



29. Ю.Ю. Чеботарева, В.Г. Овсянников, М.Я. Хутиева, Петров Ю.А., Подгорный И.В. Моделирование преэклампсии в

эксперименте у крыс // Владикавказский медико-биологический вестник - 2013-том VII - №26- С.50-54.

ПОСТУПИЛА: 06.10.2015

УДК: 616.12-008.318

М.Г. Шурдумова

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

*Кабардино-Балкарский государственный университет,  
Кафедра нормальной и патологической физиологии  
Россия, 360004, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173. E-mail: shurdum\_m@mail.ru*

В обзоре представлены патогенетические основы электрической нестабильности сердца при артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом – основной причины возникновения угрожающих жизни нарушений ритма сердца и внезапной смерти.

*Ключевые слова:* гипертензия, диабет, электрическая нестабильность сердца.

M.G. Shurdumova

## PATHOGENETIC PRECONDITIONS TO MYOCARDIAL ELECTRICAL INSTABILITY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS

*Kabardino-Balkarian State University,  
Department of Normal and Pathological Physiology  
173 Chernishevskogo st., Nalchik, 360004, Russia. E-mail: shurdum\_m@mail.ru*

Review presents pathogenetic basis of electrical instability of the heart in hypertensive patients with diabetes mellitus – fundamental cause of fatal ventricular tachyarrhythmias and sudden arrhythmic death.

*Key words:* hypertension, diabetes mellitus, electrical instability of heart.

**П**роблема сахарного диабета (СД) и его осложнений на сегодняшний день продолжает оставаться актуальной. По прогнозам, озвученным на Всемирном конгрессе по СД (Кейптаун, 2006 г.) СД к 2025 г. охватит до 7% населения, среди которых доля пациентов с СД 2 типа составит более 90%. При этом у большинства больных СД 2 типа отмечается эссенциальная артериальная гипертензия (АГ), диабетическая нефропа-

тия, как одна из причин АГ, выявляется у трети больных СД 1 типа и у 20% лиц с СД 2 типа. Среди причин смертности у больных СД ведущее место занимают сердечно-сосудистые причины. СД и АГ являются двумя взаимосодействующими и часто однонаправленными факторами, оказывающими повреждающее воздействие на сердце. Одной из актуальных причин являются нарушения ритма сердца. У больных СД выявляются различные нару-



шения сердечного ритма, такие как фибрилляция предсердий, желудочковые экстрасистолы высоких градаций, желудочковые тахикардии, фибрилляция желудочков, нарушения внутрисердечной или внутрисердечной проводимости, синусовая тахи-, брадикардия, аритмия, представляющие собой жизнеопасные факторы [1,2]. Современное представление о патофизиологической модели возникновения аритмий включает в себя структурные и функциональные элементы, причем структурный субстрат дестабилизируется функциональными элементами, в результате чего запускаются различные механизмы аритмий.

Одним из ведущих компонентов поражения сердца как у больных АГ, так и у больных СД является гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). ГЛЖ возникает как компенсаторная реакция сердца на увеличение постнагрузки на левый желудочек, связанная с повышением общего периферического сосудистого сопротивления, вероятность развития ГЛЖ коррелирует со средним суточным АД и, особенно, с подъемом АД в ночное время и ранние утренние часы. У лиц с эссенциальной АГ имеется прямая взаимосвязь между активностью ренина в плазме, уровнем альдостерона и формированием ГЛЖ. Развитие ГЛЖ при АГ и СД имеет ряд общих патофизиологических факторов, опосредованных эффектами инсулина, лептина. Доказана связь инсулинорезистентности тканей и ответной гиперинсулинемии с формированием гипертензии. В исследовании NureGEN выявлено, что пациенты с АГ и СД 2 типа имеют более выраженную массу миокарда ЛЖ по сравнению с больными с АГ без диабета. Прямая взаимосвязь между толерантностью к глюкозе и массой миокарда левого желудочка установлена данными Фремингемского исследования. Частота ГЛЖ у больных СД 1 типа с нефропатией более чем в два раза выше, в сравнении с пациентами без диабетической нефропатии. Развитие гипертрофии миокарда при нефропатии тесно связано с АГ, однако АГ не является единственным фактором. Так у больных с нефропатией гипертрофия миокарда может возникать и при нормальном уровне АД.

Во Фремингемском исследовании было показано, что ГЛЖ, независимо от уровня АД, является фактором риска внезапной смерти (ВС), желудочковых аритмий (ЖА), а также смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Гипертрофические типы ремоделирования ЛЖ являются прогностически неблагоприятными в отношении желудочковых экстрасистол высоких градаций, а также в отношении наджелудочковых аритмий у больных СД 2 типа в сочетании с АГ [3]. Обнаружено, что в гипертрофированном миокарде существует ряд предпосылок к возникновению нарушений ритма.

Кардиомиоциты, как высокоспециализированные клетки, не способны размножаться путем простого деления, поэтому гипертрофия миокарда происходит за счет увеличения количества внутриклеточных структур, числа миофибрилл, митохондрий, размеров ядер и объема цитоплазмы, в результате чего изменяются размеры кардиомиоцитов и нарастает масса миокарда. В более поздних стадиях гипертрофии отмечают также некоторые изменения клеточной организации и формы кардиомиоцитов. Последняя фаза гипертрофии характеризуется утратой сократительных элементов и параллельного расположения саркомеров в кардиомиоцитах. Увеличение диаметра мышечных клеток, а также их длины приводит к уменьшению отношения поверхность/объем, вслед-

ствие чего повышается эктопическая активность миокарда. Описаны такие негативные электрофизиологические последствия ГЛЖ, как увеличение продолжительности потенциала действия (ПД) без изменения потенциала покоя, развитие кальцийзависимых постдеполяризаций, снижение эффективности функционирования мембраны [4].

Анатомические изменения левого желудочка при АГ сопровождаются не только нарастанием массы миокарда, но в большом проценте случаев и изменением его геометрии. Таким образом, электрофизиологические изменения не являются однородными на всем протяжении гипертрофированного миокарда, а различны как в продольном так и в поперечном направлениях. Были выявлены различия в амплитуде и продолжительности ПД в разных слоях миокарда, если в норме продолжительность ПД в эпикарде меньше, чем в эндокарде, то при ГЛЖ длительность и амплитуда ПД гипертрофированного кардиомиоцита, выделенного из субэпикардального слоя, приближается к субэндокардиальному. Изменяется проницаемость мембран для ионов кальция и содержание его в кардиомиоцитах, с уменьшением в эндокарде и увеличением в эпикарде, что приводит как к изменению процессов реполяризации, так и к возникновению спонтанной электрической активности – кальцийзависимых постдеполяризациям [5].

Среди сложного комплекса изменений одно из основных значений имеет, кроме увеличения мышечной массы, кардиосклероз. В миокарде наблюдается увеличение содержания коллагена и фиброзной ткани. Такие факторы, как ангиотензин II (АТ II), эндотелин-1 и альдостерон, инсулин обладают эффектом пролиферации фибробластов. В декомпенсированной стадии ГЛЖ наблюдается гибель кардиомиоцитов (апоптоз). Крупные рубцовые очаги могут быть и результатом слияния соседних фокусов склероза сердечной мышцы. Изменение архитектоники миокарда вследствие фиброза приводит к изменению электрических свойств отдельных областей, образованию препятствия для нормального проведения возбуждения и формированию условий для возникновения нарушений ритма сердца по механизму ригидности. Причем не обязательно наличие длинного пути вращения импульса - достаточно наличия небольшого диаметра ткани, изменившего свои электрофизиологические свойства вследствие ишемии или гетерогенности его структуры из-за фиброзно-некротических изменений. При проведении программированного электрофизиологического исследования в эксперименте на животных с искусственной гипертрофией миокарда отмечено возникновение в миокарде участков с замедленным проведением возбуждения и снижение порога индукции фибрилляции желудочков [6].

При гипертрофии миокарда наблюдается снижение удельного коронарного кровотока на 37% даже при наличии интактных коронарных артерий, происходит ремоделирование коронарных резистивных сосудов с последующим развитием периваскулярного фиброза в интрамуральных коронарных артериях и артериолах вместе с утолщением их срединного слоя, характерно развитие относительной недостаточности кровообращения из-за возросшей потребности миокарда в кислороде при увеличившейся его массе, сдавление интрамуральных сосудов, увеличение перфузионного давления в сосудах, причем ухудшение кровообращения больше выражено в



субэндокардиальных отделах левого желудочка и носит сегментарный характер, не имея тенденции к увеличению по площади. Плотность сосудов в миокарде на единицу массы значительно уменьшена даже в случаях, когда увеличение роста капилляров соответствует возросшей массе, а время диффузии кислорода к центру мышечного волокна увеличивается. У больных СД с диабетической микроангиопатией выявляются фокальные искривления, необычное выпрямление, развитие микроаневризм, запустевание части капилляров с утолщением базальной мембраны, пролиферация эндотелия. Нарушение кровоснабжения усугубляют снижение выработки NO, воздействие АТ II, катехоламинов, увеличение высвобождения эндотелина. Недостаточное кровоснабжение миокарда сопровождается снижением выработки АТФ и соответственно снижением активности АТФаз, нарушением мембранного электрогенеза. Нарушения кровоснабжения миокарда носят неомогенный характер. Так при сцинтиграфии миокарда с  $^{201}\text{Tl}$  обнаружены дефекты перфузии у больных без сопутствующей ИБС как при СД, так и при АГ [7]. Локальная ишемия или дискинезия миокарда может индуцировать электрическую неомогенность волокон. Фактором, наиболее часто предрасполагающим к возникновению аритмии по типу повторного входа, является разность продолжительности рефрактерных периодов в различных отделах или клетках миокарда. В эксперименте показано, что альтернация длительности ПД при острой ишемии миокарда возникает не только по механизму риентри, но и из-за замедления проведения и разницы в продолжительности монофазного ПД внутри и вне ишемической зоны. Разница ПД способствует стимуляции прилегающих клеток, особенно в периоды повышенной возбудимости [8]. Гипертрофия и дилатация предсердий также отражают процессы «аритмогенного ремоделирования». Kostin S. и соавт. (2002) при электронно-микроскопическом исследовании биопсийного материала предсердия больных с ФП обнаружили нарушение межклеточных контактов и апоптоз кардиомиоцитов предсердий. Описанные изменения, по мнению авторов, обеспечивают возникновение и увеличивают продолжительность существования эпизода ФП [9].

Таким образом, происходит изменение архитектоники миокарда с неадекватным и неравномерным его кровоснабжением.

Наряду с морфологическими изменениями миокарда разнообразными факторами определяют изменение ионной асимметрии, влияют на работу ионных АТФаз, необходимых для нормальной электрической активности кардиомиоцитов.

Инсулин оказывает активирующее влияние на  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФазу и  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазу. Соответственно, в условиях инсулиновой недостаточности снижается активность  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФазы и  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы, что сопровождается увеличением внутриклеточного содержания  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  и уменьшением содержания  $\text{K}^+$  в клетках. Снижение содержания  $\text{K}^+$  в клетках усиливается тем, что ингибирование  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФазы, а следовательно возникающего уменьшения концентрационного градиента  $\text{Na}^+$  приводит к угнетению  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$ -обменника, и одновременно тем, что в условиях повышения внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$ , часть ионов  $\text{Na}^+$ , предназначенных для обмена на  $\text{K}^+$ , расходуется на обмен с  $\text{Ca}^{2+}$ , т.е. усилением выхода  $\text{K}^+$  из

клеток. Увеличение внутриклеточного содержания  $\text{Ca}^{2+}$  также усугубляется снижением кальций-связывающей способности ретикулула, кальций-связывающей способности митохондрий.

Уменьшение концентрационного градиента для  $\text{Na}^+$ , снижение внутриклеточного содержания  $\text{K}^+$  приводит к повышению возбудимости, понижению исходного мембранного потенциала, что способствует аномальному автоматизму или автоматизму, вызванному деполяризацией. Так как количество каналов для  $\text{IK}_1$  преобладает в миокарде желудочков в равнении с предсердиями, деполяризация чаще возникает в волокнах Пуркинью. Хотя автоматизм не вызывает самые быстрые тахиаритмии, он может ускорить или выступать триггером риентри аритмий. Возможно также развитие аритмий, в основе которых лежит задержанная постдеполяризация, возникновение которой зависит от повышения внутриклеточного содержания кальция, так установлено устранение таких аритмий под воздействием блокаторов входа кальция (верапамила), возрастание амплитуды постдеполяризации под влиянием катехоламинов. В то же время снижение содержания  $\text{K}^+$  в клетках замедляет процесс реполяризации, удлиняя продолжительность ПД, что может провоцировать периоды усиления токов деполяризации, и лежит в основе развития аритмий по механизму ранних постдеполяризации [10].

Для больных с СД характерно нарушение вегетативной регуляции сердца. Развитие диабетической вегетативной сердечной neuropathии происходит в результате метаболических нарушений в нервных волокнах, сопровождающихся накоплением в них сорбитола и гликозилированных белков, которые изменяют структуру нейрона, приводят к демиелинизации, дегенерации аксонов, запустеванию нервных волокон с появлением в них вакуолей, уменьшению количества нервных волокон и микроангиопатии, поражению *vasa nervorum*, уменьшением числа клеточных структур в ганглиях. Таким образом, происходит денервация сердца с вовлечением в патологический процесс сначала парасимпатических, а затем симпатических нервных волокон. Известно, что денервационная гиперчувствительность является характерной особенностью дегенерации симпатических нервов и связана с повышенной чувствительностью сердца и сосудов к альфа- и бета-адренэргическим агонистам, что создает условия повышенной чувствительностью миокарда к аритмогенному эффекту катехоламинов. При АГ и СД происходит не только нарушение вегетативной регуляции ритма, но и изменение внутримиекардиальной вегетативной иннервации. Об этом свидетельствуют экспериментальные исследования с применением  $^{123}\text{I}$ -MIBG, обнаружившие наличие участков симпатической денервации в миокарде [11]. Вместе с тем, у больных с «идиопатической» желудочковой тахикардией при позитронно-эмиссионной томографии выявляются очаги симпатической денервации сердца, подобные тем, которые могут быть обнаружены у больных после перенесенного инфаркта миокарда [11]. Вместе с метаболической составляющей существенное значение имеют гуморальные факторы. Так для АГ характерна активация РААС, симпато-адреналовой системы (САС). Параллельно при СД 2 типа гиперинсулинемия стимулирует САС непосредственно, и через РААС, у лиц с ожирением и частичной лептинорезистентностью повышенные уровни лептина также способствуют активации САС.



Вместе с тем, у больных как СД 1 типа, так и СД 2 типа получающих инсулинотерапию достаточно частым явлением бывает гипогликемия. Эпизоды гипогликемии также приводят к выбросу катехоламинов [12]. В исследовании VADT выявлено, что эпизоды тяжелой гипогликемии являются независимым предиктором сердечно-сосудистой и общей смертности. При этом во время эпизодов гипогликемии регистрируются различные нарушения сердечного ритма, такие как желудочковые и суправентрикулярные эктопические ритмы, желудочковая тахикардия, в том числе полиморфная желудочковая тахикардия (torsade de pointes) на фоне удлинения интервала QT, фибрилляция предсердий. Развитие «dead in bed syndrome» связывают с тахикардией torsade de pointes, возникающей на фоне гипогликемии [13].

Усиление симпатических влияний на сердце, высвобождение катехоламинов провоцирует изменение процессов реполяризации в миокарде, индуцирует аритмии. Известно, что агонисты бета-адренорецепторов, такие как норадrenalин, увеличивают спонтанную скорость деполяризации фазы 4 в основном за счет увеличения ICa и пейсмейкерного тока If, а парасимпатические агонисты (ацетилхолин), через стимуляцию мускариновых рецепторов ее снижают путем активации калиевого тока K (IK-ACh), снижения входящего тока Ca<sup>2+</sup> (ICa), а также снижения пейсмейкерного тока (If). Возникновение аритмий по механизму усиленного или аномального формирования импульса происходит тогда, когда в состоянии покоя суммарная величина входящих токов начинает превышать выходящие токи и переходом участка миокарда в автоколебательный режим. С другой стороны усиление входа Ca<sup>2+</sup> в кардиомиоциты сопровождается задержкой инактивации кальциевых потоков, противодействует калиевому току реполяризации, что приводит к удлинению ПД. В то же время выявлено восстановление продолжительности интервала QT до исходных значений под действием бета-адреностимуляторов [10, 14]. Одним из наиболее известных воздействий, приводящим к перегрузке клеток ионами Ca<sup>2+</sup> и триггерной автоматии, являются катехоламины. Под воздействием катехоламинов возникают также аритмии по типу ранних постдеполяризаций в условиях, удлиняющих потенциал действия – снижении концентрации ионов K<sup>+</sup> в клетке, а также при гипокалиемии. С другой стороны поражение нервных волокон при диабетической нейропатии приводит к снижению «антиаритмической» защиты парасимпатической нервной системы [15]. Обнаружено, что вагусное влияние повышает порог фибрилляции и обеспечивает «антиаритмическую защиту», симпатическая в свою очередь снижает этот порог, что приводит к более частым аритмическим осложнениям [16].

Энергетические субстраты также определяют возможность развития аритмий. Энергетическим субстратом для миокарда в условиях адекватного кровоснабжения являются подвергающиеся бета-окислению свободные (неэтерифицированные) жирные кислоты, которые поступают с плазмой крови в комплексе альбумин-СЖК, а также глюкоза, подвергающаяся гликолизу. При СД как в условиях недостатка инсулина, так и в условиях инсулинорезистентности исключается тормозящее воздействие инсулина на липолиз и параллельно возникает избыток контринсулярных гормонов, таких как глюкагон, катехоламины, кортизол, соответственно активируются процессы липолиза, гликолиза, гликогенолиза. Это в совокупно-

сти приводит к увеличению концентрации СЖК в крови. У лиц с ожирением, страдающих СД и АГ эти процессы значительно усилены. Усилению липолиза при АГ и СД способствует активация САС. С другой стороны, повышенные концентрации СЖК в миокарде, происходящие как из их повышенного так и ускоренного поступления их в кардиомиоцит, подавляют гликолиз. Подавление гликолиза приводит к угнетению Ca<sup>2+</sup>-АТФазы саркоплазматического ретикулума, так как для его деятельности потребляется та часть АТФ, которая образуется в результате гликолиза [17]. Вследствие недостаточного поглощения кальция саркоплазматическим ретикулумом повышается его содержание в кардиомиоците. Вторым фактором, определяющим участие СЖК в развитии аритмий, является структурный компонент за счет их способности связываться и с гидрофобной, и с гидрофильной частями мембран клеток. В результате этого происходит механический разрыв мембран с потерей их барьерной функции, который в свою очередь приводит к неконтролируемому входу кальция в клетки. Наряду с этим само преобладание Ca<sup>2+</sup> сопровождается активацией кальций-чувствительных протеаз и липаз, что приводит к повреждению мембран. Это способствует увеличению плато ПД, удлинению антеградного и укорочению ретроградного эффективного рефрактерного периода различных отделов проводящей системы, возникновению аритмий. Работа АТФаз, необходимых для переноса потенциалобразующих ионов осуществляется в неадекватной мере не только за счет подавления гликолиза, но и из-за мембраноповреждающего воздействия СЖК на митохондрии, угнетения активности ферментов транспортной цепи электронов, разобщения окисления и фосфорилирования в клетках. В условиях повышенного содержания СЖК, недостатка кислорода, нарушения деятельности митохондрий накапливаются недоокисленные кислоты. Выявлено, что недоокисленные жирные кислоты и продукты их обмена являются биохимическими медиаторами, вызывающими злокачественные нарушения ритма и развитие ВС [18]. В проспективном исследовании у больных СД 1 типа без ИБС обнаружена корреляция между концентрацией СЖК в крови и количеством ЖЭ, отмечено, что повышение концентрации СЖК в крови таких пациентов предшествовало появлению экстрасистолии [19]. Также выявлено (Преображенский В.Ю., 1989), что у пациентов с пароксизмальными тахикардиями, миокард которых во время приступа продуцировал неэтерифицированные жирные кислоты, не удалось подобрать антиаритмическую терапию [21].

Вместе с тем снижение кровоснабжения миокарда на фоне как АГ так и СД и одновременное повышение поступления СЖК в кардиомиоциты ведет к усилению образования ацетил-КоА, который тормозит активность ПДГ и, как следствие, уменьшает скорость окисления пирувата. В результате, пируват накапливается в цитоплазме и превращается в лактат. При снижении кровоснабжения миокарда снижается потребление АТФ, которая, соответственно, гидролизует до АДФ и Н<sup>+</sup>. Накопление лактата и Н<sup>+</sup>, образовавшихся в результате гидролиза АТФ ведут к возникновению внутриклеточного ацидоза. Результатом накопления Н<sup>+</sup> является активация Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> обменника, в цитоплазме возрастает количество Na<sup>+</sup> [20]. Дефицит АТФ усугубляет накопление Na<sup>+</sup> за счет снижения активности Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФазы. Ингибирование Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФазы сопровождается снижением активности



Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup>-обменника и накоплению Ca<sup>2+</sup> в цитоплазме. Увеличение содержания Na<sup>+</sup> в клетке приведет к снижению порога возбудимости, что наряду с увеличением содержания кальция в клетке может предрасполагать к возникновению аритмий.

Для СД характерно развитие окислительного стресса вследствие дисбаланса между прооксидантами и системной антиоксидантной защитой. Реактивные оксиданты при СД образуются при окислении углеводов, образующих комплексы с различными белками, аутокисления высших жирных кислот как в неэтерифицированном виде, так и в составе фосфолипидов мембран. У животных с экспериментальным диабетом выявлено, что инсулин самостоятельно ингибирует перекисное окисление липидов [21], следовательно, в условиях инсулиновой недостаточности процесс перекисного окисления усиливается. В сердце свободные радикалы кислорода могут образовываться на мембранах и в митохондриях кардиомиоцитов, эндотелии капилляров, нейтрофилах. Свободные радикалы - молекулы с неспаренным электроном на внешней орбите, обладающие высокой реакционной способностью, способные формировать цепные реакции. В электрофизиологических исследованиях при реперфузионных аритмиях выявлено, что повышение уровня свободных радикалов приводит к аритмогенным изменениям характеристик ПД, нарушениям различных фаз деполяризации и увеличению автоматизма, которое проявляется в виде нарушений ритма [22, 23]. Считают, что в основе аритмогенной способности свободных радикалов лежат: изменение электрического сопротивления мембраны вследствие образования конъюгированных шиффовых оснований фосфолипидов и малоальдегидоподобных продуктов, разрывы мембран при накоплении продуктов перекисного окисления в большом количестве, повышение уровня кальция в кардиомиоцитах вследствие колебаний высвобождения его из саркоплазматического ретикула вследствие изменения активности Ca<sup>2+</sup>-АТФазы из-за увеличения вязкости липидного слоя, сопровождающееся удлинением ПД, появлением постдеполяризации, нарушением автоматизма, повышенного образования лизофосфолипидов, обладающих аритмогенными свойствами, снижения синтеза простаглицина из-за ингибирующего влияния продуктов перекисного окисления липидов на простаглицинсинтазу [24].

РААС наряду с САС является ведущей прессорной системой, от функционального состояния которой зависит возникновение, стабильность и выраженность АГ при СД. Действующим веществом РААС является АТ II. Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) в тканях сердца первично представлен в эндотелиальных клетках и фибробластах. АПФ больше в предсердиях, чем в желудочках, он присутствует во всех клапанах, сосудах сердца, аорте, легочных артериях, эндокарде и эпикарде. Собственно сократительная система сердца содержит мало АПФ: здесь превращение ангиотензина I в ангиотензин II (до 80% всего количества) происходит преимущественно альтернативным путем, без участия АПФ под действием сериновых протеаз.

В настоящее время проведен целый ряд исследований, в которых выявлена способность ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов влиять на частоту аритмий. Результаты исследования HOPE показали, что ингибитор АПФ рамиприл снижает риск фатальных и нефатальных аритмических осложнений у больных без

клинических признаков сердечной недостаточности и систолической дисфункции левого желудочка. У больных с АГ в двух исследованиях - LIFE и VALUE - было обнаружено статистически значимое снижение возникновения новых случаев ФП при назначении блокаторов рецепторов к ангиотензину. Положительный эффект ингибирования воздействий АТ II выявлен и при другой патологии SOLVD, CHARM, Val-HeFT, TRACE. Существуют данные и об антиаритмическом эффекте иАПФ и БРА в отношении фибрилляции предсердий. Длительное повышение уровней нейрогормонов сопровождается увеличением экспрессии АПФ в сердце и образованием тканевого АТ II, вызывающего гипертрофию и фиброз миокарда, которые приводят к ремоделированию сердца и предрасполагают к развитию угрожающих жизни желудочковых тахикардий. Нежелательные последствия стойкого повышения уровней нейрогормонов включают в себя вазоконстрикцию и повышение потребности миокарда в кислороде, которые могут привести к развитию ишемии миокарда и желудочковых тахикардий. Большинство исследователей рассматривают антиаритмические эффекты ингибиторов АПФ как вторичные, связанные с повышением уровня калия в плазме крови, ограничением гипертрофии миокарда и его структурного ремоделирования, которые несомненно оказывают значимый вклад в антиаритмическую защиту. Вместе с тем известны следующие эффекты АТ II, обусловленные влиянием на перемещение потенциалобразующих ионов.

АТ II взаимодействуя с АТ1 рецепторами, изменяет конформацию рецептора, это изменение передается на G-белок мембраны клетки, в результате воздействия G белок изменяет свою структуру, заменяет ГДФ на ГТФ, после чего активирует фосфолипазу С мембраны. Активированная фосфолипаза С гидролизует фосфолипид мембраны фосфатидилинозитол на два вторичных медиатора инозитол-1,4,5-трифосфат и 1,2-диацилглицерол. Инозитол-1,4,5-фосфат взаимодействуя с IP3 рецепторами саркоплазматического ретикула способствует выходу Ca<sup>2+</sup>. Ионизированный кальций связывается с кальцийсвязывающим белком кальмодулином и активирует протеинкиназу С, которая вызывает фосфорилирование внутриклеточных структурных белков и ферментов. 1,2-диацилглицерол образующийся под воздействием фосфолипазы С из фосфатидилинозитола, а также способный образовываться и из другого фосфолипида мембраны фосфатидилхолина также способствует активации протеинкиназы С, повышая ее сродство к Ca<sup>2+</sup>.

Активированная протеинкиназа С способна стимулировать Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>-обменник. Активация Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>-обменника происходит и в результате непосредственного взаимодействия Ca<sup>2+</sup>-кальмодулинового комплекса с специфическим доменом обменника (этот механизм активации не подразумевает процессов фосфорилирования) [25]. Таким образом, активация Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>-обменника происходит и в случае снижения кровоснабжения миокарда и под воздействием АТ II, а также норадреналина.

Стимуляция Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>-обменника приводит к снижению натриевого концентрационного градиента (увеличение поступления натрия в кардиомиоцит), что замедляет перенос кальция посредством Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup>-обменника из клетки, тем самым повышая его внутриклеточное содержание.

Кроме того, АТ II способен самостоятельно воздействовать на натриевые каналы и кальциевые каналы



L типа, соответственно ослабляя поток натрия в клетку и усиливая вход кальция в кардиомиоцит. Усиление входа кальция через каналы L типа приводит к удлинению реполяризации и удлинению ПД за счет препятствия, например, потоку Ito [26].

АТ II через НАФН оксидазу и свободные радикалы способен не только инициировать I<sub>NaL</sub>, но и повышать внутриклеточное содержание кальция за счет усиления I<sub>CaL</sub>, ингибирования SEKCA, а также активации RyR.

АТ II повышает внутриклеточное содержание ионов кальция и за счет способности воздействия на рианодинозные RyR2 рецепторы эндоплазматического ретикулума. Вместе с тем известно, что мутации RyR2 являются причиной катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии. При которой происходит усиленное высвобождение ионов кальция из саркоплазматического ретикулума в клетку по принципу «кальций-индуцируемого высвобождения кальция».

В экспериментальных моделях была выявлена нормализация захвата кальция под воздействием ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов [27].

Перегрузка кардиомиоцитов кальцием в условиях усиления симпатических влияний, а также с учетом способности АТ II стимулировать локальный синтез норадреналина, может приводить как к развитию аритмий по типу постдеполяризация, также с учетом ремоделирования миокарда, изменения его архитектоники, к пространственной дисперсии реполяризации и развитию аритмий по типу риентри.

Кроме того, выявлено, что АТ II снижает как количество главного коннексина Сх 43, входящего в состав щелевидных контактов, так и его фосфорилированных форм. Посредством щелевидных контактов обеспечивается механическая (содружественное сокращение) и ионная связь кардиомиоцитов. Снижение скорости распространения импульса вследствие уменьшения количества Сх43 может приводить к электрической гетерогенности миокарда, возрастанию числа аритмических событий, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков. Снижение количества Сх43 выявлено при кардиомиопатиях, гипертрофии желудочков, пограничной инфаркту зоне. У экспериментальных трансгенных мышей с повышенной экспрессией АПФ и уровнем АТ2 выявлены критическое снижение количества Сх43 и фосфорилированного Сх43, желудочковые тахикардии и внезапная смерть в отсутствие структурных поражений сердца. Лечение каптоприлом (ингибитором АПФ) и лозартаном (блокатором АТ рецепторов) в эксперименте привело к частичному восстановлению Сх43 и значимому снижению аритмической активности в виде желудочковых тахикардий и ВС [27].

Ca<sup>2+</sup>, вышедший из саркоплазматического ретикулума, (например, под воздействием АТ II) активирует фосфолипазу А2. Фосфолипаза А2 высвобождает из мембранных фосфолипидов, содержащих в основе глицерол, арахидоновую кислоту. Образование 1,2-диацилглицерола происходит также и через активацию фосфолипазы С при взаимодействии АТ II с ангиотензиновым рецептором, либо при взаимодействии другого лиганда с рецептором, связанным с фосфолипазой С – норадреналина и из триозофосфатов, накапливающихся в клетке в результате подавления гликолиза. 1,2-диацилглицерол, образовавшийся и через активацию фосфолипазы

С, под воздействием DAG-липазы также распадается на 1-моноацилглицерол и арахидоновую кислоту. В результате перекисного окисления липидов также образуются предшественники простагландинов и их производных – тромбоксанов и простаглицлина. Арахидоновая кислота является источником простагландинов и лейкотриенов.

Наиболее изученными в плане нарушений сердечного ритма являются эффекты тромбоксана А2 (ТхА2) и простаглицлина (PG I2) при аритмиях ишемической природы. Отмечается антиаритмическое действие простаглицлина и проаритмическое ТхА2 [18, 28]. Так, показано, что применение специфического ингибитора ТхА2 предупреждает возникновение желудочковых аритмий (Ogura N. et al. 1988 [32], в то время как внутривенная инфузия PG I2 купирует желудочковую тахикардию на фоне ишемии, индуцированную электрокардиостимуляцией (Brembilla-Perrot B. et al. 1985) [32]. В то же время известно, что адгезия и агрегация тромбоцитов существенно усилены как у больных СД, так и при АГ. Влияние простагландинов на возможность аритмогенных событий может быть вызвано их соответственным для ТхА2 сосудосуживающим и PG I2 сосудорасширяющим воздействием, способностью ТхА2 через индукцию агрегации тромбоцитов параллельно изменять градиент К<sup>+</sup> с формированием электрической негомогенности вдоль зоны ишемии миокарда, что является морфологическим субстратом для аритмий, возникающих по механизму риентри, способностью PG I2 противодействовать таким проаритмическим факторам как катехоламины, путем торможения выделения норадреналина из окончаний симпатических нейронов и усиления его обратного захвата, антиоксидантного действия PG I2 и нивелирования аритмогенного воздействия продуктов перекисного окисления липидов, свободных радикалов, мембраностабилизирующими свойствами кардиомиоцитов [18, 28, 29].

В норме, глюкоза, попадающая в кардиомиоцит с помощью глюкозных транспортеров (в основном GLUT-4), под воздействием фермента гексокиназы превращается в глюкозо-6-фосфат, 95-97% которого используется в процессе гликолиза, и лишь 2-3% в глюкозаминном шунте. Высокие концентрации СЖК и кетонных тел, образующиеся при СД, являются мощными ингибиторами гликолиза в миокарде [17]. В условиях недостатка инсулина, а также при инсулинорезистентности, которая усугубляется при гипергликемии глюкозотоксичностью на рецепторы инсулина, а в результате активации РААС способностью АТII ингибировать пострецепторную систему инсулина исключается и его стимулирующая функция на процессы гликолиза (через повышение активности ферментов, участвующих в гликолизе (глюкокиназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы, гексокиназы)). Накопление глюкозы в крови приводит к повышению ее утилизации клетками. Итенсификация гликолиза сопровождается образованием активных форм кислорода, которые вызывают фрагментацию ядра и активацию поли-АДФ-рибозо-полимеразы, ингибирующей один из ферментов гликолиза – глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу. Таким образом, подавление гликолиза приводит к включению глюкозы в другой метаболический путь – гексоаминовый. Конечным продуктом гексоаминового пути является уридин-фосфат-N-ацетилглюкозамин, который может участвовать в гликозилировании – образовании О-гликозидных связей за счет свободных ОН-групп



остатков белков по остаткам серина и треонина (т.е. образовании одной из посттрансляционных модификаций белков, что может изменять их функцию, активировать или дезактивировать их) [30].

В последние годы обнаружено, что гипергликемия при диабете и возникновение аритмий взаимосвязаны. Это происходит вследствие связывания сахара O-GlcNAc (O-связанного N-ацетилглюкозамина) с CaMKII (кальций/кальмодулин – зависимой протеинкиназой II). Взаимодействие O-GlcNAc с CaMKII вызывает ее бурную активацию. Что в свою очередь сопровождается активацией рианодиновых рецепторов и высвобождением в цитоплазму кардиомиоцитов избыточного количества ионов кальция [31]. Для больных СД характерны колебания содержания и другого иона – калия, участвующего в формировании мембранного потенциала кардиомиоцитов.

В ряде случаев развивается гипокалиемия. Она может быть вызвана гипергликемией и, соответственно, возникновением осмотического диуреза с усиленным выведением из организма калия. С другой стороны, у больных СД введение больших неадекватных доз инсулина при диабетическом кетоацидозе, гиперинсулинемия, гипергликемия, АГ непосредственно связаны с усилением активности Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>-обменников [25]. Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>-обменники представляют собой интегральные мембранные белки, экспрессируемые во всех тканях организма, где осуществляется трансмембранный обмен ионов Na<sup>+</sup> на протоны H<sup>+</sup>. Стимуляция Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>-обменника сопровождается уменьшением концентрационного градиента для ионов натрия и соответственно стимуляцией Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФазы (усилением вывода натрия из клетки взамен на поступление калия). Поступление калия в клетки приводит к снижению его во внеклеточном пространстве. Гиперинсулинемия также через активирующее воздействие инсулина оказывает стимулирующее воздействие на работу Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФазы, способствуя перемещению калия в мышечные клетки и клетки печени, и соответственно развитию гипокалиемии.

Наряду с инсулином альдостерон (образование которого усилено в результате активации РААС при СД и АГ) после взаимодействия с рецептором в клетках-мишенях дистального извитого канальца взаимодействует с определенным участком ДНК, изменяя скорость транскрипции соответствующих генов, а именно индуцирует синтез Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФазы, обеспечивающей перемещение ионов натрия из клетки почечного канальца в межклеточное пространство, и ионов калия в обратном направлении, индуцирует синтез белков Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>-обменника, стимулирует экспрессию калиевого канала (белков-транспортеров ионов калия) наружного медуллярного слоя и его встраивание в апикальную мембрану, переносящих калий из клеток почечного канальца в первичную мочу. В итоге альдостерон усиливает реабсорбцию натрия в канальцах нефронов, и увеличивает экскрецию калия, приводя к развитию гипокалиемии.

Гипокалиемию способна усугублять интенсивная симпатическая стимуляция, которая перераспределяет калий, захватывающийся клетками скелетных мышц и печени. Гипокалиемия сопровождается замедлением реполяризации кардиомиоцитов и увеличением продолжительности ПД. Это приводит к тому, что увеличивается период повышенной возбудимости, тем самым облегчается возникновение эктопических ритмов. Вместе с тем при гипокалиемии наблюдается ускорение диастоличе-

ской деполяризации в волокнах Пуркинье. Повышенный автоматизм волокон Пуркинье также может обусловить возникновение эктопических желудочковых комплексов и ритмов. Автоматическая активность может появиться даже в миокардиальных (непейсмекерных) волокнах, если реполяризация в них замедляется и пороговый потенциал достигается прежде, чем завершается реполяризация. Гипокалиемия приводит не только к повышению автоматизма, но и облегчению циркуляции возбуждения за счет замедленного проведения (за счет того, что максимальный диастолический потенциал становится более отрицательным) во время более продолжительного относительного рефрактерного периода, а также повышенной неоднородностью рефрактерности и снижения порога возбудимости во время ПД. У больных с тяжелой гипокалиемией выявляются желудочковая тахикардия и фибрилляция даже в отсутствие органических поражений сердца или терапии препаратами наперстянки. В международном клиническом исследовании показано, что снижение уровня калия в крови на 1 ммоль/л повышало риск развития желудочковых аритмий на 28% [32].

С другой стороны, при диабете недостаток инсулина у больных СД 1 типа и возникающий в условиях снижения ОЦК выброс катехоламинов вызывают липолиз с образованием свободных жирных кислот. СЖК в печени не успевая подвергаться реэтерификации, метаболизируются с образованием кетоновых тел. Ионы водорода кетоновых тел ведут к снижению рН крови. При этом кетоновые тела, объединяясь с бикарбонатом, снижают его концентрацию в плазме, в то же время возрастает концентрация анионов хлора (ацидоз с увеличенной анионной разницей). Катионы калия выходят из клеток в плазму крови, в обмен на поступающие протоны водорода и катионы натрия. Толчком для выхода калия служит гипергликемия, так как внеклеточная гиперосмия из-за гипергликемии способствует переходу как воды, так и K<sup>+</sup> из внутриклеточной жидкости в кровь. Усиливаются выведение калия почками. В итоге снижается содержание внеклеточного калия на фоне нормального или несколько завышенного уровня K<sup>+</sup> в плазме крови.

В ряде случаев в результате диабетической нефропатии или развившегося в результате гипертензии нефросклероза развивается почечный канальцевый ацидоз IV типа. У больных с почечным кальцевым ацидозом IV типа наблюдается гипоренинемический гипоальдостеронизм – концентрации ренина и альдостерона в плазме крови ниже нормальных значений даже при снижении объема внеклеточной жидкости. У этих больных нарушен процесс выведения калия и водорода, соответственно развивается гиперкалиемия и метаболический ацидоз, однако без существенного сдвига в сторону анионов, предположительно связанный с генерализованной дисфункцией дистальных отделов нефронов, обусловленный или действительным заболеванием почек, или низкими уровнями содержания альдостерона. Гиперкалиемия утяжеляет ацидоз, подавляя выработку почками аммиака, являющегося наиболее важным буфером в моче.

Бета-адреноблокаторы, препятствуя поступлению калия в клетки, и прием калийсберегающих диуретиков также могут вызвать гиперкалиемию при СД.

Как указывает Мандела [32], у больных с умеренной гиперкалиемией (концентрация калия от 5,5 до 7,5 мэкв/л) эктопические возбуждения возникают очень редко. Антиаритмические эффекты повышения concentra-



ции калия могут быть обусловлены одним из следующих механизмов: 1) угнетение автоматической активности эктопических водителей ритма, вызываемое замедлением диастолической деполаризации; 2) прекращение циркуляции возбуждения вследствие улучшения проведения (т.е. устранение однонаправленного блока); 3) прекращение циркуляции вследствие ухудшения проведения (т.е. превращение однонаправленного блока в двунаправленный); 4) снижение неоднородности рефрактерности в пределах миокарда, а также между волокнами Пуркиньи и миокардом желудочков; 5) устранение ускоренного проведения и повышенной возбудимости. Однако повышение концентрации калия в плазме крови до 12—14 мэкв/л вызывает асистолию желудочков или их фибрилляцию. Развитию фибрилляции может предшествовать учащение желудочкового ритма. Фибрилляция желудочков, вероятно, обусловлена циркуляцией, которая облегчается замедлением внутрижелудочкового проведения и уменьшением длительности ПД кардиомиоцитов желудочков.

Следует также помнить, что медленное введение солей калия одновременно с глюкозой может вызвать серьезные нарушения ритма у больных СД с гипогликемией, выраженным дефицитом калия или интоксикацией препаратами наперстянки. У таких больных калий, по-видимому, очень быстро захватывается клетками, и при медленном введении его плазматическая концентрация уменьшается, что может вызвать появление эктопических возбуждений и тахикардию желудочков или фибрилляцию.

Магний участвует во многих процессах жизнедеятельности клетки, в том числе участвующих в обеспечении нормальной электрической активности кардиомиоцитов. Доказано, что как при эссенциальной АГ [33], так и при СД [34] наблюдается снижение плазменной концентрации магния. Считается, что дефицит магния повышает риск развития нарушения толерантности к глюкозе, так как ионы магния улучшают инсулинозависимую утилизацию глюкозы. Исследование Framingham Heart Study продемонстрировало, что длительная гипомagneмия коррелирует с высокой частотой возникновения желудочковых экстрасистол, тахикардии, фибрилляции желудочков. В исследовании PROMISE Study была выявлена большая частота желудочковой экстрасистолии и высокая летальность в группе пациентов с гипомagneмией в сравнении с группами, в которых отмечалась нормо- и гипермагнемия. Результаты исследования MAGICA позволили рассматривать препараты магния и калия как общепринятый европейский стандарт при лечении аритмий у пациентов на фоне приема сердечных гликозидов. Известно также, что магний используется как при врожденном синдроме удлиненного интервала QT, так и при его удлинении вследствие применения антиаритмиков I класса [35]. Способность магния воздействовать на аритмические события связана с его разнообразными эффектами, и в первую очередь с воздействием на механизмы, регулирующие перемещение потенциалобразующих ионов. Применение препаратов магния для лечения аритмий, спровоцированных дигиталисной интоксикацией, связано с тем, что функция  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPазы}$  восстанавливается под воздействием ионов магния [36]. Это, вероятно, обусловлено тем, что истинным субстратом для этого  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPазы}$  может служить как АТФ, так и  $\text{Mg-ATP}$ , а ионы магния служат в качестве активаторов суммарного АТФазного цикла [37]. При желудочковой аритмии типа «пируэт» (torsades de pointes) соли магния являются препаратом

выбора благодаря способности угнетать развитие следовых деполаризаций и укорачивать длительность интервала QT [35]. Магний является партнером другого потенциалобразующего иона – кальция. Дефицит ионов магния может способствовать увеличению внутриклеточного содержания кальция, так как магний участвует в работе  $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPазы}$  эндоплазматического ретикулума. Уже на второй стадии работы  $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPазы}$  АТФ связывается именно в комплексе с ионами  $\text{Mg}^{2+}$ . Далее, во время гидролиза энзим-фосфатного комплекса с высвобождением  $\text{Ca}^{2+}$  с поверхности АТФазы (4 стадия), обращенной внутрь пузырьков эндоплазматического ретикулума (в обмен на ионы магния), магний ускоряет высвобождение кальция  $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPазой}$  в менее концентрированный по кальцию раствор ретикулума, так как наличие  $\text{Mg}^{2+}$  в среде дополнительно уменьшает количество связанного кальция, поскольку у фосфорилированной АТФазы разница в сродстве к  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$  не очень велика. Известно, что энергия гидролиза АТФ  $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPазы}$  затрачивается на изменение константы связывания кальция с АТФазой, сродство кальция к АТФазе снижается и он высвобождается в ретикулум. Далее происходит так называемое ионное фосфорилирование, после которого вновь образуется исходная  $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPаза}$  (фосфорилированная), способная образовывать комплекс с двумя ионами кальция, если их концентрация в растворе (внутриклеточной жидкости) высока. Итак, высокоэнергетическая (способная передавать остаток фосфорной кислоты на АДФ) форма фосфорилированной АТФазы стабильна только в присутствии сравнительно высоких концентраций  $\text{Ca}^{2+}$ . При меньших концентрациях  $\text{Ca}^{2+}$  происходит вытеснение ионов  $\text{Ca}^{2+}$  из  $\text{Ca}^{\text{связывающих}}$  центров фосфотрансферазы ионами  $\text{Mg}^{2+}$  (которые присутствуют в среде и без которых  $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPаза}$  не работает); ионы кальция при этом выходят в окружающий раствор ретикулума. На завершающей стадии цикла работы  $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPазы}$  происходит гидролиз фосфатной связи и отщепление ионов магния, который приводит, во-первых, к освобождению центров связывания от магния, а во-вторых, к их обратной транслокации, дефосфорилирование приводит к пространственным перемещениям участка белковой молекулы [38].

Магний также обладает влиянием и на другие проаритмические факторы. Так он способен ингибировать симпатические влияния на сердце [37]. Образую комплекс с норадреналином, магний может нарушить его депонирование и даже инактивировать медиатор, а также способен оказывать незначительное угнетающее воздействие на адренорецепторы. Однако конкуренция магния и кальция способствует реализации тормозного влияния магния и на высвобождение ацетилхолина из пресинаптических нервных окончаний. Считается также, что ионы магния подавляют активность РААС [33]. Препараты, содержащие магний, обладают кроме того антитромботической активностью (снижая активность  $\text{Tx A}_2$ , активируя синтез простаглицлинов).

Таким образом, при АГ и СД существует целый ряд взаимосвязанных, односторонних и нередко взаимосиливающих проаритмогенных факторов.

В лечении пациентов с нарушениями ритма сердца важным является патогенетический подход. Некоторые ограничения в использовании классических антиаритмических препаратов связаны с возможностью возникновения проаритмических или органо-токсических



эффектов послужили толчком для исследований других препаратов, не обладающих непосредственно антиаритмическими свойствами и развития стратегии «upstream» терапии – терапевтических методов идущих «против течения». Лечебный метод «upstream» терапии направлен на предотвращение структурного и электрического ремоделирования миокарда, лечение основного заболевания.

В последние годы были получены данные о влиянии на частоту возникновения и рецидивирования желудочковых аритмий, фибрилляции предсердий лекарственных препаратов не являющихся антиаритмическими [39, 40]. Несмотря на то, что это лечение находится лишь на экспериментальном этапе, оно является многообещающим.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шурыгина, В. Д. Нарушения ритма сердца при метаболическом синдроме. / В. Д. Шурыгина, Ю. В. Шубик // Вест. Аритмологии. - 2009. - № 53. - С. 56-63.
2. Папанова, Е. И. Особенности аритмий сердца у больных сахарным диабетом 2 типа. / Е. И. Папанова, К. Г. Корнева // Клинич. медицина. - 2006. - № 7. - С. 21-24.
3. Джанашия, П. Х. Ремоделирование сердца и его роль в формировании аритмий у больных сахарным диабетом типа 2 и артериальной гипертензией. / П. Х. Джанашия, М. С. Аракелян, Н. Г. Потешкина, П. А. Могучова // Российский кардиологический журнал. - 2008. - № 6. - С. 10-13.
4. Canau, A. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension. / A. Canau, R. B. Devereux, M. J. Roman et al. // J Am. Coll. Cardiol. - 1992. - № 19. - P. 1550-1558.
5. Shipsey, S. J. Cardiac hypertrophy in endocardial and epicardial myocytes. / S. J. Shipsey, S. M. Bryant, G. Hart // Eur. Heart J. - 1996. - № 17. - P. 3.
6. Cozin, J. Mechanisms of ventricular arrhythmias in the presence of pathological hypertrophy. / J. Cozin, A. Hernandez, F. Andres. // Eur. Heart J. - 1993. - № 14. - P. 65-70.
7. Гургенян, С. В. Состояние гемодинамики, функции и перфузии миокарда у больных артериальной гипертензией с различной степенью гипертрофии левого желудочка. / С. В. Гургенян, Р. С. Микаелян, Е. С. Микаелян, А. Н. Оганесян. // Кардиология. - 1991. - № 2. - С. 64-67.
8. Kuo, C.S. Characteristics and possible mechanisms of ventricular arrhythmia dependent on the dispersion of action potential durations. // C. S. Kuo, K. Munakata, C. P. Reddy et al. // Circulation. - 1983. - № 67. - P. 1356-1367.
9. Kostin, S. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. / S. Kostin, G. Klein, Z. Szalay et al. // Cardiovasc. Res. - 2002. - Vol. 54(2). - P. 361-379.
10. Бокерия, Л. А. Механизмы нарушений ритма сердца. / Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, Л. А. Глушко. // Анналы аритмологии. - 2010. - том 7. - № 3. - С. 69-79.
11. Kreiner, G. Myocardial m-[1231] iodobenzylguanidine scintigraphy for the assessment of adrenergic cardiac innervation in patients with IDDM. Comparison with cardiovascular reflex tests and relationship to left ventricular function. / G. Kreiner, M. Wolzt, P. Fashing et al. // Diabetes. - 1995. - № 44. - P. 543-549.
12. Reno, C. M. Severe hypoglycemia-induced lethal cardiac arrhythmias are mediated by sympathoadrenal activation. / C. M. Reno, D. Daphna-Iken, Y. S. Chen et al. // Diabetes. - 2013. - Oct., №62(10). - P. 3570-3581.
13. Gill, G. V. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the 'dead in bed' syndrome revisited. / G.V. Gil, A. Woodward, I. F. Casson, P. J. Weston. // Diabetologia. - 2009. - №52. - P. 42-45.
14. Ардашев, А. В. Клиническая аритмология. / А. В. Ардашев. - Медпрактика-М, 2009. - 1220 с.
15. Ester, M. The autonomic nervous system and cardiac arrhythmias. / M. Ester. // Clin. Auton. Res. - 1992. - №2. - P. 133-135.
16. Schauerte, P. Treatment of tachycardic atrial fibrillation by catheter assisted electrical stimulation of the cardiac parasympathetic nervous system. / P. Schauerte, B. J. Sherlag. // Z. Kardiol. - 2000. - № 89(9). - P. 766-773
17. Александров, А. А. Диабетическое сердце: схватка за митохондрии. / А. А. Александров. // Consilium medicum. - 2003. - том 5, №9. - С. 509-513.
18. Вахляев, В. Д. Роль гуморальных факторов в патогенезе аритмий сердца. / В. Д. Вахляев, А. В. Недоступ, Д. А. Царегородцев, М. Ю. Мазинг. // Рос. Мед. журнал. - 2000. - №2. - С. 54-56.
19. Paolisso, G. Association of fasting plasma free fatty acid concentration and frequency of ventricular premature complexes in nonischemic non-insulin-dependent diabetic patients. / G. Paolisso, P. Gualdiero, D. Manzella et al. // Am. J. Cardiol. - 1997. - № 80. - P. 932-937.
20. Асташкин, Е. И. Метаболические цитопротекторы и механизмы их действия. Энергетический обмен сердца. / Е. И. Асташкин, М. Г. Глезер. - М.: ООО Компания Медиком, 2009. - 12с.
21. Гацко, Г. Г. Возрастные особенности перекисного окисления липидов в крови при аллоксановом диабете. / Г. Г. Гацко, Л. М. Машуль, О. В. Шаблинская. // Пробл. эндокринол. - 1985. - №2. - С. 68-70.
22. Aiello, E. Arrhythmia and delayed recovery of cardiac action potential during reperfusion after ischemia. / E. Aiello, R. Jabr, W. Cole. // Circ. Res. - 1995. - № 77. - P. 153-162.
23. Bolli, R. Oxygen-derived free radicals and myocardial reperfusion injury: an overview. / R. Bolli. // Cardiovasc. Drugs Ther. - 1991. - V. 5 (Suppl.2). - P. 249-268.
24. Вахляев, В. Д. Роль гуморальных факторов в патогенезе аритмий сердца. / В. Д. Вахляев, А. В. Недоступ, Д. А. Царегородцев, М. Ю. Мазинг. // Рос. Мед. журнал. - 2000. - №4. - С. 47-50.
25. Балаболкин, М. И. Роль Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> обменника в патогенезе сахарного диабета 2 типа. / М. И. Балаболкин, М. Ф. Белоярцева. // Сахарный диабет. - 2001. - № 2. - С. 49-55.
26. Cardiac Electrophysiology: from Cell to Bedside. / Edited by Douglas P. Zipes, Jose Jalife Saunders. - Expert Consult, 2009. - 1184с.
27. Iravanian, S. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) and Cardiac Arrhythmias. / S. Iravanian, S. C. Dudley. // Heart Rhythm. - 2008. - № 5(6 Suppl. 1). - P. 12-17.
28. Бобров, В. А. Система простаноидов у больных с нарушениями сердечного ритма. / В. А. Бобров, Е. М. Червонопиская, Е. И. Митченко, А. И. Фролов. // Тер.архив. - 1995. - Т.67, №8. - С. 68-71.
29. Марков, Х. М. Простаноиды и сердечно-сосудистая система. / Х. М. Марков. - М.: Династия, 2006. - 176 с.
30. Buse, M. G. Hexosamines, insulin resistance, and the complications of diabetes: current status. / M. G. Buse. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. - 2006. - № 290 (1). - P.1-8.
31. Jeffrey R. Erickson. Diabetic Hyperglycemia activates CaMKII and Arrhythmias by O linked Glycosylation. / Jeffrey R. Erickson, Laetitia Pereira, Lianguo Wang et al. // Nature. - 2013. № 502(7471). - P. 372-376.
32. Аритмии сердца. В 3 томах. Пер. с англ. / Под редакцией В. Дж. Мандела. - М.: Медицина, 1996. - 512с.
33. Ekmekci, O. B. Angiotensin-converting enzyme and metals in untreated essential hypertension. / O. B. Ekmekci, O. Donma, A. Tunckale. // Biol. Trace. Elem. Res. - 2003. - № 95(3). - P. 203-210.
34. Булдакова, Н. Г. Дефицит калия и магния при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы его коррекции. / Н. Г. Булда-



- кова. // Русский медицинский журнал. - 2008. - Т. 16, № 29. - С. 1956-1958.
35. Hoshino, K. Successful uses of magnesium sulfate for torsades de pointes in children with long QT syndrome. / K. Hoshino, K. Ogawa, T. Hishitani et al. // *Pediatr. Int.* - 2006. - № 48 (2). - P. 112-117.
36. Roberts, D. M. Antidotes for acute cardenolide (cardiac glycoside) poisoning. / D. M. Roberts, N. A. Buckley. // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2006. - № 18 (4):CD005490.
37. Низовцева, О. А. Роль дефицита магния при нарушениях ритма и возможности его коррекции. / О. А. Низовцева. // *Трудный пациент.* - 2012. - № 10. - с. 20-23.
38. Владимиров, Ю. А. Механизм работы Са-транспортной АТФ-азы в мембранах маркоплазматического ретикулула. Биомембраны: Структура, функции, медицинские аспекты. / Ю. А. Владимиров, В. Б. Ритов. - Рига: Зинатне, 1981. - С. 22-47.
39. Тео, К. К. Эффективность рамиприла в профилактике внезапной смерти и нефатальной остановки сердца у пациентов высокого риска без сердечной недостаточности или дисфункции левого желудочка. / К. К. Тео, L. B. Mitchell, J. Pogue et al. on behalf of the HOPE Investigators. // *Circulation.* - 2004. - № 110. - P. 1413-1417.
40. Fuster, V. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation - executive summary. / V. Fuster, L. E. Ryden, D. S. Cannom et al. // *Eur. Heart. J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 1979-2030.

ПОСТУПИЛА: 27.11.2014