

Левое предсердие в свете современных представлений о патогенезе гипертонической болезни

А.В. Барсуков, Д.В. Глуховской, М.П. Зобнина, М.С. Таланцева, Т.С. Свёклина

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Барсуков А.В. — доктор медицинских наук, заместитель начальника кафедры госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; Глуховской Д.В. — врач-кардиолог клиники госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; Зобнина М.П. — врач кабинета функциональной диагностики клиники госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; Таланцева М.С. — кандидат медицинских наук, докторант 1-й кафедры терапии (усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; Свёклина Т.С. — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Контактная информация: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, ул. Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, Россия, 194044. E-mail: avbarsukov@yandex.ru (Барсуков Антон Владимирович).

Резюме

В статье приведены обзорные данные, отражающие современное представление об изменениях со стороны левого предсердия при артериальной гипертензии. Описаны гемодинамические, нейрогуморальные, молекулярные, электрофизиологические факторы патогенеза структурно-функционального ремоделирования левого предсердия при данном заболевании. Поражение левого предсердия в качестве органа-мишени гипертензии служит закономерным и, как правило, наиболее ранним проявлением сердечно-сосудистого континуума.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, левое предсердие, патогенез.

Left atrium and modern views on pathogenesis of essential hypertension

A.V. Barsukov, D.V. Glukhovskoy, M.P. Zobnina, M.S. Talantseva, T.S. Svekлина

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 6 Lebedev st., St Petersburg, Russia, 194044. E-mail: avbarsukov@yandex.ru (Anton V. Barsukov, MD, PhD, the 2nd Professor at Hospital Therapy Department at Medical Military Academy named after S.M. Kirov).

Abstract

The reviewed data concerning modern performance about the changes of left atrium in hypertension are cited in the paper. Haemodynamic, neurohumoral, molecular, electrophysiologic pathogenic factors of left atrium structural and functional remodeling in this disease are discussed. Changes of left atrium as hypertensive target organ presents an essential (and as a rule the earliest) sign of cardiovascular continuum.

Key words: essential hypertension, left atrium, pathogenesis.

Статья поступила в редакцию: 13.08.12. и принята к печати: 20.08.12.

Введение

Ремоделирование сердца представляет собой сложный многоступенчатый и многофакторный процесс комплексного нарушения его структуры и функции, включая изменения геометрических характеристик камер сердца, гемотранспортных возможностей, электрофизиологических свойств.

В настоящей статье внимание акцентировано на клиничко-патогенетических особенностях состояния левого предсердия (ЛП) у больных артериальной гипертензией (АГ). Природа ремоделирования миокарда при АГ весьма мозаична. Не представляется возможным объяснить выраженную вариабельность структурно-функциональных и электриче-

ских изменений, возникающих в ЛП, с позиций только лишь нагрузки давлением. Определенное значение имеют генетические, молекулярные, клеточные, интерстициальные изменения, клинически выражающиеся в динамике размера, формы и функциональных возможностей сердца в ответ на действие патологического фактора. На процесс сердечного ремоделирования влияют гемодинамические условия, нейрогормональная активация и ряд других факторов, которые в настоящее время активно изучаются. Модель развития дилатации ЛП предполагает следующие основные механизмы: изменение структуры кардиомиоцитов, возрастание соединительнотканного компонента миокарда, расширение полости этой камеры сердца, электрическое ремоделирование и ухудшение гемотранспортной функции.

Вклад гемодинамических и интракардиальных факторов в формирование структурно-функциональных изменений левого предсердия

Гемодинамические условия, создаваемые при неотъемлемом участии собственно нагрузки давлением, оказывают сильное влияние на изменение морфофункциональных свойств ЛП. В 44-летнем проспективном исследовании Manitoba [1] было показано, что у пациентов с АГ на фоне закономерно формирующейся дилатации ЛП, риск развития фибрилляции предсердий (ФП) в 1,42 раза выше, чем у нормотензивных лиц. В многоцентровом исследовании LIFE исходные величины систолического артериального давления (АД) являлись также важной детерминантой увеличения размера ЛП и возникновения ФП. Так, с возрастанием кровяного давления на каждые 10 мм рт. ст. риск выявления ФП в ходе исследования увеличивался на 6 % [2]. Аналогичный результат был получен и на достаточно массивном материале наблюдения 11 140 пациентов в проспективном исследовании ADVANCE [3]. В ряде крупных исследований, таких как CHS [4] и Фремингемское исследование [5], была установлена роль увеличения полости ЛП у больных АГ как предвестника ФП. Пациенты, участники исследования RIUMA, у которых развилась ФП, имели значимо большие размеры ЛП по данным эхокардиографии и большую продолжительность зубца Р на ЭКГ по сравнению с лицами без нарушений ритма. Диаметр ЛП сохранил свою предсказывающую ценность в отношении прогноза ФП даже после уравнивания больных АГ по величине массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) [6]. Фремингемское исследование показало, что повышенные уровни систолического и пульсового (но не диастолического) АД ассоциированы с увели-

чением размеров ЛП [7]. Однако при включении в мультивариантную статистическую модель ММЛЖ связь АД и размеров ЛП значительно ослабевала. Это указывает на то, что ремоделирующее влияние постнагрузки на ЛП опосредовано через развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), вторичной по отношению к гипертензии. Размер ЛП более тесно связан с показателями суточного мониторинга АД, нежели с величинами АД, полученными в офисных условиях [8].

АГ сопровождается развитием ГЛЖ, нарушением его диастолической функции, структурными изменениями ЛП (дилатацией), замедлением скорости атриальной проводимости, создающими благоприятные предпосылки для суправентрикулярных аритмий [9]. ГЛЖ ассоциируется с увеличением ригидности стенок ЛЖ и ухудшением его диастолического расслабления. Возникающее вследствие этого повышение давления в полости ЛП способствует дилатации последнего. При обследовании нами 777 пациентов с эссенциальной гипертензией (средний возраст — 63 года) было установлено, что при уравнивании по гендерным, роста-весовым, возрастным показателям лица с нормальной геометрией ЛЖ характеризуются существенно меньшими величинами передне-заднего размера ЛП по отношению к пациентам с концентрической и эксцентрической ГЛЖ ($41,9 \pm 5,0$; $43,0 \pm 5,6$; $44,1 \pm 5,8$ мм соответственно). Распределение величин индекса ММЛЖ оказалось следующим: пациенты с нормальной геометрией ЛЖ — $107,9 \pm 15,3$ г/м²; лица с концентрической ГЛЖ — $148,3 \pm 31,6$ г/м²; лица с эксцентрической ГЛЖ — $153,0 \pm 26,2$ г/м² [10].

Увеличение объемно-весовых показателей левых отделов сердца часто наблюдается при АГ. Аккумуляция коллагена, обнаруживаемая в гипертрофированном ЛЖ, усиливает жесткость миокарда и изменяет электрическую активность [11]. ГЛЖ и дилатация ЛП при системной гипертензии различного генеза находятся во взаимообусловленных отношениях. С одной стороны, доказано, что повышенная ММЛЖ — независимый предиктор увеличения ЛП и развития ФП [6]. С другой стороны, известно, что у пациентов с АГ раньше, чем в общей популяции, возникает дилатация ЛП. Увеличение полости ЛП, как правило, предшествует ГЛЖ и служит следствием повышенного конечного диастолического давления в ЛЖ и его диастолической дисфункции [12]. Гиперволемический фактор также вносит вклад в развитие дилатации ЛП при гипертензии. В определенном смысле это подтверждается отчетливой позитивной динамикой (уменьшением) размеров ЛП на фоне терапии тиазидовыми диуретиками [13].

Во время диастолы ЛЖ, за исключением периода изоволюмического расслабления, ЛП испытывает прямую нагрузку давлением через открытый митральный клапан. В условиях повышенной жесткости стенок ЛЖ у пациента с АГ диастолическое наполнение ЛЖ страдает, сопровождаясь нарушением притока крови из полости ЛП в желудочек. Будучи тонкостенной камерой, ЛП достаточно быстро дилатируется под воздействием повышенного внутрисердечного давления [14].

Для больных с выраженной дилатацией ЛП характерно замедление скорости потока крови через митральное кольцо в момент сокращения этой камеры сердца [15]. Подобный феномен отражает сниженную систолическую функцию ЛП [16]. В соответствии с законом Франка-Старлинга, сократительная функция ЛП при его умеренном расширении возрастает. Однако чрезмерное увеличение полости этой тонкостенной камеры сердца неизбежно влечет за собой развитие дисфункции [17]. Возникновение ФП вносит дополнительный вклад в ухудшение диастолической функции ЛЖ. В отличие от пациентов с АГ и синусовым ритмом для лиц с ФП характерны значительное увеличение периода полуспада градиента давления между левыми камерами сердца и замедление трансмитрального диастолического кровотока [18].

Собственные данные свидетельствуют о прогностической значимости размерных характеристик ЛП у пациентов с АГ, имеющих различные варианты ремоделирования ЛЖ. Нами была ретроспективно оценена общая смертность пациентов с эссенциальной АГ с концентрической (229 пациентов, средний возраст на момент начала исследования — $63,6 \pm 6,9$ года), эксцентрической (202 пациента, средний возраст на момент начала исследования — $65,7 \pm 7,9$ года) ГЛЖ (ЭГЛЖ) и нормальной геометрией ЛЖ (60 человек, средний возраст — $65,0 \pm 8,3$ года) с учетом исходных размерных характеристик ЛП. Средняя продолжительность наблюдения составила 4,9 года. Передне-задний размер ЛП на момент включения в исследование составил более 4 см у 70 % лиц с концентрической ГЛЖ, у 82 % лиц с эксцентрической ГЛЖ и у 65 % лиц с нормальной геометрией ЛЖ. Ретроспективно было установлено, что среди умерших пациентов с концентрической ГЛЖ (37 % из группы) исходный передне-задний размер ЛП составил $4,39 \pm 0,57$ см, среди выживших — $3,87 \pm 0,35$ см ($p < 0,001$). Среди умерших пациентов с ЭГЛЖ (35 % из группы) исходный передне-задний размер ЛП составил $4,49 \pm 0,57$ см, среди выживших — $3,98 \pm 0,29$ см ($p > 0,001$). Среди умерших пациентов с нормальной геометрией ЛЖ (20 % из группы) исходный передне-задний

размер ЛП составил $4,21 \pm 0,64$ см, среди выживших — $3,56 \pm 0,14$ см ($p = 0,003$). Таким образом, было показано, что размер ЛП служит важным прогностическим маркером у лиц с АГ независимо от характера геометрии и типа ГЛЖ [19].

Перестройка кардиомиоцитов, наблюдаемая в ЛП при АГ, изначально направленная на увеличение его сократительной способности, определенно предрасполагает к гипертрофии предсердного миокарда. Учитывая анатомические особенности стенок ЛП, слабость мышечного компонента, гипертрофия ЛП быстро сменяется дилатацией. Структурные изменения в миокарде ЛП на фоне агрессии гемодинамических факторов предполагают изменение формы кардиомиоцитов, нарушение их сегментации, скоординированности и расположения в стенке ЛП, апоптоз клеток, интерстициальный фиброз и гипертрофию оставшихся рабочих миоцитов.

Роль нейрогуморальных регуляторных систем в структурно-функциональном ремоделировании левого предсердия при артериальной гипертензии

Избыточное увеличение симпатического тонуса, наблюдаемое у части пациентов с АГ, имеет определенное значение в ремоделировании ЛП. Синусовая тахикардия, вызванная повышенной секрецией катехоламинов, препятствует полноценному диастолическому наполнению ЛЖ. Увеличение конечного диастолического давления в ЛЖ неизбежно приводит к возрастанию давления в ЛП, что способствует его дилатации [20]. Тахикардия, сопровождаемая высокой частотой деполяризации клеток, выступает в роли стрессора по отношению к предсердным миоцитам. Норадреналин и адреналин увеличивают напряжение стенки ЛП и ее сократимость [21]. Сообщается об увеличении продолжительности зубца Р на ЭКГ у лабораторных животных на фоне длительной инфузии раствора адреналина в субпрессорной дозе [22]. Повышенный симпатический тонус, часто наблюдаемый у лиц с АГ, имеющих абдоминальное ожирение, синдром обструктивного апноэ во сне, вносит дополнительный вклад в ремоделирование ЛП у таких пациентов [23]. Повышение напряжения стенок ЛП и увеличение постнагрузки считаются наиболее важными факторами патологического влияния гиперсимпатикотонии на развитие ремоделирования этой тонкостенной камеры сердца при АГ [24]. Повышенное накопление радиоизотопа ^{123}I -метайодбензилгуанидина в области предсердий у пациентов с увеличенными их размерами по данным эхокардиографии (в частности ЛП) относительно лиц с нормальными размерами предсердий в определенной мере сви-

детельствует о значении повышенной локальной симпатической активности в генезе предсердного ремоделирования [25].

Индукция и поддержание субклинического воспаления, оксидативного стресса, нарушения электролитного гомеостаза кардиомиоцитов — механизмы, реализуемые при обязательном участии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [26, 27]. Ангиотензин II — один из ключевых гормонов, влияющих на ремоделирование миокарда. Наибольшее значение имеет тканевая (интракардиальная) фракция ангиотензина II [28]. Последний оказывает стимулирующее влияние на ростовые факторы, в частности, трансформирующий ростовой фактор бета 1 (TGF- β_1) [27].

Тканевой ангиотензин II, наряду с циркулирующим в плазме альдостероном, является мощным стимулятором развития фиброза миокарда, в том числе предсердий. Ускорение формирования фиброза происходит на фоне снижения активности коллагеназы и возрастания участия внеклеточной сигнал-регулирующей и митоген-активируемой протеинкиназы [29]. Считается также доказанной роль ангиотензина II и минералокортикоидной активности в усилении развития фиброза предсердий посредством интенсификации оксидативного стресса [30, 31]. В условиях такового наблюдается возрастание активности фермента — сигнал-регулирующей киназы апоптоза I, что поддерживает развитие фиброза [32].

Твердо доказано, что ангиотензин II оказывает значительное стимулирующее влияние на локальное воспаление и периваскулярный фиброз. Действуя на рецепторы 1-го типа, ангиотензин II участвует в поддержании инфильтрации макрофагами периваскулярного пространства. Макрофаги выделяют цитокины и факторы роста, в том числе TGF- β_1 , которые провоцируют воспаление и фиброз [33], стимулируют продукцию протеинов внеклеточного матрикса фибробластами. Полагают, что процессы фиброобразования, индуцируемые TGF- β_1 , играют существенную роль в ремоделировании миокарда предсердий [34].

Имеются указания на то, что плотность рецепторов ангиотензина II в предсердиях выше, чем в желудочках [35]. Стимуляция рецепторов 1-го типа ангиотензина II индуцирует процесс фосфорилирования, что в свою очередь активирует семейство митогенактивных протеинкиназ, играющих важную роль в развитии гипертрофии кардиомиоцитов, пролиферации фибробластов, накоплении коллагена и апоптозе, — тех процессов, с которыми ассоциируется понятие структурного ремоделирования предсердий. Кроме того, ангиотензин II повышает

давление и напряжение в ЛП [29], при этом скорость проведения импульса по предсердиям снижается [36]. В свою очередь, дилатация ЛП, возникающая на фоне ГЛЖ, также приводит к активации тканевой РААС и повышению синтеза ангиотензина II [37].

Альдостерон активно участвует в развитии изменений миокарда посредством процессов, находящихся за пределами гемодинамических эффектов. Гиперальдостеронизм считается важным фактором патогенеза фиброза миокарда [38]. В кардиомиоцитах и эндотелиоцитах миокарда обнаружены минералокортикоидные рецепторы [39], избыточная стимуляция которых реализует ускорение развития интерстициального и периваскулярного фиброза, нарушение проводимости в миокарде предсердий [40]. Кроме того, гипокалигемия, часто наблюдаемая в условиях гиперальдостеронизма и усугубляемая длительной терапией тиазидовыми диуретиками у больных АГ, также может способствовать развитию суправентрикулярных и желудочковых аритмий [41]. Имеются указания на повышенную экспрессию ангиотензинпревращающего фермента и рецепторов к ангиотензину II 1-го типа в ткани дилатированного ЛП [35, 42].

При обследовании нами 62 пациентов с гипертонической болезнью II–III стадии было установлено, что лица, у которых объем ЛП был увеличен (индекс объема ЛП — $34,0 \pm 7,3$ мл/м²) по сравнению с лицами с нормальными объемными показателями ЛП (индекс объема ЛП — $20,9 \pm 4,5$ мл/м²), несмотря на сопоставимость роста-весовых, гендерных, возрастных данных, характеризуются достоверно более высокими уровнями альдостерона и ангиотензина I плазмы крови ($54,3 \pm 22,0$ и $94,0 \pm 43,7$ пг/мл, $p = 0,0001$; $0,46 \pm 0,19$ и $0,68 \pm 0,54$ пг/мл, $p = 0,049$ соответственно) [43]. Примечательно, что несмотря на отсутствие нарушений углеводного обмена, обследованные лица с увеличенным объемом ЛП имели существенно больший индекс инсулинорезистентности НОМА, чем пациенты с нормальной геометрией ЛП ($2,46 \pm 0,89$ и $1,81 \pm 0,64$ усл. ед. соответственно, $p = 0,0015$). Твердо установлено влияние РААС на электрофизиологические свойства миокарда предсердий. Это объясняется, в частности, анатомической близостью ангиотензиновых рецепторов 1-го типа и калиевых каналов в мембране клеток, что сказывается на возможности заблокировать ангиотензином II выходящий калиевый ток [44].

Молекулярные механизмы ремоделирования левого предсердия при артериальной гипертензии

Ремоделирование сердца сопровождается повышением уровня общего белкового синтеза, уси-

лением цитоскелета, изменением экспрессии ряда генов, биоэнергетических процессов. Цитоскелет кардиомиоцитов включает строго упорядоченную актомиозиновую сократительную систему и не менее организованный опорный клеточный каркас, состоящий из микротрубочек и промежуточных филаментов. Ремоделирование ЛП характеризуется изменением изоформного состава ряда структурных и регуляторных белков. Было отмечено повышение экспрессии тубулина и десмина, приводящее к увеличению прочности волокон, с одной стороны, и затруднению актомиозинового сокращения по мере накопления белков — с другой. В экспериментально дилатированном ЛП отмечена реэкспрессия некоторых эмбриональных сигнальных и структурных белков — активаторов клеточного цикла и некоторых сократительных гладкомышечных и немышечных белков [45]. Изменения в энергетическом обмене кардиомиоцитов проявляются в активации β -окисления жирных кислот и вытеснении метаболитов глюкозы из митохондрий, характеризуя снижение активности процесса гликолиза в цитоплазме. Недостаточность энергосистемы кардиомиоцитов сопровождается нарушениями мембранного транспорта кальция, в частности Са-АТФазного ионного насоса саркоплазматического ретикулума, что проявляется в избыточном накоплении кальция внутри клеток [46]. Возникающее падение сократительной способности миокарда сочетается с ригидностью кардиомиоцитов [47]. Избыток внутриклеточного кальция, активируя некоторые фосфолипазы и способствуя тем самым разрушению клеточных мембран, накоплению вредных поверхностно активных лизолейцинов, ассоциирован с нарушением функционирования аднергических нейронов миокарда и электропроводения. Замыкая порочный круг, недостаточность энергосистемы способствует прогрессированию ремоделирования миокарда [48].

Накапливается все больше данных, свидетельствующих о роли неспецифического воспалительного процесса в ремоделировании миокарда ЛП при эссенциальной гипертензии. Ряд исследователей сообщают о повышенной секреции провоспалительных цитокинов у таких больных. Изучение маркеров воспалительного процесса у здоровых лиц с разным уровнем АД и у пациентов с начальными проявлениями АГ показало, что уровень С-реактивного белка (СРБ) и провоспалительных цитокинов [интерлейкин 1 и 8, фактор некроза опухоли α (ФНО- α)] в крови увеличивается по мере повышения АД. Жизнеспособность клетки зависит от взаимодействия индукторов и супрессоров апоптоза, которые чувствительны к воздействию

цитокинов, в частности, ФНО- α . Цитокины могут усиливать апоптоз посредством связывания с ФНО-рецептором-1, цитоплазматическая порция которого сцеплена с доменом, регулирующим процессы клеточной смерти. Они также вызывают прямой цитотоксический эффект, приводящий к гибели клетки. Как апоптоз, так и некроз ведут к дальнейшему нарушению структуры и функции ЛП [49, 50].

Одним из важных маркеров хронического субклинического воспаления, ассоциированных с развитием острых и хронических сердечно-сосудистых заболеваний [51, 52], а также нарушений метаболизма глюкозы [53–55], считается С-реактивный белок (СРБ). Данные собственных наблюдений свидетельствуют о том, что 60 % лиц с АГ, страдавших различными формами фибрилляции предсердий, имели повышенный уровень СРБ, а в случае сочетания ФП с сахарным диабетом 2-го типа этот показатель возрастал до 86 % [56]. ФНО- α является индуктором синтеза СРБ [57], который, как полагают, выступает в качестве одного из факторов, инициирующих развитие сахарного диабета 2-го типа [53–55]. Повышение содержания ФНО- α в сыворотке крови сочетается с наличием ожирения, инсулинорезистентности, увеличением концентрации СРБ и интерлейкина 6, а также ускорением апоптоза [58]. У пациентов с АГ концентрации СРБ и ФНО- α значительно выше, чем у здоровых людей [59]. При обследовании нами 443 пациентов с АГ высокого кардиоваскулярного риска было установлено, что лица, страдающие ФП (передне-задний размер ЛП — $46,6 \pm 5,9$ мм), по сравнению с лицами с сахарным диабетом 2-го типа (передне-задний размер ЛП — $42,7 \pm 3,9$ мм), несмотря на сопоставимость роста-весовых, гендерных, возрастных данных, характеризовались значительно более высокими значениями ФНО- α в крови ($30,16 \pm 6,14$ и $10,48 \pm 2,37$ пг/мл соответственно; $p = 0,0059$) [60].

Вышеперечисленные факторы способствуют в конечном итоге формированию одного из главных элементов структурного и функционального ремоделирования ЛП — перикардиомиоцитарного (интерстициального) и периваскулярного фиброза. Последний служит следствием старения и апоптоза, а также исхода процессов репарации и реактивного ответа на воспаление, напряжение, повторяющийся оксидативный стресс [61]. Фиброз миокарда приводит к замене предсердных кардиомиоцитов соединительной тканью, потере миофибрилл, накоплению гликогена, разрушению межклеточных соединений. Процессы, ассоциируемые с развитием фиброза, безусловно, способствуют развитию дилатации ЛП [62].

Электрофизиологическое ремоделирование миокарда левого предсердия

Изменение электрофизиологических свойств предсердий при АГ возникает достаточно рано и может предшествовать появлению ГЛЖ и расширению ЛП [63]. Структурное ремоделирование предсердий приводит к формированию электрического ремоделирования вследствие того, что участки гипертрофии, апоптоза, некроза и фиброза в миокарде ЛП являются причиной замедления проведения электрического импульса по предсердиям. Структурные изменения создают множественные участки re-entry, что способствует возникновению аритмий. Растяжение предсердий и повышение давления в них также относится к патофизиологическим изменениям, вызывающим укорочение эффективного рефрактерного периода и увеличение времени проведения импульса по предсердиям [5]. Важную роль в электрофизиологическом ремоделировании миокарда предсердий играет внутриклеточный обмен кальция, который регулируется через активность кальциевых каналов L-типа. Перегрузка кардиомиоцитов этими ионами приводит к уменьшению эффективного рефрактерного периода предсердий, продолжительности волны возбуждения. Повышение дисперсии рефрактерности и потеря или изменение частотной адаптации рефрактерного периода — составляющие электрического ремоделирования [62].

В развитии последнего существенное значение имеют ионы натрия. Повышение концентрации ангиотензина II уменьшает транспорт ионов натрия внутрь клетки, тем самым изменяя порог возбудимости кардиомиоцитов предсердий [64]. Кроме того, в исследованиях *in vitro* было доказано, что увеличение содержания ангиотензина II в ткани предсердия способствует фосфорилированию белка мембраны CX43 и изменению межклеточных связей кардиомиоцитов [65]. Нарушение межклеточного взаимодействия снижает скорость распространения волны возбуждения по предсердиям и инициирует появление нарушений ритма. Выделяют следующие основные этапы в формировании электрической нестабильности миокарда ЛП: 1) быстрое электрофизиологическое ремоделирование, развивающееся в течение секунд-минут на фоне кратковременных нарушений сердечного ритма (экстрасистолия, пароксизмальные суправентрикулярные тахикардии), включает в себя модуляцию ионных каналов, электролитного потенциала (кальция), фосфорилирования и оксидантного состояния; 2) медленное электрическое ремоделирование, формирующееся в течение дней-недель, характеризуется сдвигом биоэлектрических констант кардиомиоцитов [62,

66]. Электрическое ремоделирование способствует формированию и поддержанию нарушений сердечного ритма, а также развитию хронической сердечной недостаточности [67].

В механизме формирования суправентрикулярных аритмий при АГ важная роль принадлежит, в частности, существованию в миокарде обратной связи (contraction-excitation feedback или mechano-electric feedback), в результате которой механические изменения в миокарде приводят к изменению протекающих в нем электрических процессов [68, 69]. Механическими факторами, модулирующими электрическую активность сердца, являются растяжение миокарда и/или изменение его сократительной способности, вызванные повышенным давлением в ЛП и ЛЖ. Исследованиями Т. Zeng (2000) доказано повышение чувствительности к растяжению гипертрофированных клеток миокарда [70]. Чувствительность клеток к растяжению увеличивается пропорционально степени их гипертрофии, которая развивается в течение жизни особи и достигает наибольших значений при гипертрофии желудочков [71, 72]. То, что любые механические изменения в работе сердца, например, повышение внутрисердечного давления, вызывают модуляцию его электрической активности, считается доказанным. Этот эффект реализуется на клеточном уровне и заключается в том, что растяжение сердечной мышцы вызывает быструю начальную реполяризацию потенциала действия, сдвиг которого в более негативную область и появление пиков постдеполяризации, перерастающих в экстратенциал действия, индуцирует возникновение аритмий [42, 73, 74]. Жесткость (напряжение) предсердий, вызванная повышенным внутрисердечным давлением и перегрузкой объемом, может быть одним из звеньев патогенеза ФП, сопровождаясь уменьшением эффективного рефрактерного периода и замедлением внутрисердечной проводимости.

Возраст также служит важным фактором риска расширения ЛП и ФП. Так, в исследовании LIFE, в котором приняли участие более 9000 пациентов с АГ, имеющих ГЛЖ, было показано, что с увеличением возраста больного на один год риск возникновения ФП в процессе исследования возрастал на 9 %, что находилось в отчетливой связи с расширением ЛП [2]. При анализе собственных данных относительно динамики индекса объема ЛП у пациентов с АГ без нарушений углеводного обмена (204 человека, средний возраст — 57,2 года, средний индекс массы тела — 27,9 кг/м²) было установлено, что у субъектов из возрастной группы 41–50 лет индекс объема ЛП был равен 22,9 [20,6; 24,6] мл/м², у лиц в возрасте 51–60 лет — 24,4 [21,3;

28,9] мл/м², у лиц в возрасте 61–70 лет — 30 [25,3; 32,5] мл/м² [75].

Заключение

Таким образом, структурно-функциональное ремоделирование ЛП при гипертонической болезни представляет собой комплекс изменений, наблюдающихся на молекулярном, клеточном и органном уровнях при обязательном участии гемодинамических и нейрогуморальных факторов и реализующихся развитием нарушений ритма и проводимости, проявлений сердечной недостаточности, повышенного риска тромбоэмболических осложнений. Поражение ЛП в качестве органа-мишени АГ служит закономерным проявлением сердечно-сосудистого континуума. Дилатация ЛП может быть наиболее ранним признаком гипертонической болезни сердца. Выраженность изменений в ЛП при гипертонической болезни отражает не только вклад тех или иных патогенетических факторов, но и свидетельствует о серьезности прогноза у каждого конкретного пациента, а также влияет на принятие лечебных решений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Krahn A. D., Manfreda J., Tate R.B. et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study // *Am. J. Med.* — 1995. — Vol. 98, № 5. — P. 476–484.
2. Wachtell K., Lehto M., Gerds E. et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 45, № 5. — P. 712–719.
3. Du X., Ninomiya T., Abadir E. et al. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study // *Eur. Heart J.* — 2009. — Vol. 30, № 9. — P. 1128–1135.
4. Psaty B.M., Manolio T.A., Kuller L.H. et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults // *Circulation.* — 1997. — Vol. 96, № 7. — P. 2455–2461.
5. Kannel W.B., Wolf P.A., Benjamin E.J. et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates // *Am. J. Cardiol.* — 1998. — Vol. 82, № 8A. — P. 2N–9N.
6. Verdecchia P., Reboldi G.P., Gattobigio R. et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome // *Hypertension.* — 2003. — Vol. 41, № 2. — P. 218–223.
7. Vaziri S.M., Larson M.G., Lauer M.S. et al. Influence of blood pressure on left atrial size. The Framingham Heart Study // *Hypertension.* — 1995. — Vol. 25, № 6. — P. 1155–1160.
8. Galderisi M., Petrocelli A., Fakher A. et al. Influence of night time blood pressure on left atrial size in uncomplicated arterial systemic hypertension // *Am. J. Hypertens.* — 1997. — Vol. 10, № 8. — P. 836–842.
9. Aksnes T. A., Schmieder R.E., Kjeldsen S.E. et al. Impact of new onset diabetes mellitus on development of atrial fibrillation and heart failure in high risk hypertension (from the VALUE Trial) // *Am. J. Cardiol.* — 2008. — Vol. 101, № 5. — P. 634–638.
10. Barsukov A., Bagaeva Z., Lokshina T. et al. Echocardiographic data in overweight essential hypertensive patients with different types of left ventricular hypertrophy // *J. Hypertens.* — 2010. — Vol. 28 (Suppl). — P. 568.
11. Pearlman N.W., Meyers A.D., Sullivan W.G. Muscle fiber orientation and connective tissue content in the hypertrophied human heart // *Lab. Invest.* — 1982. — Vol. 46, № 2. — P. 158–164.
12. 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.
13. Gottdiener J.S., Reda D.J., Williams D.W. et al. Effect of single-drug therapy on reduction of left atrial size in mild to moderate hypertension: comparison of six antihypertensive agents // *Circulation.* — 1998. — Vol. 98, № 2. — P. 140–148.
14. Miller J.T., O'Rourke R.A., Crawford M.H. Left atrial enlargement: an early sign of hypertensive heart disease // *Am. Heart J.* — 1988. — Vol. 116. — P. 1048–1051.
15. Rodrigues A.C., Scannavacca M.L., Caldas M.A. et al. Left atrial function after ablation for paroxysmal atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* — 2009. — Vol. 103, № 3. — P. 395–398.
16. Saraiva R.M., Yamano T., Matsumura Y. et al. Left atrial function assessed by real-time 3-dimensional echocardiography is related to right ventricular systolic pressure in chronic mitral regurgitation // *Am. Heart J.* — 2009. — Vol. 158, № 2. — P. 309–316.
17. Anvar A.M., Geleijnse M.L., Soliman O.I. et al. Left atrial Frank-Starling law assessed by real-time, three-dimensional echocardiographic left atrial volume changes // *Heart.* — 2007. — Vol. 93, № 11. — P. 1393–1397.
18. Бартош Ф.Л., Бартош Л.Ф., Адонина Т.С. Особенности диастолической функции левого желудочка у больных гипертонической болезнью с фибрилляцией предсердий // *Артериальная гипертензия.* — 2012. — Т. 18, № 2. — С. 142–147. / Bartosh F.L., Adonina T.S. Peculiarities of left ventricular diastolic function in essential hypertensive patients with atrial fibrillation // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya].* — 2012. — Vol. 18, № 2. — P. 142–147 [Russian].
19. Барсуков А.В., Зобнина М.П., Багаева З.В. Гипертрофия левого желудочка при артериальной гипертензии: в фокусе проблемы — актуальные вопросы прогноза // *Материалы четырнадцатой науч.-практич. конф. «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы».* — М., 2012. — С. 227–231. / Barsukov A.V., Zobnina M.P., Bagaeva Z.V. Left ventricular hypertrophy in essential hypertension: actual questions of prognosis is in focus of the problem // *Materials of fourteenth scientific-practical conference «Diagnostic and treatment of cardiovascular system regulation disturbances».* — Moscow, 2012. — P. 227–231 [Russian].
20. Azzam Z.S., Saldias F.J., Comellas A., Ridge K.M., Rutschman D.H., Sznajder J.I. Catecholamines increase lung edema clearance in rats with increased left atrial pressure // *J. Appl. Physiol.* — 2001. — Vol. 90, № 3. — P. 1088–1094.
21. Dietz J.R. Mechanisms of atrial natriuretic peptide secretion from the atrium // *Cardiovasc. Res.* — 2005. — Vol. 68, № 1. — P. 8–17.
22. Cheeivia A.N., Ahmed M.W., Kadish A.H., Goldberger J.J. Effects of autonomic stimulation and blockade on signal-averaged P wave duration // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1995. — Vol. 26, № 2. — P. 497–502.
23. Gami A.S., Hodges D.O., Herges R.M. et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 49, № 5. — P. 565–571.

24. Baranchuk A., Healey J., Simpson C. et al. Atrial overdrive pacing in sleep apnea: a meta-analysis // *Europace*. — 2009. — Vol. 11, № 8. — P. 1037–1040.
25. Akutsu Y., Kaneko K., Kodama Y. et al. Sympathetic function by mIBG and permanent AF // *J. Am. Coll. Cardiol., Cardiovasc. Imaging*. — 2011. — Vol. 4, № 1. — P. 78–86.
26. Dorian P., Singh B.N. Upstream therapies to prevent atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* — 2008. — Vol. 10, suppl. H. — P. H11–H3.
27. Kurdi M., Booz G.W. New Take on the Role of angiotensin II in cardiac hypertrophy and fibrosis // *Hypertension*. — 2011. — Vol. 57, № 6. — P. 1034–1038.
28. Xu J., Carretero O.A., Liao T.D. et al. Local angiotensin II aggravates cardiac remodeling in hypertension // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2010 — Vol. 299, № 5. — P. H1328–H1338.
29. L'Allier P.L., Ducharme A., Keller P., Yu H., Guertin M.C., Tardif J.C. Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 44, № 1. — P. 159–164.
30. Di Zhang A., Soukaseum C., Escoubet B. et al. Cross-talk between mineralocorticoid and angiotensin II signaling for cardiac remodeling // *Hypertension*. — 2008. — Vol. 52, № 6. — P. 1060–1067.
31. Yagi S., Akaike M., Aihara K. et al. Endothelial nitric oxide synthase-independent protective action of statin against angiotensin II-induced atrial remodeling via reduced oxidant injury // *Hypertension*. — 2010. — Vol. 55, № 4. — P. 918–923.
32. Nakamura T., Kataoka K., Fukuda M. et al. Critical role of apoptosis signal-regulating kinase 1 in aldosterone/salt-induced cardiac inflammation and fibrosis // *Hypertension*. — 2009. — Vol. 54, № 3. — P. 544–551.
33. Kuwahara F., Tokuda K., Kai H. et al. Hypertensive myocardial fibrosis and diastolic dysfunction: another model of inflammation? // *Hypertension*. — 2004. — Vol. 43, № 4. — P. 739–745.
34. Graf K., Schaefer-Graf U.M. Is Smad3 the key to inflammation and fibrosis in hypertensive heart disease? // *Hypertension*. — 2010. — Vol. 55, № 5. — P. 1088–1089.
35. Boldt A., Wetzel U., Weigl J. et al. Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 42, № 10. — P. 1785–1792.
36. McEwan P., Gray G., Cherry L. et al. Differential effects of angiotensin II on cardiac cell proliferation and intramyocardial perivascular fibrosis // *Circulation*. — 1998. — Vol. 98, № 24. — P. 2765–2773.
37. Nakashima H., Kumagai K., Urata H. et al. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation // *Circulation*. — 2000. — Vol. 101, № 22. — P. 2612–2617.
38. Lijnen P., Petrov V. Introduction of cardiac fibrosis by aldosterone // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 2000. — Vol. 32, № 6. — P. 865–879.
39. Stumpf W. Steroid hormones and the cardiovascular system direct actions of estradiol, progesterone, testosterone, gluco- and mineralocorticoids, and solatriol [vitamin D] on central nervous regulatory and peripheral tissues // *Experimentia*. — 1990. — Vol. 46, № 1. — P. 13–25.
40. Watson T., Karthikeyan V.J., Lip G. et al. Atrial fibrillation in primary aldosteronism // *J. Renin-Ang-Ald. System*. — 2009. — Vol. 10, № 4. — P. 190–194.
41. Oakley C. Genesis of arrhythmias in the failing heart and therapeutic implications // *Am. J. Cardiol.* — 1991. — Vol. 67, № 12. — P. 26C–28C.
42. Goette A., Staack T., Rocken C. et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 35, № 6. — P. 1669–1677.
43. Барсуков А.В., Глуховской Д.В., Гордиенко А.В. и др. Особенности состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и инсулинорезистентности у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от геометрических особенностей левого предсердия // *Врач-аспирант*. — 2012. — Т. 1, № 4. — С. 123–132. / Barsukov A.V., Glukhovskoy D.V., Gordienko A.V. et al. Peculiarities of renin-angiotensin-aldosterone system and insulin resistance state in essential hypertension patients depending on geometric features of left atrium // *Physician-postgraduate Student [Vrach-aspirant]*. — 2012. — Vol. 1, № 4. — P. 123–132 [Russian].
44. Doronin S.V., Potarova I.A., Lu Z. et al. Angiotensin receptor type 1 forms a complex with the transient outward potassium channel Kv4.3 and regulates its gating properties and intracellular localization // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279, № 46. — P. 48231–48237.
45. Tagawa H., Wang N., Narishige T., Ingber D.E., Zile M.R., Cooper G. 4th. Cytoskeletal mechanics in pressure-overload cardiac hypertrophy // *Circulat. Res.* — 1997. — Vol. 80, № 2. — P. 281–289.
46. Nattel S. Driver regions in atrial fibrillation associated with congestive heart failure: where are they, and what are they telling us? // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 2005. — Vol. 16, № 12. — P. 1359–1361.
47. Ausma J., Litjens N., Lenders M.H. et al. Time course of atrial fibrillation-induced cellular structural remodeling in atria of the goat // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 2001. — Vol. 33, № 12. — P. 2083–2094.
48. Ausma J., Coumans W.A., Duimel H., Van der Vusse G.J., Allessie M.A., Borgers M. Atrial high energy phosphate content and mitochondrial enzyme activity during chronic atrial fibrillation // *Cardiovasc. Res.* — 2000. — Vol. 47, № 4. — P. 788–796.
49. Watanabe T., Takeishi Y., Hirono O. et al. C-reactive protein elevation predicts the occurrence of atrial structural remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation // *Heart Vessels*. — 2005. — Vol. 20, № 2. — P. 45–49.
50. Demellis J., Panaretou M. Left atrial function in patients with a high C-reactive protein level and paroxysmal atrial fibrillation // *Acta Cardiol.* — 2006. — Vol. 61, № 5. — P. 507–511.
51. Rutter M. K., Meigs J.B., Sullivan L.M. et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham offspring study // *Circulation*. — 2004. — Vol. 110, № 4. — P. 380–385.
52. Garanty-Bogacka B., Syrenicz M., Syrenicz A. et al. Relation of acute-phase reaction and endothelial activation to insulin resistance and adiposity in obese children and adolescents // *Neuro Endocrinol. Lett.* — 2005. — Vol. 26, № 5. — P. 473–479.
53. Henareh L., Jogestrand T., Agewall S. Glucose intolerance is associated with c-reactive protein and intima-media anatomy of the common carotid artery in patients with coronary heart disease // *Diabet. Med.* — 2005. — Vol. 22, № 9. — P. 1212–1217.
54. Moran A., Steffen Lyn M., Steinberger J. et al. Relation of c-reactive protein to insulin resistance and cardiovascular risk factors in youth // *Diabetes Care*. — 2005. — Vol. 28, № 7. — P. 1763–1768.
55. D'Alessandris C., Lauro R., Presta I. et al. C-reactive protein induces phosphorylation of insulin receptor substrate-1 on Ser (307) and Ser (612) in L6 myocytes, thereby impairing the insulin signalling pathway that promotes glucose transport // *Diabetologia*. — 2007. — Vol. 50, № 4. — P. 840–849.
56. Свёклина Т.С. Комплексная клинико-анамнестическая, лабораторно-инструментальная и прогностическая оценка больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и фибрилляцией предсердий: автореф. дис....

- канд. мед. н. — СПб., 2011. — 24 с. / Sveklina T.S. Complex clinico-anamnestic, laboratory-instrumental and prognostic assessment of essential hypertension patients in combination with type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation: abstract of thesis of Candidate's dissertation. — St Petersburg, 2011. — 24 p. [Russian].
57. Насонов Е.Л., Панюкова Е.В., Александрова Е.Н. С-реактивный белок — маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные) // Кардиология. — 2002. — Т. 42, № 7. — С. 53–62. / Nasonov E.L., Panyukova E.V., Alexandrova E.N. C-reactive protein — marker of inflammation in atherosclerosis (new data) // *Cardiology [Kardiologiya]*. — 2002. — Vol. 42, № 7. — P. 53–62 [Russian].
58. Festa A., D'Agostino R., Howard G. et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS) // *Circulation*. — 2000. — Vol. 102, № 1. — P. 42–47.
59. Тарасова О.А. Роль маркеров воспаления при фибрилляции предсердий // *Врач-аспирант*. — 2007. — Т. 16, № 1. — С. 49–53. / Tarasova O.A. The role of inflammation markers in atrial fibrillation // *Physician-Postgraduate student [Vrach-aspirant]*. — 2012. — Vol. 12, № 1 — P. 49–53 [Russian].
60. Барсуков А.В., Свёклина Т.С., Шустов С.Б. Показатели гормонально-регуляторной активности жировой ткани у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и/или фибрилляцией предсердий // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. — 2011. — № 2, прил. — С. 41. / Barsukov A.V., Sveklina T.S., Shustov S.B. Parameters of hormonal-regulatory fat tissue activity in essential hypertension patients in combination with type 2 diabetes mellitus and/or atrial fibrillation // *Announcer of Military Medical Academy (Vestnik Voenno-meditsinskoy Akademii)*. — 2011. — № 2 (Appendix). — P. 41 [Russian].
61. Burstein B., Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation // *Am. J. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 51, № 8. — P. 801–809.
62. Yu W., Chen S., Lee S. et al. Tachycardia-induced change of atrial refractory period in humans: rate dependency and effects of antiarrhythmic drugs // *Circulation*. — 2006. — Vol. 97. — P. 2331–2337.
63. Madu E. C., Baugh D.S., Gbadebo T.D. et al. Effect of ethnicity and hypertension on atrial conduction: evaluation with high-resolution P-wave signal averaging // *Clin. Cardiol.* — 2001. — Vol. 24, № 9. — P. 597–602.
64. Shang L.L., Sanyal S., Pfahnl A.E. et al. NF- B-dependent transcriptional regulation of the cardiac *scn5a* sodium channel by angiotensin II // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* — 2008. — Vol. 294, № 1. — P. 372–379.
65. Kasi V.S., Xiao H.D., Shang L.L. et al. Cardiac-restricted angiotensin-converting enzyme overexpression causes conduction defects and connexin dysregulation // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2007. — Vol. 293, № 1. — P. H182–H192.
66. Татарский Б.А., Казенова Н.В., Серебряков Н.В. Прямой блокатор ренина при лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий // *Артериальная гипертензия*. — 2010. — Т. 16, № 1. — С. 74–81. / Tatarskiy B.A., Kazenova N.V., Serebryakov N.V. Direct renin blocker in the treatment of atrial fibrillation // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertensziya]*. — 2012. — Vol. 16, № 2. — P. 74–81 [Russian].
67. Houmsse M., Tyler J., Kalbfleisch S. Supraventricular tachycardia causing heart failure // *Curr. Opinion. Cardiol.* — 2011. — Vol. 26, № 3. — P. 261–269.
68. Bett G.C., Sachs F. Cardiac mechanosensitivity and stretch-activated ion channels // *Trends Cardiovasc. Med.* — 1997. — Vol. 7, № 1. — P. 4–8.
69. Sarubbi B., Ducceschi V., D'Andrea A. et al. Atrial fibrillation: what are the effects of drug therapy on the effectiveness and complications of electrical cardioversion? // *Can. J. Cardiol.* — 1998. — Vol. 14, № 10. — P. 1267–73.
70. Zeng T., Bett G., Sachs F. Stretch-activated whole cell currents in cardiac myocytes // *Am. J. Physiol.* — 2000. — Vol. 278, № 2. — P. H548–H557.
71. Kamkin A., Kiseleva I., Wagner K.D. et al. Mechanoelectric feedback in right atrium after ventricular infarction in rats // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 2000. — Vol. 33, № 3. — P. 465–477.
72. Zhang J., Qin Y., Zheng X. et al. The relationship between human serum resistin level and body fat content, plasma glucose as well as blood pressure // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* — 2002. — Vol. 82, № 23. — P. 1609–1612.
73. Камкин А.Г., Киселева И.С., Ярыгин В.Н. Ионные механизмы механоэлектрической обратной связи у клеток сердца // *Успехи физиол. наук*. — 2001. — Т. 32. — С. 75–104. / Kamkin A.G., Kiselev I.S., Yarygin V.N. Ionic mechanisms of mechanoelectric feedback in cardiomyocytes // *Successes of physiological sciences (Uspehi Fisiologicheskikh Nauk)*. — 2001. — Vol. 32. — P. 75–104 [Russian].
74. Gershlick A. H. Treating the non-electrical risks of atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* — 1997. — Vol. 18, Suppl. C. — P. 19–26.
75. Барсуков А.В., Глуховской Д.В., Бабанова А.Я., Зобнина М.П. Особенности ремоделирования левого предсердия у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от состояния углеводного обмена // *Сб. науч. работ врачей 442 ОБКГ МО РФ*. — СПб., 2011. — С. 289. / Barsukov A.V., Glukhovskoy D.V., Babanova A.Y., Zobnina M.P. Peculiarities of left atrial remodeling in essential hypertension patients depending on carbohydrate exchange state // *Collection of the scientific papers of physicians of 442 OVKG MO RF*. — St Petersburg, 2011. — P. 289 [Russian].