

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МЕХАНИЧЕСКОГО РАСТЯЖЕНИЯ ПРАВОГО ПРЕДСЕРДИЯ НА РАБОТУ ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА КРЫСЫ МЕТОДОМ МУЛЬТИЭЛЕКТРОДНОГО КАРТИРОВАНИЯ

DOI: 10.17691/stm2018.10.4.13

УДК 616.125.3–073.97

Поступила 24.04.2018 г.

© **Е.Е. Харьковская**, ведущий инженер лаборатории электрофизиологии и моделирования живых систем Института информационных технологий, математики и механики¹; ассистент кафедры нейротехнологий Института биологии и биомедицины¹;
А.А. Куликова, студентка кафедры теории управления и динамики систем Института информационных технологий, математики и механики¹;
Р.Д. Катаев, студент кафедры теории управления и динамики систем Института информационных технологий, математики и механики¹;
О.В. Другова, к.б.н., зав. лабораторией электрофизиологии и моделирования живых систем Института информационных технологий, математики и механики¹;
В.А. Костин, к.ф.-м.н., доцент кафедры теории управления и динамики систем Института информационных технологий, математики и механики¹; старший научный сотрудник отдела физики плазмы²;
И.В. Мухина, д.б.н., профессор, руководитель Центра трансляционных технологий¹; зав. ЦНИЛ³; зав. кафедрой нормальной физиологии им. Н.Ю. Беленкова³; профессор кафедры нейротехнологий Института биологии и биомедицины¹;
Г.В. Осипов, д.ф.-м.н., профессор, зав. кафедрой теории управления и динамики систем Института информационных технологий, математики и механики¹; руководитель НИИ суперкомпьютерных технологий¹

¹Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, проспект Гагарина, 23, Н. Новгород, 603950;

²Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики Российской академии наук, ул. Ульянова, 46, Н. Новгород, 603950;

³Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Н. Новгород, 603005

Цель исследования — методом мультиэлектродного картирования гибкими матрицами оценить влияние механического растяжения правого предсердия изолированного сердца крысы на частоту и вариабельность ритма сердца, а также на скорость распространения волны возбуждения в миокарде левого желудочка.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования были проведены на изолированном сердце крысы по методу Лангендорфа. С помощью системы гибких мультиэлектродных матриц регистрировалась электрическая активность сердца.

Результаты. С помощью метода мультиэлектродного картирования гибкими матрицами выявлены особенности изменения электрофизиологических параметров изолированного сердца в условиях растяжения правого предсердия. При этом устройство гибкой матрицы позволило осуществить регистрацию электрических потенциалов с поверхности левого желудочка активно сокращающегося сердца крысы, перфузируемого методом Лангендорфа и тем самым оценить взаимосвязь в работе двух разных отделов сердца: правого предсердия, в котором локализован синусовый узел, регулирующий ритм сердечных сокращений, и левого желудочка. Использование множества электродов, определенным образом сгруппированных в матрице, дало возможность провести анализ пространственно-временных характеристик электрической активности на поверхности сердца и установить не только увеличение частоты возбуждения синусового узла, но и увеличение скорости распространения волны возбуждения в левом желудочке.

Заключение. Рост вариабельности сердечного ритма позволяет предположить существование дополнительных механоиндуцированных процессов формирования электрической нестабильности в растягиваемом предсердии. Обнаруженные с использованием указанного метода в левом желудочке эффекты могут быть обусловлены включением интракардиальных механизмов регуляции.

Ключевые слова: изолированное сердце; мультиэлектродное картирование; растяжение правого предсердия; вариабельность ритма сердца; распространение волны возбуждения в миокарде.

Для контактов: Харьковская Елена Евгеньевна, e-mail: elharkov@gmail.com

Как цитировать: Kharkovskaia E.E., Kulikova A.A., Kataev R.D., Drugova O.V., Kostin V.A., Mukhina I.V., Osipov G.V. Application of multielectrode mapping to assess the effect of mechanical right atrium distension on the work of the isolated rat heart. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2018; 10(4): 113–121, <https://doi.org/10.17691/stm2018.10.4.13>

English

Application of Multielectrode Mapping to Assess the Effect of Mechanical Right Atrium Distension on the Work of the Isolated Rat Heart

E.E. Kharkovskaia, Leading Engineer, Laboratory of Electrophysiology and Living Systems Modeling, Institute of Information Technologies, Mathematics, and Mechanics¹; Tutor, Department of Neurotechnologies, Institute of Biology and Biomedicine¹;

A.A. Kulikova, Student, Department of System Dynamics and Control Theory, Institute of Information Technologies, Mathematics, and Mechanics¹;

R.D. Kataev, Student, Department of System Dynamics and Control Theory, Institute of Information Technologies, Mathematics, and Mechanics¹;

O.V. Drugova, PhD, Head of the Laboratory of Electrophysiology and Living Systems Modeling, Institute of Information Technologies, Mathematics, and Mechanics¹;

V.A. Kostin, PhD, Associate Professor, Department of System Dynamics and Control Theory, Institute of Information Technologies, Mathematics, and Mechanics¹; Senior Researcher, Department of Plasma Physics²;

I.V. Mukhina, DSc, Professor, Head of the Center for Translational Technologies¹; Head of Central Scientific Research Laboratory³; Head of the Department of Normal Physiology named after N.Y. Belenkov³; Professor, Department of Neurotechnologies, Institute of Biology and Biomedicine¹;

G.V. Osipov, DSc, Professor, Head of the Department of Systems Control and Dynamics Theory, Institute of Information Technologies, Mathematics, and Mechanics¹; Head of the Institute of Supercomputer Technologies¹

¹National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, 23 Prospekt Gagarina, Nizhny Novgorod, 603950, Russia;

²Federal Research Center Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences, 46 Ul'yanova St., Nizhny Novgorod, 603950, Russia;

³Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

The aim of the study was to assess the effect of mechanical right atrium distension of the isolated rat heart on the heart rate and heart rate variability, and the velocity of excitation wave propagation in the left ventricular myocardium using multielectrode mapping with flexible arrays.

Materials and Methods. Experimental studies have been performed on the isolated rat heart in compliance with the Langendorff technique. Electrical heart activity was recorded using a flexible multielectrode array system.

Results. Characteristic electrophysiological parameter changes of the isolated heart with the right atrium distension were detected using multielectrode mapping with flexible arrays. The flexible array design allowed registration of electrical potentials from the left ventricular surface of the actively contracting rat heart perfused according to the Langendorff technique and assessment of interconnection in the work of different parts of the heart: the right atrium in which the sinus node regulating the heart rate is located and the left ventricle. Application of multiple electrodes arranged in a specific way in the array made it possible to analyze spatio-temporal characteristics of electrical activity on the heart surface and to establish both the increase of the sinus node excitation frequency and excitation wave propagation velocity in the left ventricle.

Conclusion. The growth of heart rate variability may suggest the existence of additional mechano-induced processes generating electrical instability in the distended atrium. The effects detected in the left ventricle with the given method may be caused by triggering intracardial regulation mechanisms.

Key words: isolated heart; multielectrode mapping; right atrium distension; heart rate variability; excitation wave propagation in myocardium.

Введение

Реакция сердца на механические раздражения осуществляется под контролем вегетативной нервной системы организма. Электрические сигналы от ме-

ханорецепторов предсердий, желудочков и сосудов по нервным волокнам в составе блуждающего нерва передаются в продолговатый мозг, отвечающий за ритмогенез сердца. Например, при растяжении устья полых вен и правого предсердия (ПП) срабатывает

адаптационный физиологический механизм, направленный на увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС). Он способствует выведению избыточного объема крови из сердца — рефлекс Бейнбриджа, который устраняется при денервации сердца [1]. Ответная реакция сердца на механическое воздействие может осуществляться под контролем собственной внутрисердечной нервной системы. В 70-х годах XX в. в опытах Г.И. Косицкого на изолированных сердцах теплокровных животных показано, что возбуждение механочувствительных рецепторов при растяжении предсердий приводит к изменению силы сокращений в желудочках [2].

Оптимизация сердечной деятельности в условиях механической нагрузки может также осуществляться на уровне мышечных волокон миокарда по закону Франка–Старлинга [3, 4]. Установлено, что кроме электромеханического сопряжения, за счет которого электрический сигнал вызывает сокращение мышечных волокон, в сердце существует обратная механоэлектрическая связь. В результате этой обратной связи механические воздействия на миокард приводят к изменению в нем электрических процессов [5]. Механическое воздействие может регулировать метаболизм миокарда за счет влияния на состояние механочувствительных каналов клеток [6, 7], белков цитоскелета и внеклеточного матрикса [8, 9].

Влияние механических воздействий на работу сердца подтверждается наблюдениями из медицинской практики — описаны случаи внезапной смерти от удара в грудную клетку в области сердца или возникновения аритмий при коронарной катетеризации [10, 11]. Механическая чувствительность в сердце активно исследуется на разных организационных уровнях — от клетки до целого органа [12–16], а также в разных отделах сердца — предсердиях и желудочках [17–19]. Тем не менее до сих пор механизмы, лежащие в основе отклика сердца на механические вмешательства, остаются не до конца ясными. Исследование их природы может открыть большие возможности для лечения и профилактики сердечных заболеваний и послужить основой для разработки новых способов искусственной регуляции работы сердца.

Благодаря развитию экспериментальных технологий в настоящее время стало возможным более детальное изучение свойств миокарда непосредственно во время его активной работы. Например, с помощью мультieleктродной техники измерения электрических потенциалов, которая на сегодняшний день в той или иной модификации успешно применяется для разных целей в научных лабораториях и лечебных учреждениях по всему миру [20–22], можно оценивать влияние растяжения ПП на скорость проведения возбуждения в желудочках.

Цель исследования — оценить влияние растяжения правого предсердия на скорость распространения возбуждения в левом желудочке методом мультieleктродного картирования гибкими матрицами для реги-

страции сигналов, что позволит понять интракардиальные механизмы регуляции изолированного сердца: электрические волновые процессы в сердце, частоту и вариабельность сердечного ритма в норме и при патологии.

Материалы и методы

Перфузия по методу Лангендорфа. Экспериментальные работы выполнялись в соответствии с законодательством РФ (приказы №1179 МЗ СССР от 11.10.1983 и №267 МЗ РФ от 19.06.2003), международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» (National Research Council, 2011), отвечали требованиям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 2006).

Белым аутбредным крысам массой 200–250 г внутрибрюшинно вводили гепарин (500 МЕ) и наркоз (Золетил 100, 35 мг/кг). Торакотомически извлеченные сердца подвергали гравитационной ретроградной перфузии по методу Лангендорфа. Для перфузии был использован раствор Кребса–Хензелейта (в ммоль/л: NaCl — 118; KCl — 4,7; CaCl₂ — 2; MgSO₄ — 1,2; KH₂PO₄ — 1,2; NaHCO₃ — 20; глюкоза — 10; pH=7,3–7,4; при температуре 37°C под давлением 80 мм вод. ст. и при насыщении газовой смесью из 95% O₂ и 5% CO₂ (рис. 1, а). Механическое растяжение ПП осуществляли путем заполнения его камеры имплантатом из высокомолекулярного полиэтилена (рис. 1, б).

Метод регистрации электрической активности сердца. Электрическую активность сердца регистрировали с использованием системы гибких мультieleктродных матриц (MEAFlex72; Multi Channel Systems MCS GmbH, Германия). Корпус матрицы (рис. 2, а) выполнен из гибкого полиимида и объединяет 72 электрода: 64 регистрирующих, 4 рефрактерных и 4 заземляющих, собранных в структурированную матрицу в области контактной площадки (рис. 2, б). Электрические сигналы с поверхности левого желудочка (ЛЖ) (рис. 2, в) по электродам в составе матрицы поступали в систему из усилителей, фильтров и аналого-цифрового преобразователя (Multi Channel Systems MCS GmbH, Германия) с целью регистрации с возможностью визуализации и сохранения цифровых файлов для дальнейшей обработки (рис. 2, г).

Протокол эксперимента. Исследование включало два этапа: 1-й — при сокращении сердца в нормальных условиях; 2-й — при механическом растяжении ПП. Полученные параметры работы сердца за первые 5 мин 2-го этапа сравнивали с последней минутой 1-го этапа. Результаты исследований в экспериментальной группе (механическое растяжение ПП) сравнивали с контролем (перфузия в нормальных условиях). В опытной и контрольной группах проведено по 10 экспериментов.

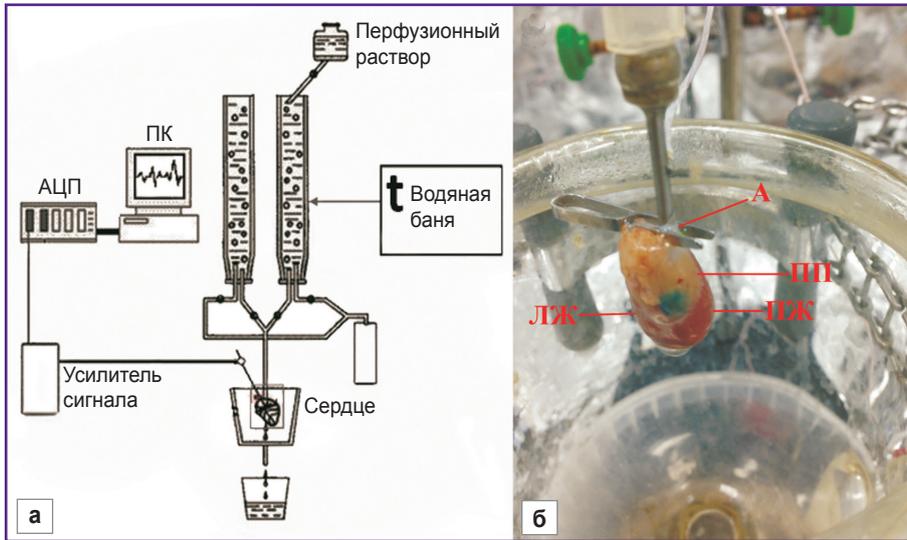


Рис. 1. Перфузия изолированного сердца крысы методом Лангендорфа:

а — схема перфузионной установки: АЦП — аналого-цифровой преобразователь; ПК — персональный компьютер; б — сердце крысы с помещенным в правое предсердие (ПП) имплантатом синего цвета; А — аорта, закрепленная на канюле с помощью зажима; ЛЖ — левый желудочек; ПЖ — правый желудочек

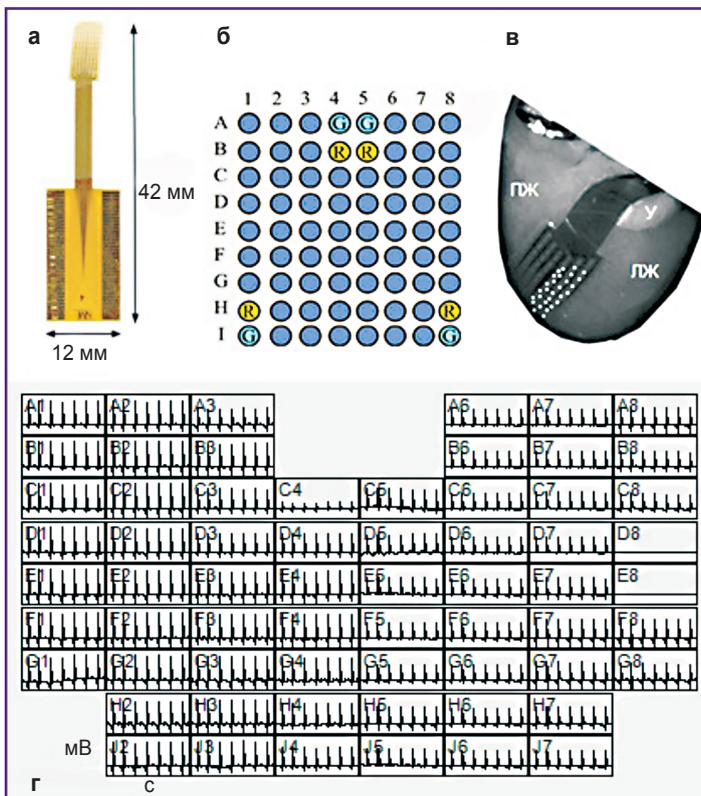


Рис. 2. Мультиэлектродная регистрация электрической активности сердца:

а — гибкая мультиэлектродная матрица; б — матрица электродов на регистрирующей пластинке: синим цветом обозначены регистрирующие электроды, желтым — референтные (R), голубым — заземляющие (G); в — гибкая матрица, расположенная на поверхности левого желудочка (ЛЖ) на границе с правым желудочком (ПЖ) ниже ушка (У) изолированного сердца крысы; г — визуализация регистрируемых электрограмм

Анализ параметров работы сердца. Использование электродной техники позволяет анализировать ритм работы сердца для оценки таких характеристик,

как ЧСС, вариабельность интервалов R–R, которую отражает коэффициент вариабельности CV, определяемый как $CV(\%) = 100 \text{ СКО} / M$, где СКО — среднее квадратическое отклонение и M — среднее значение интервалов R–R [23].

Поскольку в данном эксперименте не использовалась электрокардиография, то понятия «R-зубец» и «интервал R–R» применяются условно. Положения R-зубцов соответствуют моментам поступления сигнала на электроды матрицы. Эти положения определяли на основе полуинтерактивного анализа снятых временных зависимостей напряжения. Основу анализа составлял пороговый фильтр с параметрами, устанавливаемыми в ручном режиме для конкретного экспериментального сердца и электрода матрицы. Этот фильтр применялся к временной производной потенциала на одном из электродов матрицы и в получившейся зависимости определялись моменты наступления максимумов или минимумов, которые условно помечались как R-зубцы. Временные промежутки между соседними R-зубцами, определенными таким образом, принимались за интервалы R–R, последовательность которых затем использовалась для анализа ЧСС и вариабельности сердечного ритма.

Большое количество регистрирующих электродов в составе матрицы дает возможность проанализировать скорость распространения волны возбуждения в миокарде ЛЖ с помощью программного приложения Cardio2D (Multi Channel Systems MCS GmbH, Германия). Архитектоника миокарда не позволяет регистрировать широкий фронт волны возбуждения на поверхности сердца [24]. Поэтому представление о скорости распространения возбуждения в миокарде дает значение временной задержки возбуждения между электродами в выборочной группе (минимум из 9 электродов).

Статистический анализ данных. Статистическую обработку результатов исследования проводили методами вариационной статистики с использованием приложения Microsoft Office Excel 2003 в операционной системе Microsoft Windows 7 с соблюдением общих рекомендаций для медицинских и биологических исследований.

Проверку соответствия распределения эмпирических данных нормальному распределению осуществляли с использованием теста Шапиро–Уилка. Данные, подчиняющиеся нормальному закону распределения, представляли в виде среднего значения M и стандартной ошибки среднего m . Если по результатам теста выборки не соответствовали нормальному закону распределения, то данные представляли в виде диаграмм диапазонов, включающих центральные тенден-

ции (медиана Me), 25-й и 75-й процентиля, минимальное и максимальное значения.

Результаты

Вариабельность ритма сердечных сокращений. Ответная реакция сердца на механическое растяжение полости ПП выражалась в увеличении ЧСС и вариабельности ритма сердечных сокращений. На электрограммах (рис. 3) отражено увеличение вариабельности интервалов R–R с 1-й минуты после механического растяжения ПП, которое проявляется у разных сердец с различной интенсивностью и продолжительностью.

Графики на рис. 4 показывают, что, в отличие от контрольных экспериментов, при нормальных усло-

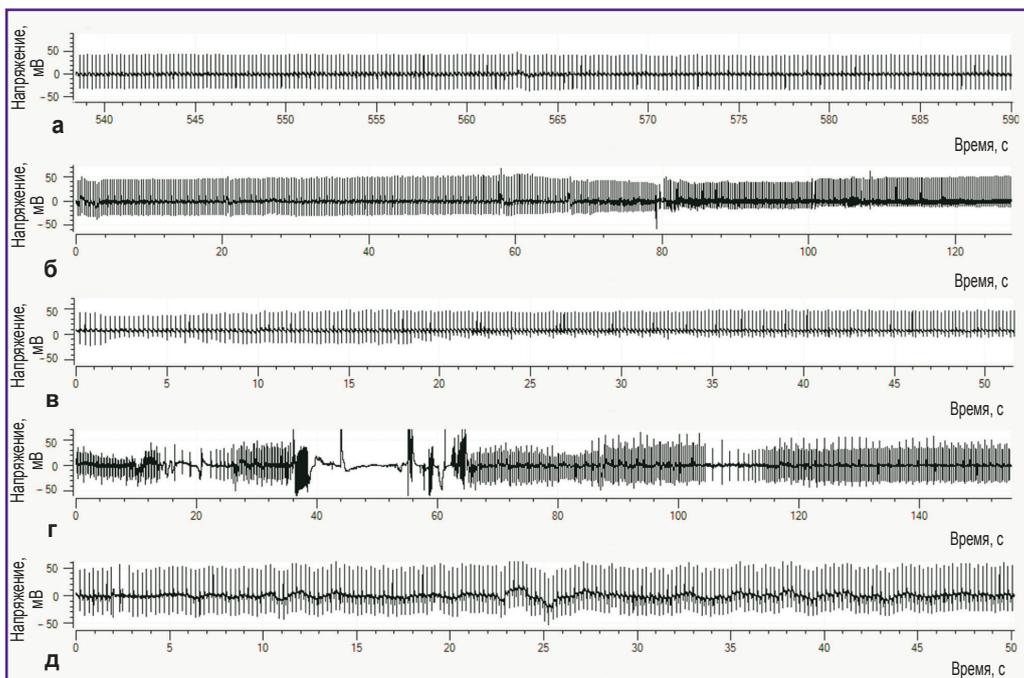
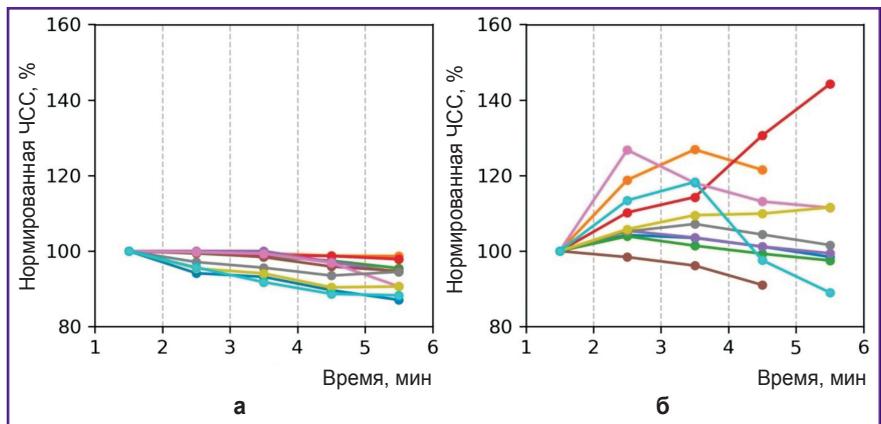


Рис. 3. Электрограммы пяти изолированных сердец:
 а — до механического растяжения правого предсердия; б–д — после механического растяжения правого предсердия для четырех различных изолированных сердец

Рис. 4. Временная зависимость частоты сердечных сокращений с нормировкой на значение во 2-ю минуту эксперимента:

а — в 10 сердцах крыс из контрольной группы; б — в 10 сердцах крыс из опытной группы, где механическое растяжение правого предсердия осуществлялось непосредственно перед началом 2-й минуты



виях перфузии ЧСС (рис. 4, а) после механического растяжения ПП (рис. 4, б) возрастает. На 1-й минуте в опытной группе значение ЧСС регистрировалось в нормальных условиях и в среднем составляло $222,6 \pm 22,8$ в минуту. После 1-й минуты у сердца растягивали полость ПП и со 2-й минуты наблюдали значительный разброс в значениях ЧСС. На рис. 4 приведены нормированные значения ЧСС, определенные для пяти последовательных минутных интервалов и отнесенные к значению во 2-ю минуту (1-ю минуту после растяжения) для конкретного сердца.

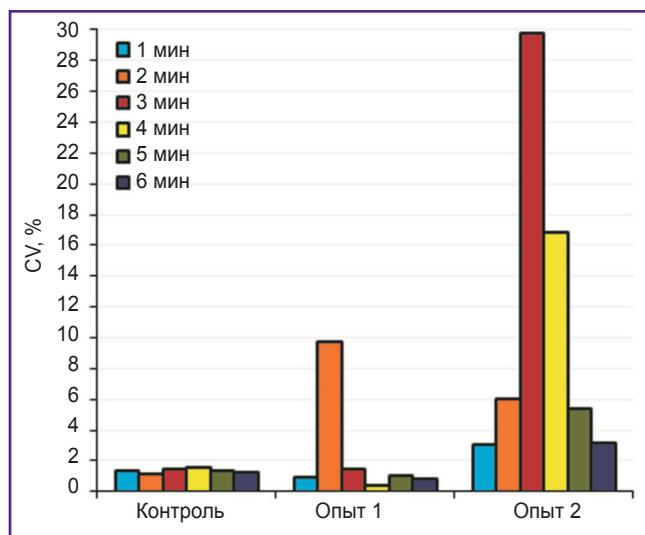


Рис. 5 иллюстрирует изменение коэффициента вариальности CV на фоне механического растяжения ПП.

Разброс значений длительности интервалов R–R показан на рис. 6 для двух сердец: из контрольной и опытной групп. На 1-й минуте в опытной группе значения R–R-интервалов регистрировались в нормальных условиях, после 1-й минуты осуществляли растяжение полости ПП.

Скорость распространения волны возбуждения в миокарде. После растяжения ПП (рис. 7, б–г)

Рис. 5. Временные зависимости коэффициента вариальности CV изолированного сердца крысы для одного контрольного и двух сердец из опытной группы. Каждый столбец гистограммы соответствует одному из последовательных минутных интервалов, на которых проводился статистический анализ

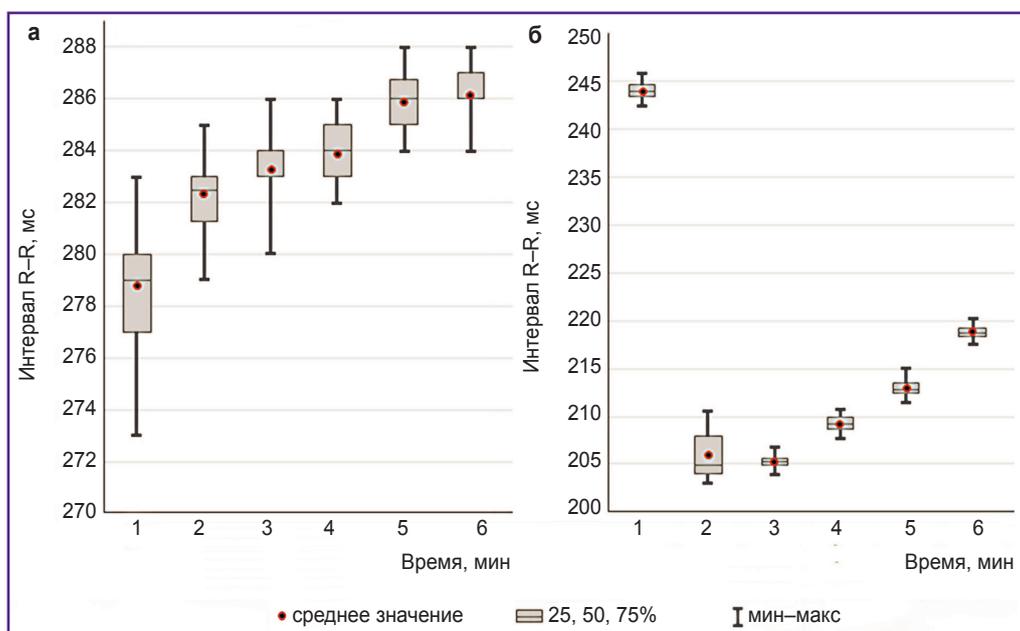


Рис. 6. Диаграмма размаха интервалов R–R контрольного (а) и опытного (б) сердец. Изображены средние и медианные значения, 25-й и 75-й процентили, максимальные и минимальные значения. Отображенные значения получены в результате статистического анализа 50 последовательных R–R-интервалов, взятых в начале 6 последовательных временных отрезков минутной длительности

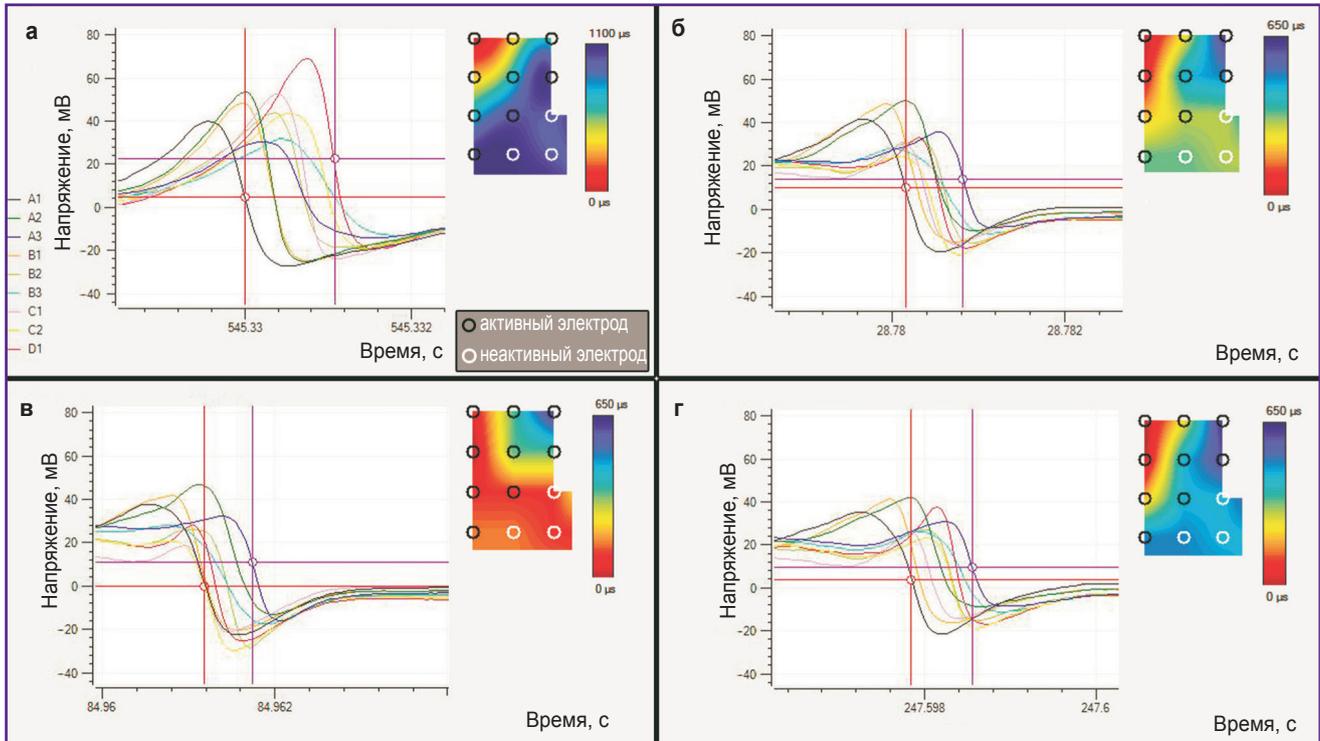


Рис. 7. Фрагменты снятых с различных электродов электрограмм, иллюстрирующие изменение временной задержки между R-зубцами в различных точках миокарда левого желудочка

Красными и фиолетовыми линиями показаны значения времени регистрации возбуждения на первом и последнем электродах соответственно из всех (A1–D1) выбранных электродов матрицы в норме (т.е. до растяжения) (а) и после механического растяжения вблизи выбранных моментов времени на 1-й (б), 2-й (в) и 5-й (г) минутах; на активационных картах справа от графиков тепловая карта показывает программно интерполированное пространственное распределение потенциала вблизи выбранных электродов и иллюстрирует форму фронта волны возбуждения и количество активных электродов в конкретный момент времени

в миокарде ЛЖ временная задержка регистрации возбуждения между электродами матрицы в среднем уменьшилась в $1,9 \pm 0,3$ раза по сравнению с периодом до растяжения (рис. 7, а), что соответствует увеличению скорости распространения возбуждения. В контрольной группе изменений продолжительности временной задержки в течение 5 мин не наблюдалось.

Обсуждение

В результате данного исследования установлено, что растяжение ПП изолированного сердца крысы приводит к увеличению ЧСС. Ранее такие же результаты были получены в аналогичных исследованиях на изолированных сердцах теплокровных животных [25, 26] и на изолированном синусовом узле в условиях растяжения [27]. Положительная хронотропная реакция предполагает участие особого, независимого от активности блуждающего нерва, интракардиального рефлекса, подобного рефлексу Бейнбриджа.

Рост ЧСС происходит в течение 1-й минуты после растяжения и сопровождается наличием желудочковых аритмий, что, по-видимому, связано с адаптаци-

онными реакциями сердца. Модельные исследования, проведенные ранее на автоколебательных клетках сердца [17], показали их способность к увеличению частоты импульсации после растяжения, и объяснением такой реакции могут служить как активация неспецифических механочувствительных каналов, так и изменения мембранных токов каналов, генерирующих потенциал действия. Исходя из этого можно предположить, что рост ЧСС, наблюдаемый в нашей работе, связан с прямой активацией механическим воздействием клеток синоатриального узла. Однако в отличие от мгновенного увеличения частоты, наблюдаемого в препаратах кардиомиоцитов или срезах сердечной мышцы, в целостном органе мгновенного отклика не происходит.

Следует отметить, что отклик на растяжение ПП оценивался по электрофизиологическим параметрам рабочего миокарда. При этом в условиях ретроградной перфузии недостаток внутривентрикулярного давления и объема предполагает высокую скорость и низкую силу сокращения. В таком случае увеличение ЧСС не должно вызывать нарушений возбудимости и сократимости. Показано, что увеличение частоты возбуждения сопровождается ростом скорости распро-

странения волны возбуждения в ЛЖ. Однако следует обратить внимание на подъем variability сердечного ритма на фоне растяжения, которая особенно высока на начальных этапах растяжения. Если рассматривать появление положительной хронотропной реакции в ответ на растяжение в качестве проявления интракардиального рефлекса, ранее описанного в работах Г.И. Косицкого [2], то нельзя не учитывать присутствующего при этом положительного инотропного эффекта, который предполагает усиление входящего Ca^{2+} -тока в фазе плато потенциала действия. Избыток ионов Ca^{2+} может привести к электрической нестабильности в желудочках сердца и развитию аритмии.

Заключение

Метод мультиэлектродного картирования гибкими матрицами позволяет выявить особенности изменения электрофизиологических параметров изолированного сердца в условиях растяжения ПП. При этом устройство гибкой мультиэлектродной матрицы дает возможность осуществить регистрацию электрических потенциалов с поверхности ЛЖ активно сокращающегося сердца крысы, перфузируемого методом Лангендорфа.

С помощью матрицы установлена взаимосвязь в работе двух разных отделов сердца: ПП, в котором локализован синусовый узел, регулирующий ритм сердечных сокращений, и ЛЖ. Использование множества электродов, определенным образом сгруппированных в матрице, дало возможность провести анализ пространственно-временных характеристик электрической активности на поверхности сердца и установить увеличение не только ЧСС, но и скорости распространения волны возбуждения в ЛЖ. Рост variability сердечного ритма позволяет предположить существование дополнительных механоиндуцированных процессов формирования электрической нестабильности в растягиваемом предсердии. Обнаруженные в ЛЖ эффекты, по-видимому, обусловлены включением интракардиальных механизмов регуляции.

Финансирование исследования. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках проекта «Исследование коллективной динамики смешанных сред, состоящих из элементов, обладающих качественно различным поведением и имеющих сложную топологию связей», №17-02-00467.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Литература/References

1. Bainbridge F.A. The influence of venous filling upon the rate of the heart. *J Physiol* 1915; 50(2): 65–84, <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1915.sp001736>.
2. Косицкий Г.И. Аfferентные системы сердца. М: Медицина; 1975; 207 с. Kositsky G.I. *Afferentnye sistemy serdtsa*

[The afferent systems of the heart]. Moscow: Meditsina; 1975; 207 p.

3. Frank O. Zur Dynamik des Herzmuskels. *Z Biol* 1895; 32: 370–447.

4. Patterson S.W., Starling E.H. On the mechanical factors which determine the output of the ventricles. *Physiol* 1914; 48(5): 357–379.

5. Камкин А.Г., Ярыгин В.Н., Киселева И.С. Механо-электрическая обратная связь в сердце. М: Натюрморт; 2003; 352 с. Kamkin A.G., Yarygin V.N., Kiseleva I.S. *Mekhanoelektricheskaya obratnaya svyaz' v serdtse* [Mechano-electric feedback in the heart]. Moscow: Natyurmort; 2003; 352 p.

6. Teng J., Loukin S., Kung C. Mechanosensitive ion channels in cardiovascular physiology. *Exp Clin Cardiol* 2014; 20(10): 6550–6560.

7. Inoue R., Jian Z., Kawarabayashi Y. Mechanosensitive TRP channels in cardiovascular pathophysiology. *Pharmacol Ther* 2009; 123(3): 371–385, <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.05.009>.

8. McCain M.L., Parker K.K. Mechanotransduction: the role of mechanical stress, myocyte shape, and cytoskeletal architecture on cardiac function. *Pflugers Arch* 2011; 462(1): 89–104, <https://doi.org/10.1007/s00424-011-0951-4>.

9. Young J.L., Kretchmer K., Ondeck M.G., Zambon A.C., Engler A.J. Mechanosensitive kinases regulate stiffness-induced cardiomyocyte maturation. *Sci Rep* 2014; 4(1): 6425, <https://doi.org/10.1038/srep06425>.

10. Schlomka G. Commotio cordis und ihre Folgen. (Die Einwirkung stumpfer Brustwandtraumen auf das Herz). In: Czerny A., Kraus F., Müller F., v. Pfaundler M., Schittenhelm A. (editors). *Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde*. Springer, Berlin, Heidelberg; 1934; p. 1–91, https://doi.org/10.1007/978-3-642-90672-5_1.

11. Michel J., Johnson A.D., Bridges W.C. Arrhythmias during intracardiac catheterization. *Circulation* 1950; 2(2): 240–250, <https://doi.org/10.1161/01.cir.2.2.240>.

12. Brohawn S.G., Su Z., MacKinnon R. Mechanosensitivity is mediated directly by the lipid membrane in TRAAK and TREK1 K^+ channels. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111(9): 3614–3619, <https://doi.org/10.1073/pnas.1320768111>.

13. Thompson S.A., Copeland C.R., Reich D.H., Tung L. Mechanical coupling between myofibroblasts and cardiomyocytes slows electrical conduction in fibrotic cell monolayers. *Circulation* 2011; 123(19): 2083–2093, <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.015057>.

14. Vandebrouck C., Martin D., Colson-Van Schoor M., Debaix H., Gailly P. Involvement of TRPC in the abnormal calcium influx observed in dystrophic (mdx) mouse skeletal muscle fibers. *J Cell Biol* 2002; 158(6): 1089–1096, <https://doi.org/10.1083/jcb.200203091>.

15. Wang K., Terrar D., Gavaghan D.J., Mu-u-min R., Kohl P., Bollensdorff C. Living cardiac tissue slices: an organotypic pseudo two-dimensional model for cardiac biophysics research. *Prog Biophys Mol Biol* 2014; 115 (2–3): 314–327, <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2014.08.006>.

16. Filgueiras-Rama D., Martins R.P., Ennis S.R., Mironov S., Jiang J., Yamazaki M., Kalifa J., Jalife J., Berenfeld O. High-resolution endocardial and epicardial optical mapping in a sheep model of stretch-induced atrial fibrillation. *J Vis Exp* 2011; 53: 3103, <https://doi.org/10.3791/3103>.

17. Nazir S.A., Lab M.J. Mechanoelectric feedback in the atrium of the isolated guinea-pig heart. *Cardiovasc Res* 1996;

32(1): 112–119, [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(96\)00077-6](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(96)00077-6).

18. Franz M.R. Mechano-electrical feedback in ventricular myocardium. *Cardiovasc Res* 1996; 32(1): 15–24, [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(96\)00074-0](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(96)00074-0).

19. Quinn T.A., Kohl P. Mechano-sensitivity of cardiac pacemaker function: pathophysiological relevance, experimental implications, and conceptual integration with other mechanisms of rhythmicity. *Prog Biophys Mol Biol* 2012; 110(2–3): 257–268, <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2012.08.008>.

20. Бокерия Л.А., Филатов А.Г. Картирование аритмий. *Анналы аритмологии* 2012; 9(1): 5–13. Bokeriya L.A., Filatov A.G. Mapping of arrhythmias. *Annaly aritmologii* 2012; 9(1): 5–13.

21. Vigmond E.J., Efimov I.R., Rentschler S.L., Coronel R., Boukens B.J. Fractionated electrograms with ST-segment elevation recorded from the human right ventricular outflow tract. *HeartRhythm Case Rep* 2017; 3(11): 546–550, <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2017.08.010>.

22. Linnenbank A.C., de Bakker J.M.T., Coronel R. How to measure propagation velocity in cardiac tissue: a simulation study. *Front Physiol* 2014; 5: 267, <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00267>.

23. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В., Гаврилушкин А.П., Довгалецкий П.Я., Кукушкин Ю.А., Миронова Т.Ф., Прилуцкий Д.А., Семенов А.В., Федоров В.Ф., Флейш-

ман А.Н., Медведев М.М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: методические рекомендации. *Вестник аритмологии* 2001; 24: 65–86. Baevskiy R.M., Ivanov G.G., Chireykin L.V., Gavrilushkin A.P., Dovgalevskiy P.Ya., Kukushkin Yu.A., Mironova T.F., Prilutskiy D.A., Semenov A.V., Fedorov V.F., Fleyshman A.N., Medvedev M.M. Analysis of heart rate variability using different electrocardiographic systems: methodical recommendations. *Vestnik aritmologii* 2001; 24: 65–86.

24. Hooks D.A., Tomlinson K.A., Marsden S.G., LeGrice I.J., Smaill B.H., Pullan A.J., Hunter P.J. Cardiac microstructure: implications for electrical propagation and defibrillation in the heart. *Circ Res* 2002; 91(4): 331–338, <https://doi.org/10.1161/01.res.0000031957.70034.89>.

25. Tiihonen M. Chronotrope Wirkungen der Spannungsänderungen des rechten Vorhofes. *Pflügers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere* 1937; 238(1): 738–748, <https://doi.org/10.1007/bf01767681>.

26. Blinks J.R. Positive chronotropic effect of increasing right atrial pressure in the isolated mammalian heart. *Am J Physiol* 1956; 186(2): 299–303, <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1956.186.2.299>.

27. Deck K.A. Effects of stretch on the spontaneously beating, isolated sinus node. *Pflügers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere* 1964; 280: 120–130.