид М., Грайнс С. Кардиология в таблицах и схемах.- М.: Практика, 1996.
10. Allesie M.A., Bonke F., Schopman F. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia // Circ. Res. - 1973. - V.33. - P.54-62.
11. Antzelevitch C, Litovsky S.H., and A. Lucas. Epicardium versus Endocardium: Electrophysiology and Pharmacology. Cardiac Electrophysiology From Cell to Bedside, W.B. Saunders Company, 1990. p. 386-395
12. Cardinal R., Savard P., Carson L. et al. Mapping of ventricular tachycardia induced by programmed stimulation in canine preparations of myocardial infarction // Circulation. - 1984. - V.1. - P.136-148.
13. 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.
14. 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.87. - P.8765-8789.
15. Davidenko J.M., Kent P., Jalife J. Spiral waves in normal isolated ventricular muscle // Plnsica D. - 1991. - V.49. - P.182-197.
16. Davidenko J.M., Pertsov A.M., Salomonsz R. et al. Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle // Nature. - 1992. - V.355. - P.349-351.
17. Davidenko J.M. Spiral wave activity: a possible common mechanism for polymorphic and monomorphic ventricular tachycardias // J. cardiovasc. electrophysiol. - 1993. - V.4. - P.730-746.
18. Delgado C., Steinhaus B., Delmar M. et al. Directional differences in excitability and margin of safety for propagation in sheep ventricular epicardial muscle. // Circ. Res. - 1990. - V.67. - P.97-110.
19. Delmar M., Michaels D.C., Johnson T., Jalife J. Effects of increasing intracellular resistance on transverse and longitudinal propagation in sheep epicardial muscle // Circ. Res. - 1987. - V.60. P. 780-785.
20. 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.
21. El-Sherif N., Gough W.B., Zeiler R.H. et al. Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period // J. Am. Coll. Cardiol. - 1985. - V.6. - P.124-132.
22. Gray R., Jalife J., Panfilov A. et al. Nonstationary vortex-like reentrant activity as a mechanism of polymorphic ven-

- tricular tachycardia in the isolated rabbit heart // *Circulation*. - 1995. - V.91. - P.2454-2469.
23. Kukushkin N.I., Sidorov V.Yu., Moskalenko A.V. et al. Explicit experimental evidence of three-dimensional scroll as a mechanism of tachysystolia in isolated ground squirrel ventricle preparations. // International Symposium "Biological motility: new trends in research". - Pushchino, 2001. - P.85-87.
24. Pogwizd S.M., Corr P.B. Reentrant and nonreentrant mechanisms contribute to arrhythmogenesis during early myocardial ischemia: Results using three-dimensional mapping // *Circ. Res.* - 1987. - V.61. - P.352-371.
25. 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. - P.631-650.
26. Pertsov A.M., Jalife J. Cardiac electrophysiology: from cell to bedside. Philadelphia: WB Saunders Co, 1995. - P.403-410.
27. Sclarovsky S., Strasberg B., Lewin R.F. Polymorphous ventricular tachycardia: clinical features and treatment // *Am. J. Cardiol.* - 1979. - V.44. - P.339-344.
28. Spach M., Dolber P.C. The relation between propagation in anisotropic cardiac muscle and the "vulnerable period" of reentry // *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. - New York, Grune & Stratton, Inc, 1985. - P.241-252.
29. Waldo A.L., Masood A., 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. - N.5. - P.1174-1177.
30. Winfree A.T. Spiral waves of chemical activity // *Science*. - 1972. - V.175. - P.634-636.
31. Winfree A.T. Scroll-shaped waves of chemical activity in three dimensions // *Science*. - 1973. - V.181. - P.937-939.
32. Winfree A.T. When time breaks down: the three-dimensional dynamics of electrochemical waves and cardiac arrhythmias. Princeton: Princeton University Press. - 1987. - P.125-153

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ТРЕХМЕРНЫХ ВИХРЕВЫХ ВОЛН ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СЕРДЦА

*Н.И.Кукушкин, В.Ю.Сидоров, К.Н.Горбачева, А.В.Савин*

Полученные ранее результаты теоретического анализа и математического моделирования предсказывали возможность существования в сердечной мышце 3-х мерных вихревых волн с прямым, L-образным и U-образным филаментами. Однако в экспериментах на сердце были продемонстрированы признаки существования вихревых волн лишь с прямым филаментом. В данной работе в экспериментах на препаратах свободной стенки правого желудочка сердца суслика было показано, что форма нити вихревой волны в сердце может быть в целом не только прямой, но также U-образной или L-образной. Приступы самоподдерживающейся активности (3-мерные вихревые волны с прямым, L-образным и U-образным филаментами) вызывались подачей внеочередных электрических стимулов на препаратах свободной стенки правого желудочка сердца суслика. Анализ псевдоЭКГ, «зарегистрированных» во время этих приступов, выявил, что они воспроизводят характерные особенности известных как в клинике, так и из экспериментов на изолированных сердечных препаратах или сердцах негиберирующих форм желудочковых тахикардий - мономорфных, полиморфных, а также переходных форм - от полиморфной к мономорфной или от мономорфной к полиморфной. Показано, что препарат свободной стенки правого желудочка сердца суслика сохраняет хорошее функциональное состояние в течение не менее 6 часовой двухсторонней суперфузии. За время наблюдений не возникало повреждений в глубине ткани препарата. Величина порога возбуждения, электрограммы, псевдоЭКГ и картины охвата возбуждением поверхностей препарата соответствующие базовой стимуляции, не претерпевали существенных изменений. Таким образом, препарат свободной стенки правого желудочка сердца суслика является более жизнестойким в сравнении с аналогичным препаратом сердца кролика или крысы. Причины такой высокой жизнестойкости, однако, остаются неясными. Установлено также, что время охвата возбуждением эпикардальной поверхности в ответ на базовые стимулы превышало примерно на 20% соответствующее время охвата возбуждением эндокардиальной поверхности.

### EXPERIMENTAL MODEL OF THREE-DIMENSIONAL VORTEX WAVES OF THE HEART ELECTRICAL ACTIVITY

*N.I. Kukushkin, V.Yu. Sidorov, K.N. Gorbacheva, A.V. Savin*

The theoretical and mathematical modeling data predicted the potential existence of three-dimensional vortex waves in the myocardium with straight, L-shaped, and U-shaped filaments. However, the experiments on hearts showed the existence of vortex waves only with straight filament. In the present paper, the experiments on the preparations of the right ventricle free wall of the gopher heart showed that the shape of the vortex wave filament could be not only straight one, but also U- and L-shaped ones. The paroxysms of self-sustaining activity (three-dimensional vortex waves with straight, L-shaped, and U-shaped filaments) were produced by extra-stimulation of the preparations of the right ventricle free wall of the gopher heart. It was revealed that the pseudo-ECG recorded during the paroxysms represented the peculiar features of ventricular tachycardias known by both the clinical data and experiments on isolated hearts and heart preparations of non-hibernating animals, i.e. monomorphous, polymorphous, and transitional tachycardias (from monomorphous to polymorphous and from monomorphous to polymorphous ones).

It was also shown that the preparation of the right ventricle free wall of gopher heart maintained an acceptable functional state for no less 6 hours of bilateral perfusion. Within the observation period, no damage occurred inside the preparation tissue. The values of the excitation threshold, electrogram, pseudo-ECG, and activation envelope maps of the preparation surface did not significantly changed. Thus, the preparations of the right ventricle free wall of gopher heart are more durable than those of rabbit and rat hearts. However, the origin of such a high durability is unclear. It was also revealed that the activation envelope time of the epicardial surface was 20% longer than that of endocardial one.