

О.Н.Миллер, Т.А.Бахметьева, И.А.Гусева,  
А.Б.Егоров, О.Н.Скурихина, А.В.Терещенко

## ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫЕ СВЯЗИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*Новосибирский государственный медицинский университет*

*Рассматриваются патофизиологические механизмы развития фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией, связанные с растяжением миокарда предсердий, развивающимся на фоне систолической и диастолической дисфункции левого желудочка.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, левое предсердие, фибрилляция предсердий, ремоделирование предсердий, закон Франка-Старлинга, механосенситивные ионные каналы

*The pathophysiological mechanisms are considered of development of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension that connected with distension of atrial myocardium at the background of systolic and diastolic left ventricular dysfunction.*

**Key words:** arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, left atrium, atrial fibrillation, atrial remodeling, Frank-Starling mechanism, mechanosensitive ion channels

В современной кардиологии одним из актуальных вопросов, имеющих чрезвычайно большое теоретическое и практическое значение, является изучение причин возникновения пароксизмальных нарушений сердечного ритма, среди которых наиболее значимой считается проблема фибрилляции предсердий (ФП) [3, 19, 32]. На сегодняшний день известно, что ФП может быть обусловлена произвольным структурным сердечно-сосудистым заболеванием, усилением метаболического дисбаланса и неизвестными пока причинами [6, 16].

С течением времени представления о структуре этиологических факторов возникновения ФП претерпела существенные изменения. Так, среди нозологических форм данной тахикардии значительно уменьшилась доля ревматических пороков сердца и увеличилось процентное участие ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ) [3, 17, 39].

Важным аспектом представляемой проблемы является выявление причинно-следственной связи ФП с органической патологией сердца. Как правило, ФП рассматривается как один из ведущих симптомов основного заболевания, либо как фактор, приводящий к усугуб-

лению его клинических проявлений [22, 30, 31]. Постулируя положение о вторичности ФП, ее считают ведущей причиной гемодинамических нарушений основного заболевания. Противоположная же точка зрения, то есть утверждение об индукции ФП нарушениями гемодинамики и сократимости сердца, не нашла достаточного отражения в литературе, хотя во многих исследованиях подчеркивается связь ФП с морфологическими и функциональными изменениями в миокарде [18, 19, 41]. Таким образом, проблема взаимосвязи ФП и морфолого-функционального состояния миокарда сохраняет свою актуальность и на сегодняшний день. Хорошо известно, что «post hoc no ergo propter hoc», т.е. «после не означает вследствие».

В ряде работ показано, что при АГ развитие ФП возможно лишь у больных с гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), когда нарушается его наполнение в диастолу и повышается давление в левом предсердии [3]. Связь развития ФП с гипертрофией ЛЖ и сопутствующей ей диастолической дисфункцией подтверждается результатами ряда электро- и эхокардиографических (ЭхоКГ) исследований [5].

© О.Н.Миллер, Т.А.Бахметьева, И.А.Гусева, А.Б.Егоров, О.Н.Скурихина, А.В.Терещенко

В этих работах показано, что при артериальной гипертензии ФП обычно обнаруживается лишь у больных с ЭКГ признаками гипертрофии миокарда ЛЖ. Кроме того, известно, что диастолическая дисфункция ЛЖ, которая наиболее часто встречается у лиц пожилого возраста, причем в сочетании с АГ, ИБС, сахарным диабетом, является предиктором развития этого вида нарушений сердечного ритма [27].

Очаги фиброза по соседству с нормальными и измененными предсердными волокнами могут служить субстратом для дисперсии рефрактерности предсердий, что также создает оптимальные условия для формирования ФП. Фиброз или жировая инфильтрация могут также обнаруживаться в синусовом узле и быть реакцией на воспалительные или дегенеративные процессы, которые трудно распознавать [31, 32, 40].

Нарушения внутрисердечной гемодинамики, возникающие во время пароксизма ФП, также могут быть как причиной, так и следствием ФП. Поэтому так важны результаты ЭхоКГ исследования, выполненного у пациента на фоне синусового ритма. Обнаружение явных признаков нарушения наполнения ЛЖ в диастолу может служить основанием для определения в качестве причины ФП системной гипертензии [12, 13, 17, 22].

Во время пароксизма ФП нарушается также эндокринная функция предсердий, в частности, увеличивается высвобождение предсердного натрийуретического пептида (ПНУП). Показано, что у больных с ФП до кардиоверсии плазменные уровни ПНУП почти в 2 раза выше, чем у здоровых людей. В течение 24 часов после кардиоверсии уровень данного гормона нормализуется. Повышенное высвобождение этого пептида объясняют повышением давления в предсердиях во время пароксизма ФП [3, 35, 36].

Кроме того, ПНУП, синтезирующийся и депонирующийся в предсердиях, секретируется в ответ на локальное растяжение их стенок. При хронической ФП (давностью более года) высвобождение ПНУП уменьшается, а у некоторых больных его уровень вовсе не определяется (так называемое «эндокринологическое молчание»). «Эндокринологическое молчание» при хронической ФП, как предполагают, обусловлено необратимыми структурными изменениями в предсердиях и в, частности, апоптозом кардиомиоцитов предсердий [36]. Таким образом, во время пароксизма ФП меняются не только электрофизиологические свойства предсердий, но и их механическая и эндокринные функции.

Дилатация левого предсердия может быть как следствием, так и причиной ФП. Структурные изменения ЛЖ, которые сопровождаются его систолической и диастолической дисфункцией, и, как следствие, повышением давления в левом предсердии с последующей дилатацией такового, также, вероятно, являются факторами, predisposing к развитию ФП [43]. С другой стороны, несомненно, что ФП сама по себе вызывает дилатацию левого предсердия [6, 31]. В то же время, повышение внутрисердечного давления, как показано ранее, приводит к нарушениям электрических процессов в миокарде отдельных камер, испытывающих наиболее высокую нагрузку давлением и объемом, что может являться первопричиной нарушения электрофизиологии миокар-

да этой камеры и инициировать процесс возникновения нарушений ритма сердца [11, 15, 17, 33].

По данным Ф.З.Меерсона с соавт. (1989) следует, что в основе гипертрофии миокарда лежат интимные механизмы на уровне субклеточных структур, а именно, активизация генетического аппарата миокардиальных клеток, обусловленная увеличением интенсивности их функционирования, как проявление гиперфункции мышечной ткани сердца [2]. Выводы, сделанные M. Naissague и соавт. (1998), в результате проведенных исследований, свидетельствуют о том, что непрерывная гиперфункция и компенсаторная гипертрофия миокарда, не осложненная какими-либо другими повреждающими факторами, неизбежно влечет за собой снижение мощности кальциевого насоса. При гипертрофии сердца, а возможно, и при других патологических состояниях сравнительно рано снижается мощность кальциевого насоса, ответственного за полноценную диастолу [20, 21].

Помимо хорошо известного механизма электромеханического сопряжения, в сердце существует и обратная связь, в результате которой механические изменения в миокарде приводят к изменению в нем и электрических процессов [7, 39]. Это, так называемая, механоэлектрическая обратная связь (contraction-excitation feedback или mechanoelectric feedback). К механическим факторам, модулирующим электрическую активность сердца, относятся растяжение миокарда и/или изменение его сократительной активности.

Механизм механоэлектрической обратной связи включает в себя несколько уровней [18, 25]. В физиологических условиях, на клеточном уровне механические события (изменение длины и силы сокращения мышц) могут модифицировать электрические процессы на мембране кардиомиоцитов путем непосредственного влияния на нее через stretch-activated channels (далее в тексте SAC), т.е. ионные каналы, активируемые растяжением или, иначе, механосенситивные ионные каналы, или опосредованно, через изменение концентрации свободного внутриклеточного кальция [7, 24, 38]. SAC активируются при растяжении, и это означает, что возможность их перехода в открытое состояние возрастает по мере увеличения растяжения клеточной мембраны.

Как полагают, SAC являются передаточным механизмом между нагрузкой и протеиновым синтезом при гипертрофии миокарда. Согласно этой гипотезе, ремоделирование приводит к увеличению натриевого входа, который в свою очередь усиливает протеиновый синтез. J.O. Bustamante и соавт. (1991) было показано, что при нормальных условиях растяжение вызывает входящий деполяризующий ток, который создается, в основном, ионами  $Na^+$  [9]. Растяжение сердца вызывает постдеполяризацию - осцилляции потенциала покоя, которые в ряде случаев возникают за монофазным потенциалом [34]. Постдеполяризация возникает в результате деполяризации мембран группы тесно связанных между собой кардиомиоцитов и эта деполяризация может распространяться по ткани сердца. Ее механизм определяется локальными изменениями в ионных токах, которые идут через мембрану клетки. Оба эти процесса были идентифицированы и при механическом воздействии на миокард [34, 44]. Кардиомиоциты, экстрагированные из пред-

сердий и желудочков животных и людей демонстрируют реакцию, аналогичную реакции кардиомиоцитов целостной структуры сердца и отвечают на растяжение деполяризацией мембраны, удлинением потенциала действия и появлением постдеполяризаций, вызывающих экстрасистолию [44].

Изменение внутриклеточного состава кардиомиоцита, которое происходит в результате проведения ионов через SAC, может запускать вторичные события с помощью ионов  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Na}^{+}$  и  $\text{K}^{+}$  [23]. Это важный внутриклеточный мессенджер, который может активировать или инактивировать  $\text{Ca}^{++}$ -зависимые каналы мембраны [16, 23]. Модельные исследования предполагают, что вход  $\text{Ca}^{++}$  через SAC достаточен, чтобы активировать  $\text{Ca}^{++}$ -активируемые  $\text{K}^{+}$  каналы. Результаты, полученные на моделях, продемонстрировали, что именно работа SAC определяет механически вызванные электрические изменения в сердце и, таким образом, подтвердили точку зрения об электрогенном механизме эффекта растяжения клеток.

Кроме того, исследования на моделях подтвердили гипотезу о том, что пассивное механическое растяжение миокарда может быть аритмогенным. Показано, что блокирование проводимости ионов через SAC предотвращает механоиндуцированную аритмию у здоровых и гипертрофированных кардиомиоцитов, что переводит проблему механоэлектрической обратной связи в сердце из разряда чисто фундаментальных проблем в разряд проблем клинических [4, 10, 23, 24, 29, 37].

Важнейшим результатом работ T.Zeng и соавт. (2000) являются сведения о повышении чувствительности к растяжению у гипертрофированных клеток [46]. Эти эксперименты, выполненные на изолированных кардиомиоцитах, полностью подтверждают данные предшествующих публикаций [25, 26] о повышении чувствительности клеток гипертрофированной ткани предсердий и желудочков к ее растяжению. Проведенные исследования показали, что кардиомиоциты больных людей, страдающих АГ, имели несравнимо большую чувствительность к растяжению, чем кардиомиоциты здоровых морских свинок. Высокая чувствительность к растяжению клеток миокарда данных пациентов может быть объяснена либо видовыми различиями, что маловероятно, либо за счет гипертрофии, которая возникает вследствие заболевания. Чтобы проверить связана ли чувствительность кардиомиоцитов к растяжению с вентрикулярной гипертрофией изучали эффект растяжения клеток, полученных от здоровых и молодых крыс, а также спонтанно гипертонивных животных. Измерения показали, что чувствительность клеток к растяжению увеличивается пропорционально степени их гипертрофии, которая развивается в течение жизни особи, и достигает наибольших значений при гипертрофии желудочков [25, 47].

Таким образом, в настоящее время можно считать доказанным, что любые механические изменения в работе сердца, например, изменение внутрисердечного давления, вызывают модуляцию его электрической активности. Этот эффект реализуется на клеточном уровне и заключается в том, что растяжение сердечной мышцы вызывает быструю начальную реполяризацию потенциала действия, сдвиг такового в более негативную область и появление пиков постдеполяризаций, которые

перерастают в экстра-потенциал действия, вызывающий экстрасистолы и, в ряде случаев, провоцирующий ФП [18, 19].

Этот эффект проявляется в интактном миокарде только при растяжении до уровня верхней физиологической границы, однако при гипертрофии, например, после перенесенного инфаркта миокарда или вследствие АГ, он проявляется при малейших изменениях внутрисердечной гемодинамики. Полученные результаты полностью совпадают с клиническими наблюдениями, т.е. механически вызванные аритмии, включая ФП, возникающие при изменении положения тела (соответственно изменению внутрисердечного давления), чаще встречаются в гипертрофированном и патологически измененном, чем в интактном миокарде [8, 25].

Общепризнанно, что реакция сердца в ответ на физические упражнения представляет собой сложное явление, включающее в себя взаимодействие изменений частоты сердечных сокращений, конечно-диастолического объема желудочков и корректирующего влияния нейрогуморальной регуляции сердца [14, 42]. До сих пор продолжается изучение относительной роли каждой из этих переменных. Результаты проведенных исследований [25, 46, 47] показали, что нормальная реакция сердца на упражнения представляет собой интегральный показатель, включающий в себя воздействие на миокард непосредственно самой тахикардии, симпатической стимуляции, а также реализации механизма Франка-Старлинга. Кроме того, авторы показали, что при физических упражнениях, выполняемых с субмаксимальной нагрузкой, минутный объем сердца может возрастать, даже если одно или два из этих звеньев будет заблокировано. Однако при физических упражнениях максимального уровня для поддержания адекватной активности, достаточной для обеспечения возросших потребностей работающих скелетных мышц в кислороде, миокарду желудочков необходимо функционирование всех трех указанных факторов.

Данное положение подтверждается работами Ф.З.Меерсона и соавт., в которых показано, что помимо механизма Франка-Старлинга, существует механизм саморегуляции, суть которого заключается в том, что при увеличении силы и частоты сердечных сокращений закономерно происходит увеличение скорости диастолического расслабления сердца [2]. Кроме того, на экспериментальном и клиническом материалах продемонстрированы процессы, лимитирующие увеличение сократительной функции сердечной мышцы на уровне клетки, причем одним из них является ограничение мощности натрий-кальциевого обменного механизма, другим - накопление лактата в клетках скелетной мускулатуры. Последний фактор проявляется еще до того, как сердечная мышца превысит свои функциональные возможности, тем самым осуществляется предохранение сердца от перегрузки [45].

Таким образом, признавая относительность применяемых методов изучения работы SAC кардиомиоцитов по сравнению с реальным растяжением клеток миокарда объемной перегрузкой, А.Г.Камкин с соавт. (2002) считают однозначно доказанным, что любое механическое изменение в работе сердца, например, изменение

внутрисердечного давления, вызывает модуляцию его электрической активности [1]. Как подчеркивает автор, этот эффект реализуется на клеточном уровне и заключается в том, что растяжение сердечной мышцы вызывает быструю начальную реполяризацию потенциала действия, сдвиг плато такового в более негативную область и появление пиков деполяризации на уровне конечной фазы реполяризации, которые перерастают в экстра-потенциалы действия, вызывающие экстрасистолы и, в ряде случаев, переходящие в фибрилляцию. Но до настоящего времени не определены границы растяжения камер сердца, при которой дисфункция миокарда данной структуры становится необратимой и может привести к нарушению и электрофизиологии миокарда.

Длительная нагрузка на сердечную мышцу приводит к запуску механизмов поддержания сократительной функции, но она же является и фактором, приводящим к истощению возможностей этих механизмов. В принципе, гипертрофия, свидетельствующая об использовании адаптационных резервов, не является необратимым состоянием и может регрессировать при устранении нагрузки на сердце фармакологическим или хирургическим методами. Однако надо учитывать тот факт, что электрические процессы в миокарде начинаются несколько раньше, чем механические. Так, экспериментальные работы А. Goette и соавт. (1996) показали, что начало следующего сопряженного процесса возбуждения и сокращения заложено в предыдущем кардиоцикле [19]. Это явление представляет собой процесс механоэлектрической обратной связи.

Сегодня ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что перегрузка давлением и объемом предсердных камер с последующей их дилатацией является основной

причиной возникновения ФП. Однако до сих пор нет ясности в вопросе о взаимосвязи нарушений гемодинамики, сократительной способности и электрофизиологии миокарда с механизмами возникновения и поддержания ФП у больных с приобретенной патологией сердца. Что касается процесса обратимости электрического ремоделирования миокарда, то решение этой проблемы видится в более детальном (на субклеточном и молекулярном уровнях) исследовании процесса анатомического ремоделирования (гипертрофии и дилатации), поскольку эти два процесса тесно взаимосвязаны. Но надо иметь в виду, что клинические проявления электрофизиологического ремоделирования появляются раньше, чем совершается процесс трансформации анатомического ремоделирования в необратимую стадию.

Вопросы, касающиеся изучения количественных характеристик электролитных нарушений на клеточном и субклеточном уровнях в кардиомиоцитах, которые могли бы быть приняты за основу оценки степени выраженности клинических проявлений сложных нарушений ритма сердца, и в частности ФП, до сих пор недостаточно изучены. Остается дискуссионным и вопрос о первичности нарушений сердечного ритма или нарушений сократительной способности миокарда и центральной гемодинамики. Это, в первую очередь, обусловлено сложившимися технологическими процессами в диагностике и лечении тахикардий, когда в клинической практике доминируют методы исследования электрической функции сердца, что приводит к отсутствию комплексного подхода в оценке функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы при переходе ее на различные уровни функционирования в условиях сердечной патологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Камкин А.Г., Киселева И.С., Ярыгин В.Н. Ионные механизмы механоэлектрической обратной связи у клеток сердца // Успехи физиологических наук. 2001. - Т.32. - №2. - С. 58-87.
2. Меерсон Ф.З., Малышев И.Ю. Влияние адаптации к стрессорным воздействиям на биоэлектрическую активность, сократительную функцию и резистивность папиллярной мышцы к избытку внутриклеточного кальция // Бюлл. экспериментальной биологии и медицины. 1989. - №11. - С. 536-540.
3. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Медикаментозное лечение мерцания предсердий // Монография. Москва 2003. - С. 38-52.
4. Akay M., Craelius W. Mechano-electrical feedback in cardiac myocytes from stretch-activated ion channels // IEEE-Trans-Biomed-Eng. 1993. - Vol.40(8). - P. 811-816.
5. Aurigemma G.P., Gottdiener J.S., Shemanski L. et.al. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study // Am. Coll. Cardiol. 2001. - Vol.37(4). - P. 1042-1048.
6. Barriales Alvarez V., Rodriguez Blanco V.M., Barriales Villa Study of associated risk factors and prevalence of heart diseases in patients with arterial hypertension // An. Med. Interna. 1995. - Vol.12(6). - P. 275-279.
7. Bett G.C.L., Sachs F. Cardiac mechanosensitivity and stretch-activated ion channels // Trends. Cardiovasc. Med. 1997. - Vol.7. - P. 4-8.
8. Boluyt M.O., Bing O.N.L., Lakatta E.G. The ageing spontaneously hypertensive rat as a model of the transition from stable compensated hypertrophy to heart failure // Europ. Heart. J. 1995. - Vol.16. - P. 19-30.
9. Bustamante J.O., Rucnudin A., Sachs F. Stretch-activated channels in heart cells: relevance to cardiac hypertrophy // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1991. - Vol.17(Suppl). - P. S110-S113.
10. Craelius V. Stretch-activation of rat cardiac myocytes // Exp. Physiol. 1993. - Vol.78. - P. 411-423.
11. Cohen A., Chauvel C. The best of 2001. Echocardiography // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. 2002. - Vol.95. - N 1(5 Spec 1). - P. 21-28.
12. Donatelli M., Abbadi V., Bucalo M.L. et.al. Atrial fibrillation and hyperthyroidism. The results of a retrospective study // Minerva. Cardioangiol. 1998. - Vol.46(5). - P. 157-162.
13. Duran N.E., Duran I., Sonmez K. et.al. Frequency and predictors of atrial fibrillation in severe mitral regurgitation // Anadolu. Kardiyol. Derg. 2003. - Vol.3(2). - P. 129-134.
14. Frank O. Zur dynamik des herzmuskels // Ztschr. Biol. Vol.32. - P. 370.
15. Franz M.R., Cima R., Wang D. et.al. Electrophysiological effects of myocardial stretch and mechanical determinants of stretch-activated arrhythmia // Circulation. 1992. -

- Vol.86. - P. 968-978.
16. Franz X.R. What is the relationship of atrial flutter and fibrillation? (X.R. Franz, M.D. Lesh) // *PACE*. 1999. - Vol.22. - P. 643-654.
  17. Gerds E., Oikarinen L., Palmieri V. et.al. Correlates of left atrial size in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study // *Hypertension*. 2002. - Vol.39(3). - P. 739-743 .
  18. Gershlick AH. Treating the non-electrical risks of atrial fibrillation // *Heart J*. 1997. Vol.18(Suppl). - P. C19-C26.
  19. Goette A., Honeycutt C., Langberg J. Electrical remodeling in atrial fibrillation. time course and mechanisms // *J. Circulation*. 1996. - Vol.94(11). - P. 2968-2974.
  20. Haissaguerre M. Role of catheter ablation for atrial fibrillation (M. Haissaguerre, D.S., Shan P., Jais // *Curr. Opin. Cardiol*. 1997. - Vol.12. - P. 18-23.
  21. Haissaguerre M., Jais P., Shan D.S. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins // *N. Eng. J. Med*. 1998. - Vol.339. - P. 659-666.
  22. Hennersdorf MG, Strauer BE. Arterial hypertension and cardiac arrhythmias // *J. Hypertens*. 2001. - Vol.19(2). - P.167-177.
  23. Hoyer J., Distler A., Haase W. et.al. Ca<sup>2+</sup> influx through stretch-activated cation channels activated maxi K<sup>+</sup> channels in porcine endocardial endothelium // *PNAS*. 1994. - Vol.91. - P. 2367-2371 .
  24. Hu H., Sachs F. Mechanically activated ion channels in the heart // *J. Mol. Cell. Cardiol*. 1997. - Vol.29. - P. 1511-1523.
  25. Kamkin A., Kiseleva I., Wagner K.D. et.al. Mechano-electric feedback in right atrium after ventricular in arction in rats // *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2000. - Vol.3. - P. 465-477.
  26. Kiseleva I., Kamkin A., Wagner K-D. et.al. Mechano-electric feedback alter left ventricular infraction in rats // *Cardiovasc. Res*. 2000. - Vol.45. - P. 370-378.
  27. Levy S Factors predisposing to the development of atrial fibrillation // *Pacing Clin. Electrophysiol*. 1997. - Vol.20(10 Pt 2). - P. 2670-2674.
  28. Levy S. Atrial fibrillation, the arrhythmia of the elderly, causes and associated conditions // *Anadolu. Kardiyol. Derg*. 2002. - Vol.2(1). - P. 55-60.
  29. Liberman M., Rasmusson R.L., Zhang J.P. et.al. Swelling-activated membrane transport and signaling mechanisms in cardiac cells // *Heart Vessels*. 1995. - Vol.9. - P. 129-132.
  30. Lopez Gil M. Arribas F. Velazquez MT. Casas P. Hypertensive cardiopathy and arrhythmias // *Rev. Esp. Cardiol*. 1997. - Vol.50 (Suppl). - P. 68-73..
  31. Lopez-Candales A. Is the presence of interatrial septal hypertrophy a marker for atrial fibrillation in the elderly? // *Am. J. Geriatr. Cardiol*. 2002. - Vol.11(6). - P. 399-403.
  32. Murgatroyd F.D., Gamm A.J. Atrial fibrillation for the clinician // *Futura. Publishing. Company. Inc*. 1995. - P. 1-25.
  33. Nagayoshi H. Autonomic modulator of ventricular rate in atrial fibrillation // *Am. J. Physiol*. 1997. - Vol.272. - P. 1643-1649.
  34. Nazir S.A., Lab V.J. Mechanoelectric feedback in the atrium of the isolated guinea-pig heart // *Cardiovasc. Res*. 1996. - Vol.32(1). - P. 112-119 .
  35. Rossi A., Enriquez-Sarano M., Burnett J.C. Jr. et.al. Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation: a prospective hormonal and Doppler-echocardiographic study // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2000. - Vol.5. - P. 1256-1262.
  36. Ruskoaho H. Atrial natriuretic peptide: synthesis, release and metabolism // *Pharmac. Rev*. 1992. - Vol.44. - P. 479-602.
  37. Sachs F. Modeling mechanical-electrical transduction in the heart // *Cell Mechanics and Cellular Engineering/ Ed. Mow V.C. et.al. N.Y.: Springer-Verlag*. 1994. - P. 308-328.
  38. Sackin H. Mechanosensitive channels // *Annu. Rev. Physiol*. 1995. - Vol.57. - P. 333-353.
  39. Sarubbi B., Ducceschi V., Santangelo L., Iacono A. Arrhythmias in patients with mechanical ventricular dysfunction and myocardial stretch: role of mechano-electric feedback. // *Can. J. Cardiol*. 1998. - Vol.14(2). - P. 245-252.
  40. Satoh T., Zipes D.P. Unequal atrial stretch in dogs increases dispersion of refractoriness conducive to developing atrial fibrillation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. - 1996. - Vol.7. - P. 833-842.
  41. Sousa L. New method for the modulation of the tachyarrhythmia /L. Sousa, M. Oliveira, D. Cacela // *Rew. Port. Cardiol*. 1997. - Vol.16. - P. 287-291.
  42. Starling E.H. The Linacre Lecture on law of the heart // 1918 Given at Cambridge. 1915. - London. - Longmans, Green end Co.
  43. Stollberger C., Finsterer J., Ernst G., Schneider B.Z. Is left atrial appendage occlusion useful for prevention of stroke or embolism in atrial fibrillation? // *Kardiol*. 2002. - Vol.91. - P. 376-379.
  44. Waldo A.L., Wit A.L. Mechanisms of cardiac arrhythmias // *The Lancet*. 1993. - Vol.341. - P.1189-1193.
  45. Watson P.A. Function follows form: generation of intracellular signals by cell deformation // *FASEB J*. 1991. - Vol.5. - P. 2013-2019.
  46. Zeng T., Bett G.C.L., Sachs F. Stretch-activated whole cell currents in cardiac myocytes // *Amer. J. Physiol*. 2000. - Vol.278. - P. H548-H557.
  47. Zhang Y.H., Youm J.B., Sung H.K. et.al. Stretch-activated and background non-selective cation channels in rat atrial myocytes // *J. Physiol. (London)*. 2000. - Vol.253. - P. 607-619.