

УДК 612.172

ДИСПЕРСИЯ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ НЕ ОПРЕДЕЛЯЕТ РИСК РАЗВИТИЯ РЕПЕРФУЗИОННЫХ АРИТМИЙ ПРИ ИЗМЕНЕНИИ ДЛИТЕЛЬНОСТИ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ В ПЕРФУЗИРУЕМОЙ ОБЛАСТИ В МОДЕЛИ ОСТРОЙ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ У КРЫС

Берникова О.Г., Седова К.А., Дуркина А.В.

Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар, e-mail: bernikovaog@gmail.com

При изменении длительности реполяризации в перфузируемой области в модели острой ишемии и последующей реперфузии у 30 анестезированных крыс проведена оценка связи между показателями де- и реполяризации миокарда с возникновением реперфузионных желудочковых тахикардий. Время активации (AT), время реполяризации (RT) и длительность реполяризации (ARI) были определены в каждой из 64 униполярных электрограмм, зарегистрированных с помощью эпикардальной матрицы в ишемической и неишемической зонах. Рассчитаны глобальная и пограничная дисперсии реполяризации. Немедленно после коронарной окклюзии части животных вводился пинацидил (Pin, 0,3 мг/кг, в/в, n = 11) для уменьшения длительности реполяризации; тетраэтиламмоний (TEA, 4 мг/кг, в/в, n = 9) для увеличения длительности реполяризации в перфузируемой зоне, плацебо (контроль, n = 10). Время активации увеличивалось, а длительность реполяризации уменьшалась в зоне ишемии во всех группах животных, в то время как в перфузируемой зоне RT(ARI) укорачивались в группе Pin, удлинялись в группе TEA в период ишемии и реперфузии, при неизменном времени активации. Коронарная окклюзия приводила к росту дисперсий реполяризации во всех группах животных, но наименьшие значения наблюдались в группе Pin, наибольшие – в группе TEA. В группе Pin у 2 из 11 животных развилась ЖТ/ФЖ на первых минутах реперфузии, в группе TEA – у 9 из 9, в контрольной группе – у 6 из 10. В модели однофакторной логистической регрессии параметры дисперсии реполяризации не были связаны с развитием реперфузионных аритмий, несмотря на то, что являются известными аритмогенными факторами. Предиктором развития реперфузионных ЖТ/ФЖ была длительность реполяризации в перфузируемой области.

Ключевые слова: реполяризация, дисперсия реполяризации, ишемия, реперфузия, реперфузионные аритмии, аритмогенез

REPOLARIZATION DISPERSION DOESN'T DETERMINE THE RISK OF REPERFUSION ARRHYTHMIAS UNDER MODULATING OF REPOLARIZATION DURATION IN PERFUSED AREA IN THE MODEL OF ACUTE ISCHEMIA-REPERFUSION IN RATS

Bernikova O.G., Sedova K.A., Durkina A.V.

Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Syktывkar, e-mail: bernikovaog@gmail.com

Under the modulating of the duration of repolarization in the perfused area in the model of acute ischemia and subsequent reperfusion in 30 anesthetized rats, the association between the parameters of myocardial de- and repolarization and the occurrence of ventricular reperfusion tachyarrhythmias was evaluated. Activation time (AT), repolarization time (RT) and repolarization duration (ARI) were determined in each of 64 unipolar electrograms recorded using the epicardial array in the ischemic and nonischemic zones. The global and borderline dispersion of repolarization were calculated. Immediately, after coronary occlusion, pinacidil (Pin, 0.3 mg/kg, i.v., n = 11) was administered to decrease the duration of repolarization in perfused area, tetraethylammonium (TEA, 4 mg/kg, i.v., n = 9) – to increase repolarization duration in the perfused zone and placebo (control, n = 10). The activation time increased, and the duration of repolarization decreased in the ischemic zone in all groups of animals, while in the perfused zone RT(ARI) shortened in the Pin group and lengthened in the TEA group during ischemia and reperfusion under the stable activation time. Coronary occlusion led to dispersions of repolarization increase in all groups of animals, but the lowest values were observed in the Pin group, the highest in the TEA group. The incidence of VT/VF in the first minutes of reperfusion in the Pin group was 2 out of 11 animals, in the TEA group – 9 out of 9, in the control group – 6 out of 10. In logistic regression analysis, the parameters of repolarization dispersion were not associated with the incidence of reperfusion arrhythmias, despite it is known as arrhythmogenic factor. The predictor of reperfusion VT/VF was the duration of repolarization in the perfused area.

Keywords: repolarization, dispersion of repolarization, ischemia, reperfusion, reperfusion arrhythmias, arrhythmogenesis

Внезапная сердечная смерть (ВСС) лидирует среди причин смертности в развитых странах в течение последних десятилетий [1]. Причиной ВСС в 80% случаев являются желудочковые тахикардии (фибрилляция желудочков и желудочковая тахикардия, ФЖ/ЖТ) [2]. Реперфузионные

аритмии являются признаком успешного восстановления кровотока, но повышают смертность пациентов вследствие спонтанного или медикаментозного тромболизиса на догоспитальном этапе, после проведенных интервенционных мероприятий на коронарных сосудах – на госпитальном,

а также в долгосрочной перспективе [3]. Базовыми механизмами аритмогенеза в условиях ишемии и реперфузии являются: появление волн реентри, триггерная активность и аномальный автоматизм. Ишемическая зона с нарушенной возбудимостью, замедленным проведением, укороченным потенциалом действия формирует выраженную дисперсию реполяризации. На границе пораженной и здоровой области формируется однонаправленный блок проведения, что создает условия для возникновения реентри [4]. Увеличенная дисперсия реполяризации не всегда является определяющим фактором аритмогенеза, но повышает риск развития аритмий [5]. Возникновение триггерной активности связано с усугублением кальциевой перегрузки, неравномерным восстановлением длительности реполяризации в ишемической и околоишемических областях и появлением ранних и поздних постдеполяризаций в условиях нарушения коронарного кровотока и его восстановления [6]. Особую роль в развитии аритмий играет пограничная зона. За счет близости к ишемической зоне, эта область с сохраненной коронарной перфузией, может стать источником запуска волн реентри [7] и триггерной активности. Если в пограничной зоне длительность реполяризации уменьшается, что возможно при возникновении токов повреждения между ишемической и здоровой областью миокарда [8], то в условиях ишемической кальциевой перегрузки высок риск развития поздних постдеполяризаций [9]. Длительность реполяризации в пограничной зоне может быть увеличена за счет влияния свободных форм кислорода и кальциевой перегрузки на потенциал действия кардиомиоцитов, в этой ситуации возможно появление ранних постдеполяризаций [10]. В ранее проведенных нами исследованиях была обнаружена ретроспективная связь между увеличенной длительностью реполяризации в перфузируемой области миокарда и реперфузионными аритмиями [11]. Таким образом, электрофизиологические характеристики пограничной (перфузируемой) области миокарда оказывают важное влияние на аритмогенез. Возможно ли, изменяя длительность реполяризации в перфузируемой области миокарда, влиять на возникновение реперфузионных аритмий? Какова роль модифицируемой дисперсии реполяризации на аритмогенез в данной модели?

Цель исследования: определить роль дисперсии реполяризации в возникновении реперфузионных аритмий при изменении длительности реполяризации в перфузируемой области миокарда в модели ишемии-реперфузии у крыс.

Материалы и методы исследования

Эксперименты проведены на 4–5-месячных самцах крыс линии Wistar весом 160–200 г. Работа с животными проводилась согласно международным правилам (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 8th Edition, National Academies Press (US) 2011) и была одобрена локальным этическим комитетом Института физиологии Коми НЦ УрО РАН. Крысы были наркотизированы золетилом (10 мг/кг, в/м) и ксилазином (2 мг/кг, в/м), интубированы и переведены на искусственную вентиляцию легких. После выполнения срединной стернотомии при спонтанном синусно-предсердном ритме были зарегистрированы униполярные электрограммы с использованием 8*8 электродной матрицы от эпикарда верхушки и основания правого и левого желудочка при помощи 144-канальной системы для синхронной регистрации электрических потенциалов сердца с дискретизацией сигнала 4000 Гц (Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН совместно с ООО «Альтоника», г. Москва). Верхушка левого желудочка соотносилась с областью ишемии, верхушка правого желудочка – с неишемизированной (перфузируемой) областью. ЭКГ регистрировалась с помощью стандартных отведений от конечностей. Модель острой коронарной окклюзии создавалась путем обратимого лигирования ствола левой коронарной артерии (ЛКА) в течение 5 мин, с последующей 15-минутной реперфузией.

Животные были разделены на 3 группы: контрольная группа (Control, n = 10), группа Pin (n = 11), в которой после лигирования ЛКА незамедлительно в системный кровоток через бедренную вену вводился препарат, укорачивающий длительность реполяризации в перфузируемой области – пинацидил (Pinacidil monohydrate, Sigma-Aldrich GmbH, Germany) в дозе 0,3 мг/кг; в группе ТЕА (n = 9) вводился препарат, увеличивающий длительность реполяризации – тетраэтиламмоний (Tetraethylammonium chloride, Sigma-Aldrich GmbH, Germany) в дозе 4 мг/кг; животным группы контроля вводился физиологический раствор в эквивалентном объеме. Предполагалось, что после лигирования ЛКА препараты не попадали в ишемизированную (неперфузируемую) область.

Униполярные электрограммы регистрировали в исходном состоянии, во время окклюзии ЛКА и в начале реперфузии (5 мин). В каждом отведении определяли время активации (АТ) и время окончания реполяризации (RT) соответственно, как dV/dt min в период QRS комплекса и dV/dt max

в период Т волны. Длительности интервала активация-реполяризация (ARI), служившего суррогатным показателем длительности потенциала действия, определяли как разность между RT и AT. Были рассчитаны глобальная дисперсия реполяризации, как разность между максимальным и минимальным значениями RT во всех зарегистрированных отведениях ПЖ и ЛЖ, пограничная дисперсия реполяризации – как разность между максимальным и минимальными значениями RT между ишемической и перфузируемой зонами. В период реперфузии по данным эпикардиального картирования и ЭКГ проведена оценка возникающих желудочковых аритмий. Степень ишемического повреждения оценивалась по числу эпикардиальных отведений с подъемом сегмента ST, зарегистрированных матрицей в области ишемии.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ BIOSTAT 6.7.1 и SPSS Statistic 23. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [Me (25; 75)]. Критерий Фридмана использовали для парных сравнений внутри группы до и во время воздействия, критерии Манна – Уитни для сравнения групп, хи-квадрат для оценки вероятности развития аритмий. С помощью метода однофакторной линейной регрессии проверяли связь между аритмиями и электрофизиологическими показателями. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Реперфузионные желудочковые аритмии

При оценке реперфузионных аритмий учитывались желудочковые тахикардии, сопровождающиеся нарушением системной гемодинамики – фибрилляция желудочков и желудочковая тахикардия, которые являются эквивалентом ВСС в клинической ситуации. Реперфузионные аритмии наблюдались в течение 1–2 минуты после начала реперфузии. В группе контроля из 10 крыс у 6 развилась ФЖ/ЖТ, в группе пинацидила из 11 крыс у 2 наблюдалась ЖТ, в группе ТЕА у 9 из 9 животных развились ФЖ/ЖТ. Таким образом, в группе Pin жизнеугрожающие реперфузионные аритмии встречались реже, а в группе ТЕА чаще ($\chi^2 = 13,562$, $p = 0,002$).

Электрофизиологические параметры

Зона ишемии. Размер области ишемического повреждения не отличался между группами: 87(88-95)% отведений – в контрольной группе, 84 (75–100)% – в группе

Pin, 86 (81–95)% – в группе ТЕА ($p > 0,005$). В зоне ишемии для всех животных было характерно увеличение времени активации (AT), уменьшение времени (RT) и длительности реполяризации (ARI) в течение 5 мин окклюзии ЛКА (табл. 1), т.е. наблюдалось типичное для ишемических условий замедление скорости охвата возбуждением и уменьшение длительности ПД, эквивалентом которого является ARI [12].

Перфузируемая (неишемическая) область. В группе контроля в неишемической области в ходе эксперимента показатели деполяризации не изменялись (табл. 1). В группе Pin в период ишемии и в начале реперфузии происходило уменьшение RT и ARI, при неизменном AT. В группе ТЕА время активации не изменялось, но увеличивались показатели реполяризации (табл. 1).

Пинацидил является открывателем АТФ-зависимых калиевых каналов, вызывает гиперполяризацию мембраны, уменьшает амплитуду и длительность ПД, кальциевую перегрузку и время сокращения кардиомиоцита [13], поэтому он приводил к укорочению ARI и RT. Пинацидил относят к антиангинальным препаратам, уменьшающим пред- и постнагрузку за счет расслабления гладкомышечных клеток, но его влияние на аритмогенез неоднозначно – в исследованиях он показывал и антиаритмогенный, и проаритмогенный эффект в условиях ишемии-реперфузии [14].

В нашей работе в группе пинацидила желудочковые тахикардии встречались реже, чем в группе контроля и в группе ТЕА. Возможно, противоречивые данные о влиянии пинацидила на возникновение аритмий связаны с разным дизайном исследований (работы *in vitro*, *in vivo*, разный способ применения препарата). Можно предположить, что обработка пинацидилом изолированных микропрепаратов миокарда или использование пинацидила в ишемизированных условиях вызовет еще большее укорочение ПД, что приведет к выраженной гетерогенности электрофизиологических свойств миокарда и будет способствовать возникновению реентри [15]. В нашем исследовании пинацидил использовался как препарат, укорачивающий ПД исключительно в перфузируемой области, тогда как параллельно в соседней- ишемизированной зоне также происходило уменьшение длительности ПД. Соответственно, пинацидил уменьшал гетерогенность реполяризации между ишемической и перфузируемой зонами, что и привело к уменьшению дисперсии реполяризации в группе Pin и меньшей встречаемости реперфузионных аритмий.

Тетраэтиламмоний – это неспецифический блокатор калиевых каналов. Блокируя калиевые токи, он увеличивает длительность ПД. В перфузируемой области RT и ARI увеличивались в период ишемии и реперфузии, при этом AT оставалось неизменным. Удлинение RT(ARI) в перфузируемой области на фоне одновременного уменьшения RT (ARI) в зоне ишемии приводило к увеличению дисперсии реполяризации как глобальной, так и пограничной.

Дисперсии реполяризации. Глобальная и пограничная дисперсии реполяризации увеличивались в период ишемии и репер-

фузии во всех экспериментальных группах (табл. 1). В группе пинацидила как глобальная, так и пограничная дисперсии реполяризации были меньше по сравнению с группой контроля в период ишемии и на первой минуте реперфузии (табл. 1). В группе TEA в перфузируемой области показатели реполяризации увеличивались на фоне укорочения в области ишемии, соответственно дисперсия реполяризации была больше в этой группе по сравнению с группой контроля, в которой RT (ARI) не менялись и группой пинацидила, в которой RT(ARI) уменьшались в перфузируемой области (табл. 1).

Таблица 1

Электрофизиологические параметры в группах Control, Pin и TEA исходно, во время ишемии и реперфузии

		Исходно	Ишемия	Реперфузия
ATi	Control	12 (11; 12)	13 (11; 17)*	13 (13; 17)*
	Pin	13 (12; 13)	19 (18; 20)*	17 (16; 18)*
	TEA	11 (11; 11)	18 (16; 20)*	14 (14; 17)
RTi	Control	39 (37; 40)	27 (27; 32) *	29 (26; 36) *
	Pin	38 (36; 39)	34 (31; 36) *	35 (33; 37) *
	TEA	38 (35; 42)	33 (31; 38)*	33 (29; 35) *
ARi	Control	28 (26; 28)	14 (13; 16)*	16 (13; 19) *
	Pin	24 (23; 25)	14 (11; 17)*	18 (16; 20) *
	TEA	26 (25; 30)	13 (11; 22)*	16 (12; 19)*
ATn	Control	11 (10; 11)	11 (10; 12)	11 (10; 12)
	Pin	12 (12; 13)	11 (11; 12)	12 (11; 12)
	TEA	11 (10; 11)	10 (11; 11)	11 (11; 12)
RTn	Control	37 (35; 39)	37 (36; 39)	37 (35; 38)
	Pin	36 (35; 39)	30 (27; 32)*§	28 (26; 32)*§
	TEA	36 (33; 39)	42 (37; 45)*§	46 (38; 48)*§
ARIn	Control	27 (25; 28)	27 (25; 28)	25 (24; 27)
	Pin	24 (22; 28)	18 (16; 21)*§	15 (15; 19)*§
	TEA	25 (22; 28)	31 (26; 34)* §	35 (26; 37)*§
Глобальная дисперсия RT	Control	2 (2; 5)	9 (6; 11)*	4 (1; 8)\$
	Pin	3 (2; 3)	4 (1; 5) §§	5 (4; 11)*\$
	TEA	3 (2; 5)	9 (5; 15)*	15 (9; 19)*§
Пограничная дисперсия RT	Control	2 (1; 4)	9 (6; 11)*	5 (2; 9)\$
	Pin	1 (1; 3)	3 (2; 4) §§	5 (4; 10)*\$
	TEA	3 (1; 5)	8 (6; 11)	14 (10; 19)*

Примечание. ATi, RTi, ARi – время активации, время реполяризации и длительность реполяризации зоны ишемии; ATn, RTn, ARIn – время активации, время реполяризации и длительность реполяризации неишемической (перфузируемой) зоны;

* – p < 0,05 по сравнению с исходными значениями;

§ – p < 0,05 по сравнению с группой контроля;

\$ – p < 0,05 по сравнению с группой TEA.

Таблица 2

Связь электрофизиологических параметров, зарегистрированных у всех животных в период коронарной окклюзии и в начале реперфузии, с развитием реперфузионных ЖТ/ФЖ в модели однофакторной логистической регрессии (n = 30)

Переменные		ЖТ/ФЖ		
		β	95% ДИ	p
Коронарная окклюзия	ATi	0,976	0,794–1,199	0,815
	RTi	1,069	0,918–1,245	0,391
	ARi	1,070	0,905–1,266	0,429
Реперфузия	RTi	0,943	0,794–1,120	0,501
	ATi	0,975	0,745–1,276	0,855
	ARi	0,886	0,730–1,076	0,223
Коронарная окклюзия	ATn	0,890	0,520–1,523	0,671
	RTn	0,136	0,993–1,146	0,063
	ARIn	1,149	0,997–1,324	0,055
Реперфузия	ATn	0,830	0,482–1,430	0,502
	RTn	1,172	1,022–1,345	0,023
	ARIn	1,173	1,028–1,340	0,018
Коронарная окклюзия	Глобальная дисперсия RT	1,082	0,933–1,256	0,297
Реперфузия	Глобальная дисперсия RT	1,058	0,946–1,183	0,326
Коронарная окклюзия	Пограничная дисперсия RT	1,084	0,918–1,279	0,342
Реперфузия	Пограничная дисперсия RT	1,047	0,941–1,165	0,4

Примечание. ATi, RTi, ARi – время активации, время реполяризации и длительность реполяризации зоны ишемии; ATn, RTn, ARIn – время активации, время реполяризации и длительность реполяризации неишемической (перфузируемой) зоны; β – коэффициент регрессии, ДИ – доверительный интервал.

Предикторы развития реперфузионных желудочковых тахикардий. При помощи однофакторной логистической регрессии мы проверили наличие связи между электрофизиологическими параметрами и возникновением реперфузионных ЖТ/ФЖ у животных всех экспериментальных групп. Ни один из показателей де- и реполяризации зоны ишемии не был ассоциирован с возникновением аритмий, а в перфузируемой области связь с развитием ЖТ/ФЖ имели RT и ARi. Несмотря на рост дисперсии реполяризации и различия между группами в период ишемии и реперфузии, не один из ее параметров не показал себя как предиктор реперфузионных тахикардий (табл. 2). Увеличение дисперсии реполяризации связано с высоким риском развития аритмий [5], но не всегда достаточно для реализации аритмогенного действия. Предикторами аритмий в нашей экспериментальной модели стали параметры реполяризации перфузируемой области, что говорит о том, что риском возникновения реперфузионных аритмий можно управлять, изменяя длительность реполяризации в перфузируемой области после наступления коронарной окклюзии, но решающим фак-

тором в аритмогенезе станет не модифицируемая дисперсия реполяризации между зонами, а непосредственно сама длительность реполяризации в соседней к зоне ишемии области, что подразумевает не только механизм развития аритмий по типу реэнтри, но, вероятнее всего, и по типу триггерной активности [6].

Выводы

Дисперсия реполяризации не ассоциирована с развитием реперфузионных желудочковых тахикардий при изменении длительности реполяризации в перфузируемой области в модели острой ишемии-реперфузии. Предиктором ЖТ/ФЖ является непосредственно длительность реполяризации в перфузируемой области миокарда.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-315-00339.

Список литературы

1. Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012. vol. 380. № 9859. P. 2095–2128. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.

2. Adabag A.S., Peterson G., Apple F.S., Titus J., King R., Luepker R.V. Etiology of sudden death in the community: results of anatomical, metabolic, and genetic evaluation. *Am. Heart J.* 2010. vol. 159. № 1. P. 33–39. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.10.019.
3. Mehta R.H., Starr A.Z., Lopes R.D. et al. Relationship of sustained ventricular tachyarrhythmias to outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention with varying underlying baseline risk. *Am. Heart J.* 2011. vol. 161. № 4. P. 782–789. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.01.005.
4. Wit A.L. Basic electrophysiologic mechanisms of sudden cardiac death caused by acute myocardial ischemia and infarction. *Card. Electrophysiol. Clin.* 2017. vol. 9. № 4. P. 525–536. DOI: 10.1016/j.ccep.2017.07.004.
5. Coronel R., Wilms-Schopman F.J., Opthof T., Janse M.J. Dispersion of repolarization and arrhythmogenesis. *Heart Rhythm.* 2009. vol. 6. № 4. P. 537–543. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.01.013.
6. Weiss J.N., Garfinkel A., Karagueuzian H.S., Chen P.S., Qu Z. Early afterdepolarizations and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2010. vol. 7. № 12. P. 1891–1899. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.09.017.
7. Jie X., Trayanova N.A. Mechanisms for initiation of reentry in acute regional ischemia phase 1B. *Heart Rhythm.* 2010. vol. 7. № 3. P. 379–386. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.11.014.
8. Coronel R., Wilms-Schopman F.J., Opthof T., van Capelle F.J., Janse M.J. Injury current and gradients of diastolic stimulation threshold, TQ potential, and extracellular potassium concentration during acute regional ischemia in the isolated perfused pig heart. *Circ. Res.* 1991. vol. 68. № 5. P. 1241–1249.
9. Hayashi H., Terada H., McDonald T.F. Arrhythmia and electrical heterogeneity during prolonged hypoxia in guinea pig papillary muscles. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1997. vol. 75. № 1. P. 44–51.
10. Song Y., Shryock J.C., Wagner S., Maier L.S., Belardinelli L. Blocking late sodium current reduces hydrogen peroxide-induced arrhythmogenic activity and contractile dysfunction. *J. P. E. T.* 2006. vol. 318. № 1. P. 214–222. DOI: 10.1124/jpet.106.101832.
11. Bernikova O.G., Sedova K.A., Artyeva N.V., Ovechkin A.O., Kharin S.N., Shmakov D. N., Azarov J. E. Repolarization in perfused myocardium predicts reperfusion ventricular tachyarrhythmias. *J. Electrocardiol.* 2018. vol. 51. № 3. P. 542–548. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2017.12.003.
12. Zhang H., Jin Y.B., Zhang Z.X., Yang L., Huang Y.C. Effects of electrical heterogeneity on transmural reentry during acute global ischemia. *Gen. Physiol. Biophys.* 2010. vol. 29. № 1. P. 12–22.
13. Dong X.Y., Zhu F. Effect of pinacidil on rat ventricular myocytes during transient hypoxia and reperfusion. *Genet. Mol. Res.* 2014. vol. 13. № 4. P. 8197–8208. DOI: 10.4238/2014.October.8.1.
14. Chang M.G., de Lange E., Calmettes G., Garfinkel A., Qu Z., Weiss J.N. Pro- and antiarrhythmic effects of ATP-sensitive potassium current activation on reentry during early afterdepolarization-mediated arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2013. vol. 10. № 4. P. 575–582. DOI: 10.1016/j.hrthm.2012.12.017.
15. Ferrier G.R., Howlett S.E. Pretreatment with pinacidil promotes arrhythmias in an isolated tissue model of cardiac ischemia and reperfusion. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005. vol. 313. № 2. P. 823–830. DOI: 10.1124/jpet.104.081349.