

## ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ УДЛИНЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛОВ ДЕЙСТВИЯ КАРДИОМИОЦИТОВ В ПОГРАНИЧНОЙ ЗОНЕ ИШЕМИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И МОДЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Артеева Н.В.<sup>1</sup>, Берникова О.Г.<sup>1,2</sup>, Седова К.А.<sup>1,3</sup>, Азаров Я.Э.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения  
Российской Академии наук, г. Сыктывкар, Россия

<sup>2</sup> Медицинский институт федерального государственного бюджетного  
учреждения высшего образования «СГУ им. Питирима Сорокина»,  
г. Сыктывкар, Россия

<sup>3</sup> Чешский технический университет в Праге, г. Кладно,  
Чешская республика

### Контактная информация:

Артеева Наталия Викторовна  
ФГБУ ИФ КНЦ УрО РАН  
ул. Первомайская, д. 50, Сыктывкар,  
Россия, 167982  
E-mail: natalia.arteyeva@gmail.com

Статья поступила в редакцию 04.05.2017  
и принята к печати 23.05.2017

### Резюме

**Актуальность.** В экспериментальной модели острой коронарной окклюзии у кошки фибрилляция желудочков в период реперфузии была отмечена у тех животных, у которых длительность потенциалов действия (ДПД) кардиомиоцитов в пограничной зоне ишемии были не уменьшены, а, наоборот, увеличены. **Цель исследования.** Целью настоящей работы было найти электрокардиографические проявления увеличения ДПД кардиомиоцитов в пограничной зоне ишемии как маркеры возможного возникновения фибрилляции желудочков. **Материалы и методы.** Исследования проводили в рамках математической модели желудочков сердца кошки. При моделировании ишемии уменьшали скорость активации, а также изменяли длительность и амплитуду потенциалов действия в соответствии с экспериментальными данными. **Результаты.** Моделирование показало, что увеличение ДПД в пограничной зоне ишемии отображается на ЭКГ в отведениях, наиболее близко расположенных к сердцу (V2, V3), в виде удлинения Т-волны и изменения ее полярности в конечный период реполяризации. Аналогичные особенности Т-волны в эксперименте были отмечены на электрограммах у тех кошек, у которых впоследствии имела место фибрилляция желудочков. **Заключение.** Данные моделирования могут быть полезны для поиска предикторов фибрилляции желудочков, связанной с ишемией миокарда.

**Ключевые слова:** ишемия, реперфузия, фибрилляция желудочков, ЭКГ, моделирование.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (2): 71–77.

////////////////////////////////////  
**ELECTROCARDIOGRAPHIC MARKERS  
OF CARDIOMYOCYTES' ACTION  
POTENTIALS LENGTHENING IN THE BORDER  
ZONE OF ISCHEMIA (EXPERIMENTAL AND  
MODEL STUDY)**

Arteyeva N.V.<sup>1</sup>, Bernikova O.G.<sup>1,2</sup>, Sedova K.A.<sup>1,3</sup>, Azarov J.E.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Division, Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russia

<sup>2</sup>Medical Institute of Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, Syktyvkar, Russia

<sup>3</sup>Czech Technical University in Prague, Kladno, Czech Republic

**Corresponding author:**

Natalia V. Arteyeva,  
Institute of Physiology, Komi Science Center,  
Ural Division, Russian Academy of Sciences,  
Pervomayskaya st. 50, Syktyvkar, Russia,  
167982  
E-mail: natalia.arteyeva@gmail.com

Received 04 May 2017; accepted  
23 May 2017.



**Abstract**

**Background:** Ventricular fibrillation within the first 5 min of reperfusion was observed in the animals with lengthening but not shortening of action potential duration (APD) in the border zone of ischemia. **Objective:** The objective of the study was to find the electrocardiographic manifestations of the APD changes in the border zone of ischemia as the markers of ventricular fibrillation. **Design and methods:** The simulations were carried out using the model of the cat heart ventricles. To simulate the ischemia, we decreased activation velocity and modified the durations and the amplitudes of action potentials. **Results:** The simulations showed that APD's increase in the border zone of ischemia was detectable in the ECG leads most proximal to the heart (V2, V3). It was manifested by the T-wave lengthening and the change of its polarity in the terminal period of repolarization. The similar T-wave features were observed in the electrograms of cats with the reperfusion ventricular fibrillation. **Conclusion:** The simulation data can be useful for the development of new methods of diagnostics of the most dangerous types of ischemia associated with ventricular fibrillation.

**Key words:** ischemia, reperfusion, ventricular fibrillation, ECG, simulation.

*For citation: Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2017; 4 (2): 71–77.*

**Список сокращений**

ДПД — длительность потенциалов действия,  
ЭКГ — электрокардиограмма.

**Введение**

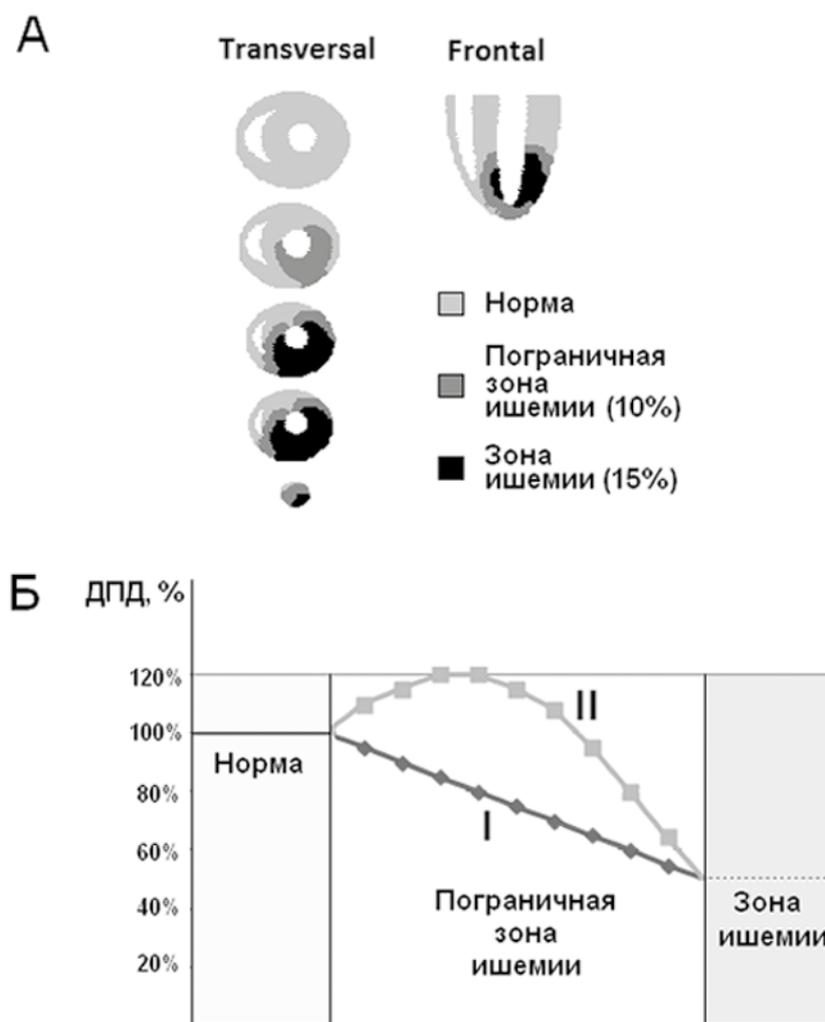
Успешная ЭКГ-диагностика острой ишемии миокарда требует точных знаний о взаимосвязи между электрофизиологическими процессами в ишемической области и особенностями ЭКГ. Одним из источников получения таких знаний является математическое моделирование.

На сегодняшний день известно, что ишемия миокарда ассоциируется с задержкой проведения возбуждения [1-3], укорочением потенциалов дей-

ствия и уменьшением их амплитуды [4-5]. Известно также, что субэндокардиальные слои в большей степени подвержены влиянию ишемии, нежели субэпикардиальные [6-7]. На ЭКГ ишемическое повреждение миокарда проявляется в виде изменения комплекса QRS и смещения сегмента ST [3].

Одним из наиболее опасных последствий острой ишемии и реперфузии миокарда является развитие фибрилляции желудочков. В экспериментах на животных было показано, что изменения длительности потенциалов действия (ДПД), происходящие в пограничной зоне ишемии, могут быть причиной развития фибрилляции желудочков. При создании острой окклюзии передней межжелудоч-

Рисунок 1.



А, положение и размер зоны ишемии и пограничной зоны ишемии в модели желудочков сердца кошки. Показаны трансверсальные (Transversal) и фронтальный (Frontal) срезы модели. Размер обеих зон указан в % от общего объема модели. Б, Величина ДПД в зоне ишемии и в пограничной зоне ишемии в модели. (I) – уменьшение ДПД в пограничной зоне, (II) – увеличение ДПД в пограничной зоне.

ковой ветви левой коронарной артерии в эксперименте у кошек фибрилляция желудочков в период реперфузии была отмечена у тех животных, у которых ДПД кардиомиоцитов в пограничной зоне ишемии была не уменьшена, а, наоборот, увеличена [8]. Таким образом, увеличение ДПД в пограничной зоне ишемии может быть фактором риска фибрилляции желудочков.

**Целью** настоящей работы было найти электрокардиографические проявления увеличения ДПД кардиомиоцитов в пограничной зоне ишемии как маркеры возможного возникновения фибрилляции желудочков.

**Материалы и методы**

Исследования проводили в рамках дискретной компьютерной модели желудочков сердца [9-10].

Форму желудочков сердца, положение начальных очагов активации и морфологию потенциалов действия задавали на основе экспериментальных данных по кошке [11-12]. При вычислении внесердечных потенциалов проводящую среду тела рассматривали как однородный неограниченный проводник, поверхность торса задавали в виде эллиптического цилиндра. Потенциалы на поверхности торса вычисляли с учетом реального положения сердца в грудной клетке кошки.

Локализация и размер зоны ишемии миокарда и пограничной зоны ишемии в модели (Рис. 1, А) соответствовали их расположению в эксперименте [8]. При моделировании ишемии в два раза уменьшали скорость активации в зоне ишемии, а также изменяли параметры потенциалов действия в зоне ишемии и в пограничной зоне. В соответ-

ствии с данными литературы [6], в зоне ишемии уменьшали амплитуды потенциалов действия (на 50% в субэпикардальных слоях модели и на 10% в субэндокардиальных слоях) и их длительность (на 50% в субэпикардальных слоях модели и на 20% в субэндокардиальных слоях). В пограничной зоне ишемии ДПД изменяли двумя способами, в соответствии с нашими экспериментальными данными [8]: (I) постепенно уменьшали ДПД от нормальной области к зоне ишемии на 50%; (II) увеличивали ДПД в пограничной зоне на 20% от нормы, а затем уменьшали их по мере приближения к зоне ишемии на 50% от нормы (Рис. 1, Б).

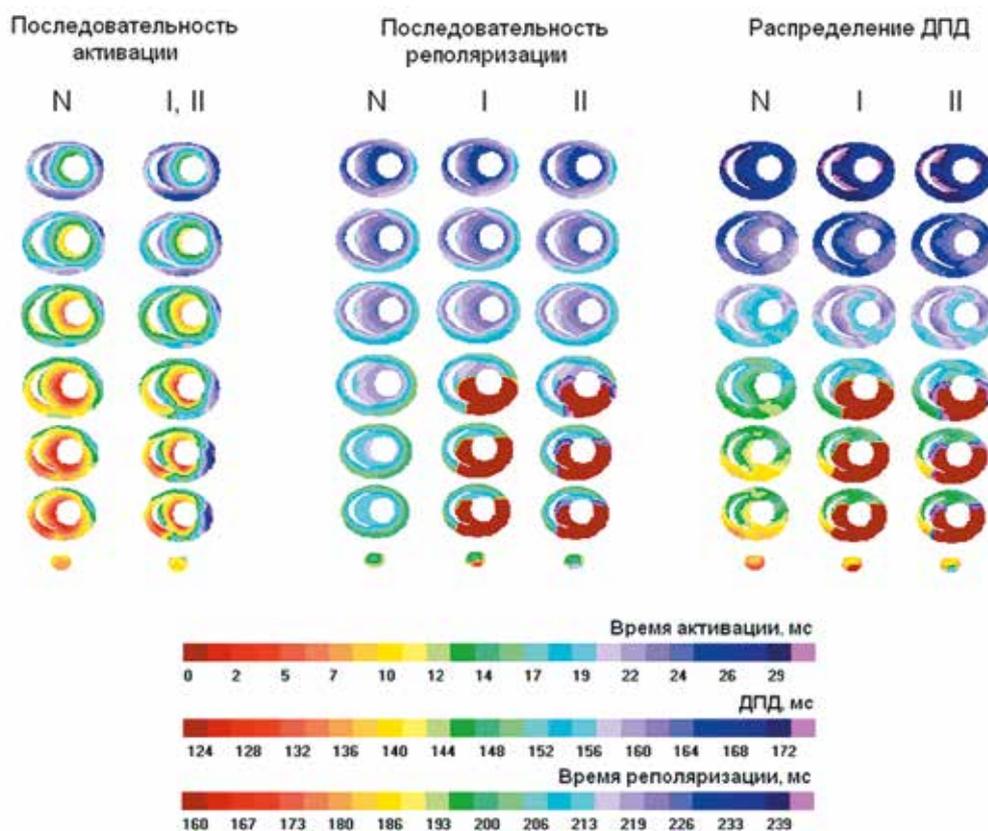
В экспериментальной модели острой локальной ишемии миокарда проводили обратимое лигирование передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии. Длительность окклюзии составляла 30 минут. При помощи гибких интрамуральных электродов, установленных в основание, середину и верхушку левого желудочка, в основание и верхушку правого желудочка, были зарегистрированы 88 униполярных электрограмм с эпикардиальных, интрамуральных и эндокардиальных слоев миокарда.

### Результаты

*Последовательность активации желудочков сердца.* Различия между последовательностью активации в норме и при ишемии состояли в замедлении активации в зоне ишемии в два раза, увеличении общей длительности активации на 25% (с 26 до 32 мс), и перемещении зоны наиболее поздней активации в субэпикард латеральной части левого желудочка (Рис. 2).

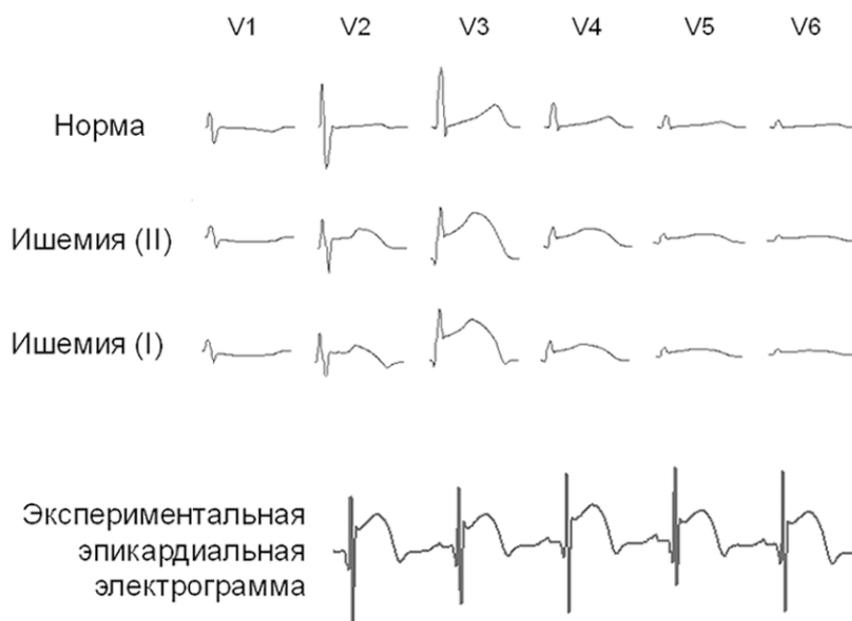
*Последовательность реполяризации желудочков сердца.* При нормальных условиях направление реполяризации в модели было от верхушки к основанию, от левого желудочка к правому, и от вентральной поверхности желудочков к дорсальной (Рис. 2). Изменения реполяризации затронули нижнюю часть модели, где находилась зона ишемии. В случае, когда ДПД в пограничной зоне ишемии уменьшали, общая последовательность реполяризации не изменялась, так как зона ишемии с укороченными ДПД совпадала с областью более ранней реполяризации при нормальных условиях (Рис. 2). В случае увеличения ДПД в пограничной зоне ишемии область наиболее поздней реполяризации

**Рисунок 2. Последовательность активации, распределение ДПД и последовательность реполяризации в модели желудочков сердца кошки в норме (N) и при ишемии (I,II)**



Показаны трансверсальные срезы модели. (I) — уменьшение ДПД в граничной зоне ишемии, (II) — увеличение ДПД в граничной зоне ишемии.

**Рисунок 3. Смоделированные ЭКГ в прекардиальных отведениях V1-V6 в норме и при ишемии**



(I) — уменьшение ДПД в граничной зоне ишемии, (II) — увеличение ДПД в граничной зоне ишемии. В нижней части рисунка показана электрограмма, зарегистрированная на эпикарде желудочка кошки, у которой ДПД в пограничной зоне ишемии были увеличены, и в период реперфузии имела место фибрилляция желудочков.

переместилась из основания в нижнюю половину желудочков, что вызвало изменение направления реполяризации в ее конечный период (Рис. 2).

**ЭКГ.** Эффект замедления активации при ишемии проявился на смоделированной ЭКГ в виде небольшого удлинения комплекса QRS и незначительного уменьшения его амплитуды (Рис. 3). Подъем сегмента ST наблюдался во всех грудных отведениях, и в наибольшей степени в тех, которые наиболее приближены к сердцу (V2–V4).

В случае, когда ДПД в пограничной зоне ишемии уменьшали, Т-волна на всех смоделированных ЭКГ была однофазной (Рис. 3, I). В случае, когда ДПД в пограничной зоне увеличивали, Т-волна была двухфазной в отведениях, наиболее приближенных к сердцу (V2–V3) — изменялась ее полярность в завершающий период реполяризации (Рис. 3, II). Подобные особенности в морфологии Т-волны наблюдали в эксперименте на эпикардальных электрограммах, зарегистрированных у животных, у которых впоследствии развилась реперфузионная фибрилляция желудочков (Рис. 3).

### Обсуждение

Сочетая анализ данных интрамурального картирования кардиопотенциалов в желудочках сердца кошки с методами математического моделиро-

вания, мы рассмотрели формирование Т-волны в ST-T период при обратимой острой ишемии миокарда, когда скорость распространения возбуждения в зоне ишемии была снижена, но электрически неактивные зоны еще не сформировались.

**Изменения комплекса QRS.** В нашей модели общая последовательность активации при ишемии не отличалась кардинально от нормальной. Эффект ишемии выразился в увеличении общего времени активации желудочков на одну четверть и смещении зоны наиболее поздней активации из основания в латеральную область левого желудочка. Изменения комплекса QRS были минимальными: удлинение длительности и незначительное уменьшение амплитуды. Это можно объяснить увеличением времени активации и снижения ее интенсивности. Похожие изменения комплекса QRS были продемонстрированы в другом модельном исследовании при аналогичной локализации зоны ишемии [13].

**Сдвиг сегмента ST.** На сегодняшний день известны, по крайней мере, две причины сдвига (элевации) сегмента ST. Во-первых, это изменения величины потенциала покоя и величины плато трансмембранного потенциала в зоне ишемии (как в нашей модели). При нормальных условиях, величины плато и потенциала покоя приблизительно одинаковы во всем объеме миокарда; в результате отсутствия различий в величине плато между

желудочковыми миоцитами формируется изоэлектрический сегмент ST [3]. Ишемия порождает различия в величине трансмембранного потенциала между нормальной и ишемической областями, в результате чего возникает сдвиг сегмента ST [14]. Другими словами, сдвиг сегмента ST вызван «тока́ми повреждения», вытекающими из нормальной зоны (-) в ишемическую зону (+) с «резанными» потенциалами действия [3].

Вторая возможная причина элевации сегмента ST при ишемии — существенное замедление распространения возбуждения в желудочках сердца. Элевация сегмента ST может быть вызвана значительным удлинением зубца R [2-3]. Изменения сегмента ST, сходные с теми, что наблюдаются при ишемии, были смоделированы путем замедления распространения возбуждения без изменений характеристик потенциалов действия [15]. Однако данный эффект имеет место лишь в том случае, когда возбуждение желудочков замедлено до такой степени, что деполяризация «накладывается» на реполяризацию. В течение первых 30 минут обратимой острой ишемии в наших экспериментах замедление деполяризации не было столь значительным.

*Изменения T-волны.* В результате увеличения ДПД в пограничной зоне ишемии область наиболее поздней реполяризации перемещается из основания желудочков в область верхушки. Таким образом, в заключительный период реполяризации направление результирующего вектора реполяризации изменяется на противоположное, что вызывает изменение полярности T-волны. Однако амплитуда результирующего вектора в этот период мала (ведь почти весь объем желудочков уже реполяризован), и эти изменения отображаются только в отведениях, наиболее близко расположенных по отношению к сердцу. Тем не менее изменения полярности T-волны в заключительный период реполяризации могут быть легко обнаружены, и их обнаружение не требует каких-либо вычислительных манипуляций.

*Ограничения исследования.* Основные ограничения данного исследования — использование в модели одинаковой морфологии потенциала действия для всех областей миокарда и однородной неограниченной модели торса. Тем не менее, эти упрощения не должны сильно повлиять на результаты моделирования: во-первых, мы рассмотрели завершающий период реполяризации, когда морфология «spike-and-dome» эпикардиальных кардиомиоцитов уже не отображается на ЭКГ; во-вторых, неоднородность и ограниченность торса влияют в основном на амплитуду ЭКГ, но не на ее конфигурацию.

Выводы данного исследования основаны на экспериментальном материале, полученном на кош-

ках. Однако результаты моделирования достаточно универсальны и не привязаны к определенному виду животных. Если в клинических условиях у пациентов с острой коронарной окклюзией будет обнаружено удлинение процесса реполяризации (увеличение ДПД) в пограничной зоне ишемии, и установлена связь этих электрофизиологических изменений с высоким риском жизнеугрожающих аритмий, то электрографическим показателем аритмогенной готовности миокарда будут являться найденные в этом исследовании изменения T-волны в прекардиальных отведениях.

### Заключение

Моделирование показало, что увеличение ДПД в пограничной зоне ишемии отображается на ЭКГ в отведениях, наиболее близко расположенных по отношению к сердцу (V2, V3). Оно проявляется в виде удлинения T-волны и изменения ее полярности в заключительный период реполяризации.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

- Holland RP, Brooks H. The QRS complex during myocardial ischemia. An experimental analysis in the porcine heart. *J Clin Invest.* 1976; 57(3):541–550.
- Spekhorst H, SippensGroenewegen A, David GK et al. Body surface mapping during percutaneous transluminal coronary angioplasty. QRS changes indicating regional myocardial conduction delay. *Circulation.* 1990; 82(3): 879–896.
- Di Diego JM, Antzelevitch C. Acute myocardial ischemia: Cellular mechanisms underlying ST segment elevation. *J Electrocardiol.* 2014; 47(4):486–490.
- Rodriguez B, Trayanova N, Noble D. Modeling Cardiac Ischemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1080:395–414.
- Alexandre J, Schiariti M, Rouet R et al. Rabbit ventricular myocardium undergoing simulated ischemia and reperfusion in a double compartment tissue bath: a model to investigate both antiarrhythmic and arrhythmogenic likelihood. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2013; 5(1):52–60.
- Lukas A, Antzelevitch C. Differences in the electrophysiological response of canine ventricular epicardium and endocardium to ischemia. Role of the transient outward current. *Circulation.* 1993; 88(6):2903–2915.
- Piktel JS, Rosenbaum DS, Wilson LD. Mild Hypothermia Decreases Arrhythmia Susceptibility in a Canine Model of Global Myocardial Ischemia. *Crit Care Med.* 2012; 40(11): 2954–2959.
- Bernikova OG, Sedova KA, Azarov YE et al. Ventricular myocardial repolarization in acute coronary occlusion and reperfusion in cats. *Dokl Biol Sci.* 2011; 437:69–71.

9. Artyeva NV, Goshka SL, Sedova KA et al. What does the T(peak)-T(end) interval reflect? An experimental and model study. *J Electrocardiol.* 2013; 46(4):296 e1-e8.
10. Artyeva NV, Azarov JE, Vityazev VA et al. Action potential duration gradients in the heart ventricles and the cardiac electric field during ventricular repolarization (a model study). *J Electrocardiol.* 2015; 48(4):678–685.
11. Kimura S, Bassett AL, Kohya T et al. Simultaneous recording of action potentials from endocardium and epicardium during ischemia in the isolated cat ventricle: relation of temporal electrophysiologic heterogeneities to arrhythmias. *Circulation.* 1986; 74(2):401–409.
12. Sedova K, Bernikova O, Azarov J et al. Effects of echinochrome on ventricular repolarization in acute ischemia. *J Electrocardiol.* 2015; 48(2):181–186.
13. van Dam PM, Oostendorp TF, van Oosterom A. Application of the fastest route algorithm in the interactive simulation of the effect of local ischemia on the ECG. *Med Biol Eng Comput.* 2009; 47:11–20.
14. MacLachlan MC, Sundnes J, Lines GT. Simulation of ST Segment Changes During Subendocardial Ischemia Using a Realistic 3-D Cardiac Geometry. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2005; 52(5):799–807.
15. Bacharova L, Szathmary V, Mateasik A. QRS complex and ST segment manifestations of ventricular ischemia: The effect of regional slowing of ventricular activation. *J Electrocardiol.* 2013; (46): 497–504.

#### Информация об авторах:

Артеева Наталия Викторовна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории физиологии сердца, ФГБУ ИФ КНЦ УрО РАН;

Берникова Олеся Геннадьевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории физиологии сердца

ФГБУ ИФ КНЦ УрО РАН, доцент кафедры терапии, Медицинский институт ФГБУ ВО «СГУ им. Питирима Сорокина»;

Седова Ксения Андреевна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории физиологии сердца, ФГБУ ИФ КНЦ УрО РАН, научный сотрудник кафедры биомедицинских технологий факультета биомедицинской инженерии, Чешский технический университет в Праге;

Азаров Ян Эрнестович, д.б.н., доцент, заведующий лабораторией физиологии сердца, ФГБУ ИФ КНЦ УрО РАН, заведующий кафедрой физиологии, Медицинский институт ФГБУ ВО «СГУ им. Питирима Сорокина».

#### Author information:

Natalia V. Artyeva, Phd, senior researcher of the laboratory of heart physiology Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Division, Russian Academy of Sciences;

Olesya G. Bernikova, PhD, assistant professor, senior researcher of the laboratory of heart physiology, Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Division, Russian Academy of Sciences; Medical Institute of Pitirim Sorokin Syktyvkar State University;

Ksenia A. Sedova, PhD, senior researcher of the laboratory of heart physiology, Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Division, Russian Academy of Sciences, researcher of the department of biomedical technology of the faculty of biomedical engineering, Czech Technical University in Prague;

Jan E. Azarov, Dr of Sci., assistant professor, director of the laboratory of heart physiology, Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Division, Russian Academy of Sciences; Medical Institute of Pitirim Sorokin Syktyvkar State University.