

Лакомкин В. Л., Абрамов А. А., Просвирнин А. В.,
Терещенко А. С., Арутюнян Г. К., Самко А. Н., Капелько В. И.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
им. академика Е. И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

СТРУКТУРА РАССЛАБЛЕНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ВЕНТРИКУЛОГРАФИИ

Цель	Изучение структуры расслабления левого желудочка (ЛЖ) у пациентов, которым выполняли вен-трикулографию.
Материал и методы	Вентрикулография ЛЖ выполнена у 37 пациентов. Перед катетеризацией каждому выполняли эхокардиографическое исследование; у 6 пациентов фракция выброса (ФВ) ЛЖ была ниже 40%, эти пациенты с систолической дисфункцией не были включены в исследование. У 31 пациента ФВ ЛЖ была выше 50%. В этой группе у 13 пациентов имелась хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II–III функционального класса (ФК) по классификации NYHA, у остальных – ХСН I ФК. У 18 пациентов из 31 имелась стабильная ишемическая болезнь сердца, 50% этих пациентов перенесли инфаркт, у остальных отмечались гипертоническая болезнь, предсердные и желудочковые аритмии. Анализировали динамику снижения давления в ЛЖ с момента максимума скорости падения давления, который обычно совпадает с закрытием аортальных клапанов. Кривую спада давления логарифмировали с помощью натуральных логарифмов и разбивали на 4–5 участков с разной степенью наклона кривой. Для каждого участка вычисляли константу скорости расслабления. Обратная ей величина характеризует константу времени расслабления (τ).
Результаты	У 31 пациента с ФВ ЛЖ 52–60% выявлены 3 типа динамики константы скорости расслабления при снижении давления в изоволюмической фазе: у 9 пациентов изоволюмическая константа расслабления (ИКР) неуклонно повышалась по мере снижения давления, у 13 пациентов она непрерывно снижалась, а у 9 пациентов динамика изменения ИКР была промежуточной – начальное увеличение сменялось снижением.
Заключение	При диастолической дисфункции одна группа пациентов имела тип адаптации, связанный с повышением упругости стенки ЛЖ, а другая – иной тип адаптации, связанный с ее снижением. Каждый тип имеет преимущества и недостатки. Вероятно, это связано с изменениями структуры саркомерного белка коннектина (титина).
Ключевые слова	Диастолическая дисфункция; вентрикулография; расслабление; диастола
Для цитирования	Lakomkin V.L., Abramov A.A., Prosvirnin A.V., Tereshchenko A.S., Arutyunyan G.K., Samko A.N. et al. The Structure of Left Ventricular Relaxation in Case of Ventriculography. Kardiologiia. 2024;64(8):32–38. [Russian: Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Просвирнин А.В., Терещенко А.С., Арутюнян Г.К., Самко А.Н. и др. Структура расслабления левого желудочка у пациентов при вентрикулографии. Кардиология. 2024;64(8):32–38].
Автор для переписки	Лакомкин Владимир Леонидович. E-mail: v.lakomkin@yandex.ru

Введение

Диастолическая дисфункция в настоящее время является превалирующей формой хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. ХСН характеризуется длительным расслаблением, повышенным давлением наполнения, снижением скорости сокращения и уменьшением сердечного выброса [2]. При ХСН нарушение расслабления миокарда представляет серьезную проблему, которая затрагивает большинство пациентов с терминальной стадией ХСН [3, 4]. Оно является также ключевым индикатором диастолической дисфункции. В клинике замедленное расслабление служит независимым диагностическим критерием ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [5].

Расслабление начинается в изоволюмической фазе, его основу составляет извлечение ионов Ca^{2+} из актомиозиновых связей. Оно осуществляется с расходом энергии – до 30% всей энергии на сердечный цикл приходится на эту фазу активного расслабления [6]. Однако этот компонент расслабления не характеризует его заключительную часть, в которой скорость падения давления обычно всегда быстрее, чем скорость удаления Ca^{2+} [3], что указывает на включение некоего дополнительного компонента. Пассивный компонент обеспечивает постепенное восстановление исходной длины саркомеров и определяется свойствами сократительных белков [7].

При анализе процесса расслабления у пациентов обычно ограничиваются определением константы времени

расслабления (τ) в изоволюмической фазе [8]. Исследование пассивного компонента расслабления выполняли только на животных. При логарифмировании кривой давления в ЛЖ морских свинок и собак установлено, что заключительная часть расслабления протекает быстрее, чем в изоволюмической фазе [9, 10]. В основе этого явления лежит феномен «присасывания», обнаруженный в эксперименте на сердце черепахи [11], благодаря которому давление в ЛЖ продолжает снижаться, несмотря на начинающееся наполнение ЛЖ. В выполненной недавно работе на сердцах крыс [12] установлено постепенное ускорение падения давления в ЛЖ при переходе от изоволюмической фазы к ауковолюмической, когда снижение давления в ЛЖ еще продолжается, несмотря на открытие митральных клапанов. Кроме того, на изолированных трабекулах наблюдали ускоренное расслабление в конечной фазе, которое, как полагают, отражает быстрое размыкание поперечных мостиков [13]. В здоровых сердцах наблюдали небольшое удлинение или раскручивание в конце систолы с помощью методов эхокардиографии (ЭхоКГ) и магнитно-резонансной томографии [14–16].

Цель

Детальное изучение структуры расслабления миокарда у пациентов, которым выполняли вентрикулографию ЛЖ.

Материал и методы

Исследование проводили в соответствии с требованиями этического комитета ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е. И. Чазова» Минздрава России (протокол № 232 от 25 декабря 2017 г.) и этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Каждый пациент подписывал информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование. Исследование выполнено у 37 пациентов с различными диагнозами. Преобладающим был диагноз ИБС ($n=22$), из этих пациентов 50% перенесли инфаркт; другие диагнозы: гипертоническая болезнь, предсердные и желудочковые аритмии. В группе пациентов с ФВ ЛЖ выше 50% (31 пациент) II функциональный класс (ФК) ХСН по классификации NYHA был у 6 пациентов, III – у 7 (все с диагнозом ИБС), у остальных – I ФК ХСН. В настоящее время в современных рекомендациях отсутствуют четкие показания к проведению плановой вентрикулографии ЛЖ, в связи с чем критерием выбора пациентов была диастолическая дисфункция с сохраненной ФВ ЛЖ.

Вентрикулографию ЛЖ выполняли у пациентов, отобранных из группы с показанием к коронарографии со стентированием или баллонированием. Критериям включения в исследование соответствовали пациенты мужского и женского пола, старше 18 лет, с различны-

ми проявлениями ИБС, включая перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе; наличие сердечной недостаточности с систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ; подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения. Критический стеноз аортального клапана (АК), недостаточность АК III–IV стадии, наличие тромбов в полости ЛЖ, наличие механического или биологического протеза АК, наличие угрожающих жизни желудочковых нарушений ритма сердца. Пациенты с ФВ ЛЖ менее 50% ($n=6$) были исключены из исследования.

Вентрикулографию ЛЖ осуществляли стандартным методом. После обеспечения артериального доступа (лучевая артерия) и установки интродьюсера 6F в полость ЛЖ по диагностическому проводнику 0,035 дюйма проводили диагностический катетер PigTail 6F. Затем катетер соединяли с системой для мониторинга инвазивного давления и выполняли регистрацию кривой давления в полости ЛЖ.

Эхокардиография

ЭхоКГ выполняли на ультразвуковом аппарате Vivid E9 («GE Healthcare», США) с использованием секторного матричного датчика M5S. Исследование проводили в положении пациента на левом боку и на спине для оценки центрального венозного давления. Регистрацию изображений осуществляли из парастернальной и апикальной позиций. Апикальные 4-, 3- и 2-камерные сечения записывали для расчета параметров глобальной продольной деформации и работы миокарда ЛЖ. Одновременно проводилась синхронизация электрокардиограммы для определения фазы сердечного цикла. На фоне задержки пациентом дыхания записывали от 3 до 5 циклов.

Протокол ЭхоКГ включал стандартные позиции в В, М, РW, СW-режимах; цветовое доплеровское картирование; регистрацию тканевого миокардиального доплера при частоте кадров более 140–150 в секунду. Систолические и диастолические объемы ЛЖ и левого предсердия рассчитывали в В-режиме из апикальной 4- и 2-камерной позиций по модифицированному методу дисков Симпсона. Впоследствии на основе значений конечного диастолического объема (КДО) и конечного систолического объема (КСО) рассчитывали ФВ ЛЖ по формуле:

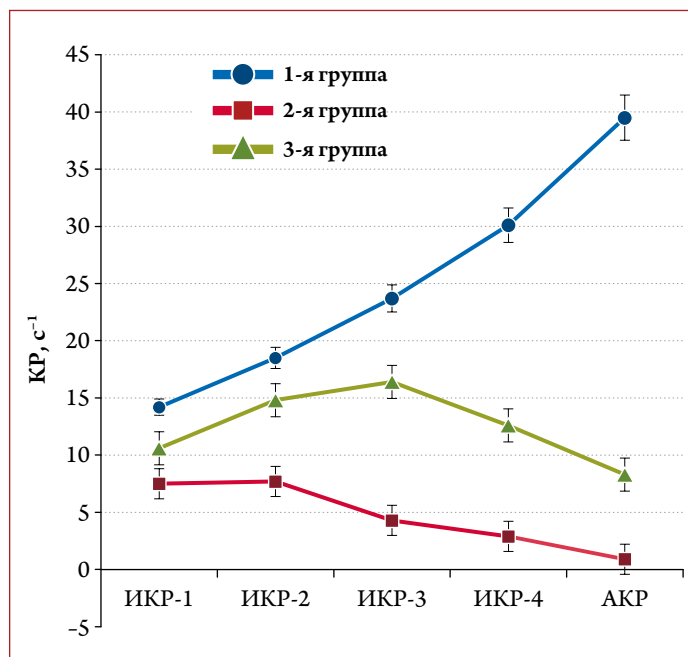
$$\text{ФВ ЛЖ} = (\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО}.$$

Ударный объем рассчитывали как произведение площади поперечного сечения выносящего тракта ЛЖ (ВТАЖ) на интеграл линейной скорости кровотока в ВТАЖ. Площадь поперечного сечения ВТАЖ определяли по формуле

$$S = \pi r^2$$

на основании диаметра ЛЖ, измеренного из парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ в режиме ZOOM

Центральная иллюстрация. Динамика констант скорости расслабления (КР, с^{-1}) у пациентов трех групп



ИКР-1–4 – различные фазы изоволюмического расслабления;
АКР – ауковольюмическое расслабление;
КР – константа скорости расслабления ЛЖ (с^{-1}).

на расстоянии 1 см от АК в середине систолы. Интеграл линейной скорости кровотока рассчитывали путем трансировки спектра, полученного из апикальной 5-камерной позиции в режиме импульсноволнового доплера.

Расчет констант расслабления

Для анализа использовали участок давления в ЛЖ, начинающийся от момента пика скорости падения давления, который точно совпадает с моментом закрытия АК. При использовании натуральных логарифмов отчетливо выявляли от 4 до 5 участков с разной степенью наклона. В каждом участке происходил подбор линии тренда с вычислением величины достоверности аппроксимации R^2 не меньше 0,999. Обратная величина ($1000/\text{константа наклона}$) характеризует константу времени расслабления (τ). Более детально методика изложена в статье V.I. Kapelko и соавт. [12].

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием программного комплекса SPSS Statistica v. 26 («IBM», США) и JMP Pro 17 («SAS», США). Проверку распределения непрерывных показателей на нормальность осуществляли с помощью теста Шапиро–Уилка. Сравнение между группами выполняли сначала с помощью дисперсионного анализа ANOVA, а затем делали апостериорные тесты с поправками на множественное сравнение с помощью метода Холма. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

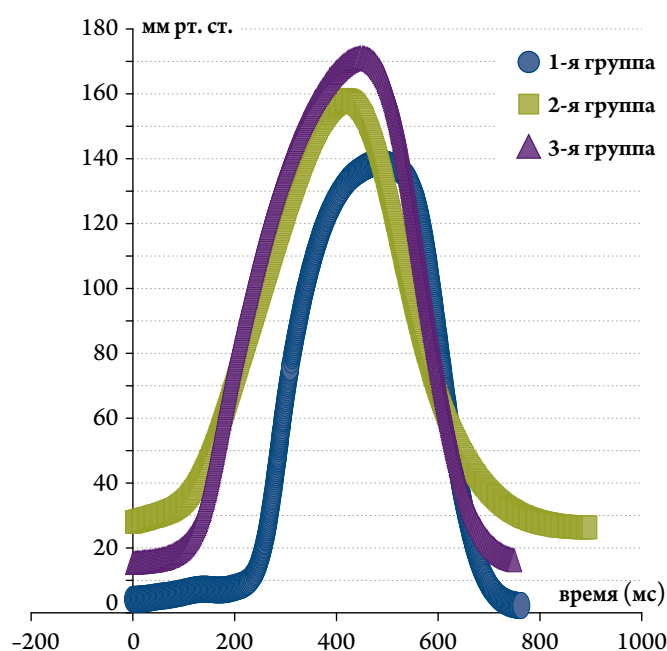
Детальный анализ фазы расслабления ЛЖ у 31 пациента с диастолической дисфункцией позволил выявить 3 типа реакции. У 9 пациентов (1-я группа) константа скорости расслабления неуклонно повышалась по мере снижения давления в изоволюмической фазе, у 13 (2-я группа) – напротив, неуклонно снижалась, и наконец, 3-ю группу ($n=9$) составили пациенты с промежуточной динамикой – начальное ускорение расслабления сменялось его замедлением (Центральная иллюстрация).

Эти группы различались также по форме кривой ЛЖ (рис. 1). Пациенты 1-й группы отличались преобладанием скорости падения давления в ЛЖ над скоростью его нарастания. Для двух других групп эти величины были примерно одинаковыми. Они также отличались от 1-й группы по величине конечного диастолического давления (ДД).

Пациенты 1-й группы отличались низким ДД в ЛЖ и укороченной по сравнению с другими группами длительностью цикла. Для пациентов 2-й группы характерными были высокое ДД в ЛЖ и увеличенная длительность цикла. Третья группа занимала промежуточное положение, но была ближе к 2-й.

Более детальные сведения о кардиогемодинамике этих групп представлены в таблице 1. Показатели 2-й группы отличались от показателей 1-й группы значительно повышенным уровнем ДД и сниженной скоростью развития и падения давления. Показатели 3-й группы занимают промежуточное положение.

Рисунок 1. Типичные сердечные циклы у пациентов трех групп



По оси абсцисс – время (мс),
по оси ординат – величина давления в ЛЖ (мм рт. ст.).

Таблица 1. Кардиодинамика у пациентов трех групп по данным вентрикулографии

Показатель	1-я группа (n=9)	2-я группа (n=13)	3-я группа (n=9)
Частота сердечных сокращений/мин	65±1	66±2	60±6
Систолическое давление в ЛЖ, мм рт. ст.	137±7	130±7	141±8
Минимальное диастолическое давление в ЛЖ, мм рт. ст.	-0,2±0,4	20±2**	7,8±1,1**, #
Конечное диастолическое давление в ЛЖ, мм рт. ст.	11±2	24±2**	15,8±1,6*
Максимальная скорость развития давления в ЛЖ, мм рт. ст./с	910±89	650±73*	890±66
Максимальная скорость снижения давления в ЛЖ, мм рт. ст./с	1190±169	670±85	930±61

* – $p<0,05$; ** – $p<0,001$ по сравнению с 1-й группой; # – $p<0,001$ по сравнению со 2-й группой.

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЛЖ – левый желудочек.

Наши результаты показали широкую вариабельность структуры расслабления у пациентов исследованной группы. Пациенты 1-й группы характеризовались наиболее высокими показателями расслабления и низким минимальным ДД в ЛЖ. В целом по всей выборке между этими величинами существует тесная отрицательная корреляция ($r=-0,71$). Она очевидна, потому что более быстрое расслабление способно в большей степени снизить давление в ЛЖ за тот же промежуток времени.

Результаты ЭхоКГ были примерно одинаковыми во всех группах – $E = 75, 55$ и 66 в 1, 2 и 3-й группах соответственно; $E/m = 10,5 \pm 2,3$, $8,8 \pm 0,7$ и $10,8 \pm 2,4$. В 1-й группе у 2 (22%) пациентов из 9 имелась ХСН II ФК, у остальных – I ФК, средняя величина составляла $1,2 \pm 0,1$. Во 2-й группе у 6 (46%) пациентов из 13 была ХСН II–III ФК, средняя величина составляла $1,8 \pm 0,3$ ($p=0,07$).

Обсуждение

Недавно на сердцах нормальных крыс при логарифмировании кривой давления в ЛЖ установлено, что в изоволюмической фазе константа скорости падения давления неуклонно повышается, вплоть до ауковоломической фазы [12]. Это объясняется постепенным подключением пассивного компонента расслабления, который обеспечивает постепенное восстановление исходной длины саркомеров. В этой роли выступает саркомерный белок коннектин, открытый в 1976 г. [17], но более известный под именем «титин». Его пружиноподобная структура сжимается при сокращении саркомеров и распрямляется при расслаблении, возвращая концы миофибрилл в исходное положение [7, 18]. Эту функцию выполняет его более упругая изоформа N2B, в то время как его более податливая изоформа N2BA оказывает некоторое сопротивление при растяжении миокардиальных волокон во время диастолы. Чем выше упругость пружины, тем быстрее восстанавливается исходная (до сокращения) длина саркомеров за счет ускоренного разрыва актомиозиновых связей [19]. Компьютерное моделирование имитирует это поведение и предполагает, что быстрое удлинение ускоряет расслабление за счет ускорения отсоединения попереч-

ных мостиков [20]. Отмечена корреляция между скоростью расслабления в изоволюмической фазе и удлинением в ауковоломической фазе [21, 22].

Перманентное повышение константы скорости расслабления у пациентов 1-й группы наблюдалось ранее в опытах на контрольных крысах [12]. Но степень повышения отношения АКР/ИКР1, отражающая степень ускорения расслабления ЛЖ, у пациентов оказалась значительно выше. Если у крыс это отношение равнялось 1,8, то у пациентов, согласно данным рисунка Центральной иллюстрации, оно составило 2,8. Эта разница скорее всего обусловлена различием соотношения N2BA/N2B в миокарде крыс и человека. В миокарде крыс доля изоформы N2B составляет около 80% [23, 24], а у человека, как и у других крупных млекопитающих, доля изоформы N2B в структуре коннектина колеблется от 20 до 40% [23]. Таким образом, низкая исходная доля N2B в миокарде человека обеспечивает значительный прирост этой изоформы при адаптации данного типа.

Разница соотношения изоформ N2BA и N2B эволюционно обусловлена не только различными размерами сердца, но главным образом частотой их сокращений. У крупных животных основным компонентом минутного объема является ударный объем, который формируется на основе повышенного растяжения саркомеров в диастоле, поэтому превалирует менее упругая и более растяжимая изоформа N2BA. У мелких животных главным компонентом минутного объема является высокая частота сокращений, длительность диастолической паузы короткая, что требует быстрого завершения расслабления, в котором должна принимать участие упругая изоформа N2B.

У пациентов 2-й группы отсутствовал прирост константы скорости расслабления, и можно предполагать, что в миокарде пациентов этой группы происходило относительное увеличение доли изоформы N2BA. Поскольку именно эта изоформа коннектина определяет степень сопротивления стенок при наполнении ЛЖ, она была определена у пациентов с различной патологией. У пациентов с ИБС и дилатационной кардиомиопатией наблюдали относительное увеличение доли N2BA, сочетавшееся с повышенным ДД в ЛЖ [25]. Аналогичный эффект наблюдали при аорталь-

ной регургитации, сопряженной с дилатацией ЛЖ [26, 27]. Напротив, у больных с аортальным стенозом [26, 28] отмечено увеличение изоформы N2B. Наряду с этим надо иметь в виду, что снижение упругости миокарда при дилатационной кардиомиопатии не обязательно связано с изменением упругости коннектина, оно может быть также следствием мутаций сократительных белков [29].

Эти данные свидетельствуют о существовании двух типов адаптации миокарда к условиям ослабленной сократимости. Снижение упругости коннектина обеспечивает лучшее наполнение и, следовательно, усиление сокращения. Повышение же его упругости затрудняет наполнение, но облегчает развитие силы сокращения. Изменение упругости коннектина не может не влиять на процесс расслабления миокарда, но этот аспект не служил предметом пристального внимания.

Ускоренное расслабление в конечной фазе способно значительно снизить минимальное ДД в ЛЖ. Это увеличивает градиент между предсердием и желудочком, облегчает его наполнение и позволяет поддерживать нормальное давление в малом круге. Для пациентов 1-й группы характерно также преобладание максимальной скорости падения давления над максимальной скоростью развития давления. Это соотношение нехарактерно для нормального сердца, в котором наблюдается обратное соотношение. Вероятной причиной такого отклонения служит сниженная сократимость миокарда при диастолической дисфункции. Вместе с тем повышенная упругость миокарда может оказывать большее сопротивление в фазе диастолы, о чем свидетельствует большой градиент давления между концом и началом диастолы (см. табл. 1). Данный факт служит еще одним доводом в пользу развиваемого представления о повышении диастолической упругости миокарда у пациентов 1-й группы.

У пациентов 2-й группы наблюдается обратное соотношение – вклад пассивного компонента расслабления уменьшается по мере завершения расслабления, минимальное ДД оказывается высоким и мало изменяется по мере наполнения ЛЖ. Это затрудняет наполнение

ЛЖ, что требует повышения давления в малом круге и увеличения нагрузки на правый желудочек.

Заключение

Таким образом, результаты настоящей работы показали наличие двух типов адаптации сердца к условиям сниженной сократимости миокарда при диастолической дисфункции у человека. Первый тип связан с повышением его упругости, а второй – с ее снижением. Каждый из них имеет преимущества и недостатки. Повышенная упругость миокарда, ускоряя расслабление и снижая минимальное диастолическое давление, оказывает большее сопротивление при наполнении ЛЖ [30]. Это может ограничить прирост минутного объема при физической нагрузке, если только миокард не будет способен снизить упругость для облегчения наполнения ЛЖ. Сниженная упругость миокарда значительно облегчает наполнение ЛЖ, позволяя в большей степени растянуть миофибриллы и тем самым повысить силу сокращения [31]. Однако при этом замедленное расслабление сочетается с повышенным минимальным диастолическим давлением, что требует компенсаторного повышения давления в малом круге и создает дополнительную нагрузку на правый желудочек.

Можно предполагать, что выполнение умеренной физической нагрузки может косвенным образом характеризовать состояние диастолической упругости миокарда. Более высокий прирост частоты сердечных сокращений может указывать на более полное расслабление и повышенную диастолическую упругость. У пациентов со сниженной диастолической упругостью следует ожидать меньшего прироста частоты сердечных сокращений и большей мобилизации ударного объема.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда, грант № 23-15-00275.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 14.01.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Diastolic heart failure: 20 years later. Current issues of pathogenesis, diagnosis and treatment of heart failure with preserved LVEF. *Kardiologiya*. 2023;63(3):3–12. [Russian: Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Диастолическая сердечная недостаточность: 20 лет спустя. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения сердечной недостаточности с сохраненной ФВЛЖ. *Кардиология*. 2023;63(3):3–12]. DOI: 10.18087/cardio.2023.3.n2376
- Periasamy M, Janssen PML. Molecular Basis of Diastolic Dysfunction. *Heart Failure Clinics*. 2008;4(1):13–21. DOI: 10.1016/j.hfc.2007.10.007
- Janssen PML, Stull LB, Marbán E. Myofilament properties comprise the rate-limiting step for cardiac relaxation at body temperature in the rat. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2002;282(2):H499–507. DOI: 10.1152/ajp-heart.00595.2001
- Kapelko V.I. Why Myocardial Relaxation Always Slows at Cardiac Pathology? *Kardiologiya*. 2019;59(12):44–51. [Russian: Капелько В.И. Почему расслабление всегда замедляется при патологии сердца. *Кардиология*. 2019;59(12):44–51]. DOI: 10.18087/cardio.2019.12.n801
- Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Europe-*

Подари Время на мечту

*«Моя мечта – продолжать
заниматься творчеством.
Забота о своем здоровье
помогает исполнить эту мечту»*



Узнать подробнее о профилактике инсульта
у пациентов с неклапанной фибрилляцией
предсердий можно, скачав приложение

iMed.



Служба Медицинской Информации:
MedInfo.Russia@Pfizer.com

Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer
на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru

ООО «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной» (Блок С), 21-й этаж
Тел.: +7 495 287 50 00. Факс: +7 495 287 53 00

Лица на изображении не являются реальными пациентами



PP-UNP-RUS-0380 от 18.06.2024 г.

- an Heart Journal. 2007;28(20):2539–50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm037
6. Gibbs CL, Loiselle DS, Wendt IR. Activation heat in rabbit cardiac muscle. *The Journal of Physiology*. 1988;395(1):115–30. DOI: 10.1113/jphysiol.1988.sp016911
7. Helmes M, Trombitás K, Granzier H. Titin develops restoring force in rat cardiac myocytes. *Circulation Research*. 1996;79(3):619–26. DOI: 10.1161/01.res.79.3.619
8. Weiss JL, Frederiksen JW, Weisfeldt ML. Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure. *Journal of Clinical Investigation*. 1976;58(3):751–60. DOI: 10.1172/JCI108522
9. Kapelko V.I., Novikova N.A. Isovolumic and auxovolumic constants of cardiac relaxation in evaluating its inotropism. *Biulleten' Vsesoiuznogo kardiologicheskogo nauchnogo tsentra AMN SSSR*. 1986;9(1):37–45. [Russian: Капелько В.И., Новикова Н.А. Изоволюмическая и ауксоволюмическая константы расслабления сердца в оценке его инотропизма. Бюллетень Всесоюзского кардиологического научного центра АМН СССР. 1986;9(1):37-45. PMID: 3085691]
10. Orlova Ts.R., Kapelko V.I. Rate constants of left ventricular relaxation: the effect of inotropic and mechanical factors. *Kardiologiya*. 1986;26(6):79–83. [Russian: Орлова Ц.Р., Капелько В.И. Константы скорости расслабления левого желудочка: влияние механических и инотропных факторов. Кардиология. 1986;26(6):79-83. PMID: 3761810]
11. Katz LN. The role played by the ventricular relaxation process in filling the ventricle. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1930;95(3):542–53. DOI: 10.1152/ajplegacy.1930.95.3.542
12. Kapelko VI, Abramov AA, Lakomkin VL. Analysis of Relaxation Phase in the Rat Heart. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2023;59(5):1862–7. DOI: 10.1134/S0022093023050290
13. Stehle R, Solzin J, Iorga B, Poggesi C. Insights into the kinetics of Ca²⁺-regulated contraction and relaxation from myofibril studies. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*. 2009;458(2):337–57. DOI: 10.1007/s00424-008-0630-2
14. Rosen BD, Gerber BL, Edvardsen T, Castillo E, Amado LC, Nasir K et al. Late systolic onset of regional LV relaxation demonstrated in three-dimensional space by MRI tissue tagging. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2004;287(4):H1740–6. DOI: 10.1152/ajpheart.00080.2004
15. Notomi Y, Popović ZB, Yamada H, Wallick DW, Martin MG, Oryszak SJ et al. Ventricular untwisting: a temporal link between left ventricular relaxation and suction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2008;294(1):H505–13. DOI: 10.1152/ajpheart.00975.2007
16. Burns AT, La Gerche A, Prior DL, MacIsaac AI. Left Ventricular Untwisting Is an Important Determinant of Early Diastolic Function. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2009;2(6):709–16. DOI: 10.1016/j.jcmg.2009.01.015
17. Maruyama K, Natori R, Nonomura Y. New elastic protein from muscle. *Nature*. 1976;262(5563):58–60. DOI: 10.1038/262058a0
18. Granzier HL, Labeit S. The Giant Protein Titin: A Major Player in Myocardial Mechanics, Signaling, and Disease. *Circulation Research*. 2004;94(3):284–95. DOI: 10.1161/01.RES.0000117769.88862.F8
19. Leite-Moreira AF, Correia-Pinto J, Gillebert TC. Afterload induced changes in myocardial relaxation: a mechanism for diastolic dysfunction. *Cardiovascular Research*. 1999;43(2):344–53. DOI: 10.1016/s0008-6363(99)00099-1
20. Chung CS, Hoopes CW, Campbell KS. Myocardial relaxation is accelerated by fast stretch, not reduced afterload. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2017;103:65–73. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2017.01.004
21. Chung CS, Ajo DM, Kovács SJ. Isovolumic pressure-to-early rapid filling decay rate relation: model-based derivation and validation via simultaneous catheterization echocardiography. *Journal of Applied Physiology*. 2006;100(2):528–34. DOI: 10.1152/japphysiol.00617.2005
22. Borlaug BA, Kass DA. Invasive Hemodynamic Assessment in Heart Failure. *Cardiology Clinics*. 2011;29(2):269–80. DOI: 10.1016/j.ccl.2011.03.003
23. Cazorla O, Freiburg A, Helmes M, Centner T, McNabb M, Wu Y et al. Differential Expression of Cardiac Titin Isoforms and Modulation of Cellular Stiffness. *Circulation Research*. 2000;86(1):59–67. DOI: 10.1161/01.RES.86.1.59
24. Lakomkin V.L., Abramov A.A., Studneva I.M., Ulanova A.D., Vikhlyantsev I.M., Prosvirnin A.V. et al. Early changes of energy metabolism, isoformic content and level of titin phosphorylation at diastolic dysfunction. *Kardiologiya*. 2020;60(2):4–9. [Russian: Лакомкин В.А., Абрамов А.А., Студнева И.М., Уланова А.Д., Вихлянтцев И.М., Просвирнин А.В. и др. Ранние изменения энергетического метаболизма, изоморфного состава и уровня фосфорилирования титина при диастолической дисфункции. Кардиология. 2020;60(2):4-9]. DOI: 10.18087/cardio.2020.3.n531
25. Makarenko I, Opitz CA, Leake MC, Neagoe C, Kulke M, Gwathmey JK et al. Passive Stiffness Changes Caused by Upregulation of Compliant Titin Isoforms in Human Dilated Cardiomyopathy Hearts. *Circulation Research*. 2004;95(7):708–16. DOI: 10.1161/01.RES.0000143901.37063.2f
26. Mannacio V, Mannacio L, Antignano A, De Amicis V, Musumeci F, Iannelli G. Aortic stenosis and aortic regurgitation express different titin isoforms: Differences and relationships with functional and geometric characteristics. *International Journal of Cardiology*. 2018;259:138–44. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.01.136
27. Janssen PML. Myocardial relaxation in human heart failure: Why sarcomere kinetics should be center-stage. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2019;661:145–8. DOI: 10.1016/j.abb.2018.11.011
28. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic Heart Failure – Abnormalities in Active Relaxation and Passive Stiffness of the Left Ventricle. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(19):1953–9. DOI: 10.1056/NEJMoa032566
29. Vikhorev PG, Smoktunowicz N, Munster AB, Copeland O, Kostin S, Montgiraud C et al. Abnormal contractility in human heart myofibrils from patients with dilated cardiomyopathy due to mutations in TTN and contractile protein genes. *Scientific Reports*. 2017;7(1):14829. DOI: 10.1038/s41598-017-13675-8
30. Chen M-P, Kiduko SA, Saad NS, Canan BD, Kilic A, Mohler PJ et al. Stretching single titin molecules from failing human hearts reveals titin's role in blunting cardiac kinetic reserve. *Cardiovascular Research*. 2020;116(1):127–37. DOI: 10.1093/cvr/cvz043
31. Methawasin M, Hutchinson KR, Lee E-J, Smith JE, Saripalli C, Hidalgo CG et al. Experimentally Increasing Titin Compliance in a Novel Mouse Model Attenuates the Frank-Starling Mechanism But Has a Beneficial Effect on Diastole. *Circulation*. 2014;129(19):1924–36. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005610