

<https://doi.org/10.35336/VA-2020-1-63-69>

НЕИНВАЗИВНОЕ ВЫЯВЛЕНИЕ АРИТМОГЕННЫХ ОЧАГОВ ПРЕДСЕРДИЙ
ПО КАРДИОЭЛЕКТРИЧЕСКОМУ ПОЛЮ НА ПОВЕРХНОСТИ ТЕЛА
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

С.Л.Смирнова¹, О.В.Суслонова¹, И.М.Рощевская²

¹*Отдел сравнительной кардиологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар Республика Коми, РФ,*

²*ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В.Закусова», Москва, РФ.*

Цель. Проведено сопоставление распределения потенциалов кардиоэлектрического поля на поверхности тела в период начальной предсердной активности и последовательности деполяризации субэпикарда предсердий у крыс с экспериментально вызванной легочной гипертензией. Данная работа посвящена неинвазивному выявлению аритмогенных очагов предсердий по кардиоэлектрическому полю на поверхности тела при экспериментальной легочной гипертензии.

Материалы и методы. Методом многоканальной синхронной кардиоэлектрохронотопографии исследовано электрическое поле сердца на поверхности тела и последовательность распространения волны возбуждения по субэпикарду предсердий у крыс с экспериментальной легочной гипертензией, вызванной однократным введением монокроталина (60 мг/кг, через четыре недели после введения препарата).

Результаты. Легочная гипертензия вызывает появление дополнительного очага начального возбуждения в области лакун легочных вен, что приводит к увеличению неоднородности распространения волны возбуждения по эпикарду предсердий. Появление дополнительного очага возбуждения в устьях легочных вен в левое предсердие меняет картину последовательности деполяризации эпикарда предсердий. Неоднородность распространения волны возбуждения по эпикарду предсердий отражается в ином расположении зон положительных и отрицательных кардиоэлектрических потенциалов на поверхности тела до начала и в период Р-волны по сравнению с исходным состоянием.

Выводы. Индуцированная легочная гипертензия способствует появлению дополнительного очага начального возбуждения в области устьев легочных вен левого предсердия у крыс. Это приводит к увеличению неоднородности распространения волны возбуждения по эпикарду предсердий. Также это находит отражение в изменении расположения зон положительных и отрицательных кардиоэлектрических потенциалов на поверхности тела до начала и в период Р-волны по сравнению с исходным состоянием.

Ключевые слова: волна возбуждения, эпикард, легочная гипертензия, легочные вены, левое предсердие, кардиоэлектрическое поле.

Конфликт интересов: не заявлен.

Рукопись получена: 30.09.2019. **Рецензии получены:** 22.10.2019. **Принята к публикации:** 18.02.2020.

Ответственный за переписку: Рощевская Ирина Михайловна, E-mail: compcard@mail.ru

Для цитирования: Смирнова СЛ, Суслонова ОВ, Рощевская ИМ. Неинвазивное выявление аритмогенных очагов предсердий по кардиоэлектрическому полю на поверхности тела при экспериментальной легочной гипертензии. *Вестник аритмологии*. 2020;1(99): 63-69. DOI: 10.35336/VA-2020-1-63-69.

NON-INVASIVE DETECTION OF ARRHYTHMOGENIC FOCI OF ATRIA BY USING
THE CARDIOELECTRIC FIELD ON THE SURFACE OF THE BODY DURING EXPERIMENTAL
PULMONARY HYPERTENSION

S.L.Smirnova¹, O.V.Suslonova¹, I.M.Roshchevskaya²

¹*Department of Comparative Cardiology of Federal Research Centre "Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences", Syktyvkar, Russian Federation,*

²*FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology" Moscow, Russian Federation*

Aim. The potential distribution of the cardioelectric field on the body surface during the initial atrial activity and the sequence of depolarization of the atrial subepicardium in rats with experimentally induced pulmonary hypertension were compared. This work is devoted to non-invasive detection of arrhythmogenic foci of atria by using the cardioelectric field on the body surface during experimental pulmonary hypertension.

Materials and methods. The method of cardioelectrochronotopography has been used to study the electric field of the heart on the body surface and the sequence of propagation of the excitation wave along the atrial epicardium in rats with experimentally induced pulmonary hypertension caused by a single injection of monocrotaline (60 mg / kg, four weeks after drug administration).

Results. Pulmonary hypertension causes the appearance of an additional focus of initial excitation in the area of the pulmonary vein lacunae, which leads to an increase in the heterogeneity of the propagation of the excitation wave along

the atrial epicardium. The appearance of the additional excitation focus in the mouths of the pulmonary veins in the left atrium changes the picture of the sequence of depolarization of the atrial epicardium. The heterogeneity of the propagation of the excitation wave along the atrial epicardium is reflected in a different arrangement of zones of positive and negative cardioelectric potentials on the body surface before and during the P-wave in comparison with the initial state.

Conclusion. Induced pulmonary hypertension contributes to the appearance of an additional focus of initial excitation in the area of the sleeves of the pulmonary veins of the left atrium in rats. This leads to an increase in the heterogeneity of the propagation of the excitation wave along the atrial epicardium. This is also reflected in the change in the arrangement of the zones of positive and negative cardioelectric potentials on the body surface before and during the P-wave in comparison with the initial state.

Key words: excitation wave, epicardium, pulmonary hypertension, pulmonary veins, left atrium, cardioelectric field.

Conflict of Interest: nothing to declare

Received: 30.09.2019 **Revision Received:** 22.10.2019. **Accepted:** 18.02.2020.

Corresponding author: Roshchevskaya Irina, E-mail: compcard@mail.ru

For citation: Smirnova SL, Suslonova OV, Roshchevskaya IM. Non-invasive detection of arrhythmogenic foci of atria by using the cardioelectric field on the surface of the body during experimental pulmonary hypertension. *Journal of Arrhythmology*. 2020;1(99): 63-69. DOI 10.35336/VA-2020-1-63-69.

Фибрилляция предсердий (ФП) является распространенным видом аритмии, развивающимся при различных заболеваниях [1-4]. К возникновению и поддержанию процесса ФП приводит структурное, функциональное и электрическое ремоделирование предсердий [5]. Существуют разные теории возникновения ФП: эктопическая активность и механизм «re-entry» [6]. Эктопическая или фокальная активность лежит в основе не только развития, но и поддержания ФП [7, 8]. Кроме области синоатриального узла участки спонтанной деполяризации обнаружены в области впадения легочных вен в левое предсердие (ЛП) [9], задней стенки ЛП [10], овальной ямки, коронарного синуса [11], связки Маршала, устья верхней полой вены. В области устьев легочных вен исследование внутриклеточных потенциалов действия выявило способность клеток к самостоятельной пейсмейкерно-подобной активности [12], что может приводить к возникновению эктопических очагов возбуждения [13]. В возникновении и поддержании ФП участвуют множественные волны «re-entry», которые могут функционировать одновременно как в левом, так и в правом предсердии [8]. Количество волн в любой момент времени зависит от скорости предсердного проведения, рефрактерного периода и массы миокарда предсердий [7, 8].

Анализ источника ФП по ЭКГ в общепринятых отведениях затруднен, ввиду нерегулярности и отсутствия дискретной Р-волны на ЭКГ [14]. Для выявления источника предсердных аритмий в настоящее время используют системы картирования электрического поля сердца на поверхности тела. Решение обратной задачи электрокардиологии [15] показало возможность неинвазивной идентификации источников фибрилляции и нестабильных роторов в лакунах легочных вен [16]. При использовании систем картирования электрического поля сердца, рассчитывающих последовательность деполяризации предсердий по зарегистрированным на поверхности тела реальным данным, имеются ограничения в выявлении процессов в межпредсердной перегородке из-за маленькой амплитуды кардиоэлектрических потенциалов [17].

Для анализа происходящих процессов необходимо учитывать трехмерность процесса деполяризации предсердий, наличие путей преимущественного проведения возбуждения и анатомических особенностей [18]. Исследование электрического поля сердца на поверхности тела с последующей прямой регистрацией кардиоэлектрических потенциалов в предсердиях позволяет находить и верифицировать источники аритмий, выявлять закономерности распространения волны возбуждения, разработать неинвазивные диагностические критерии выявления предсердных аритмий.

Легочная гипертензия является опасным для жизни человека состоянием [19], при котором наблюдается увеличение капиллярного легочного сосудистого сопротивления, что приводит к устойчивому высокому легочному артериальному давлению, развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной смерти [20, 21]. Осложнение различных заболеваний органов кровообращения и дыхания может приводить к возникновению вторич-

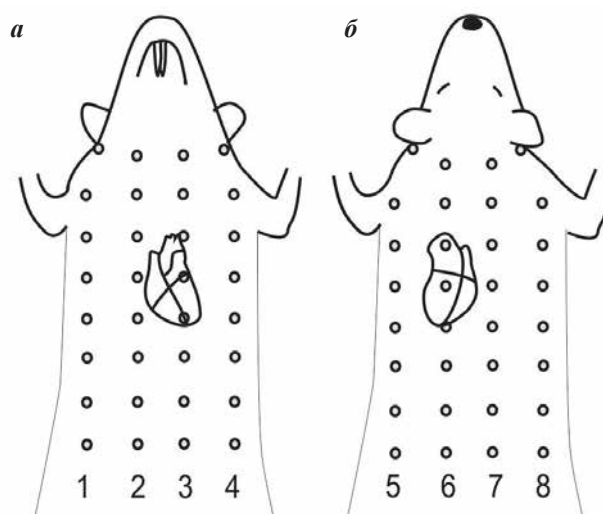


Рис. 1. Схема расположения отводящих электродов на поверхности тела крысы, где а - вентральная, б - дорсальная сторона тела, 1-8 - кранио-каудальные ряды электродов.

ной легочной гипертензии [22], при которой возникает дисфункция или повреждение эндотелия легочных сосудов, вазоконстрикция [23]. Легочная гипертензия вызывает повышение давления в правом предсердии, что является предиктором неблагоприятного клинического исхода [24].

Электрокардиографическое выявление признаков легочной гипертензии на ранних стадиях развития является трудной диагностической задачей [25]. Моделирование легочной гипертензии на экспериментальных животных позволяет исследовать динамику развития заболевания. Монокроталиновая экспериментальная модель легочной гипертензии на животных хорошо воспроизводит признаки и симптомы, свойственные легочной гипертензии у человека [26].

Целью исследования является сопоставление хронотопографии деполяризации субэпикарда предсердий

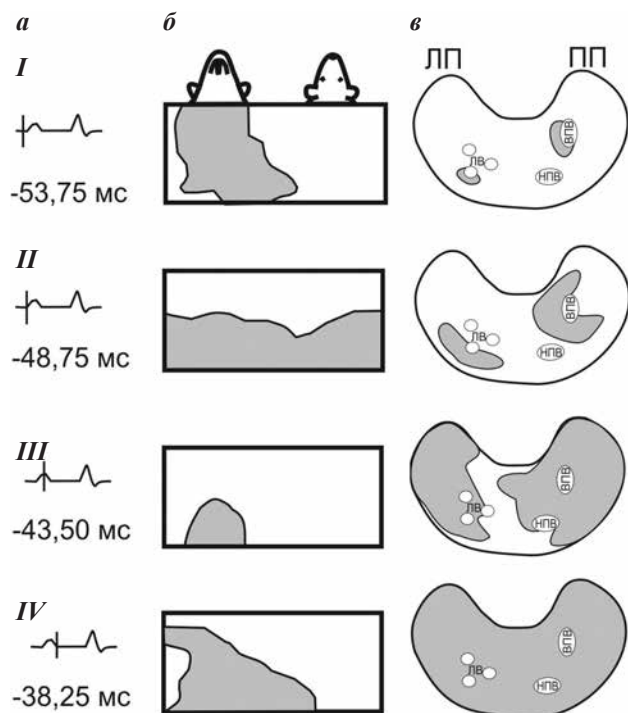


Рис. 2. Сопоставление по времени последовательности деполяризации субэпикарда предсердий с распределением потенциалов кардиоэлектрического поля на поверхности тела в разные моменты времени возбуждения предсердий крыс с экспериментально вызванной легочной гипертензией, где I-IV - периоды предсердной активности, а - ЭКГ во II отведении с маркером времени (вертикальная линия) и время в мс относительно пика R, б - эквипотенциальные моментные карты на поверхности тела крыс в период начальной предсердной активности (закрашены области положительных потенциалов), в - хронотопографические карты последовательности деполяризации субэпикарда предсердий (закрашена возбужденная область; верхняя часть каждой карты соответствует вентральной, нижняя - дорсальной стороне предсердий, ПП - правое предсердие, ЛП - левое предсердие, ВПВ - верхняя полая вена, НПВ - нижняя полая вена, ЛВ - легочные вены).

с распределением потенциалов кардиоэлектрического поля на поверхности тела у крыс с экспериментально вызванной легочной гипертензией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Электрическую активность предсердий исследовали на самках крыс линии Вистар ($n=11$), массой 215 ± 26 г. Крыс наркотизировали уретаном (1 мг/кг, внутримышечно). Все работы с лабораторными животными были выполнены в соответствии с общепринятыми нормами обращения с животными, на основе стандартных операционных процедур, соответствующих правилам Европейской Конвенции ETS 123 [27].

На поверхности грудной клетки крыс синхронно регистрировали униполярные кардиоэлектрические потенциалы от 64 равномерно распределенных подкожных игольчатых электродов (рис. 1). На вентральной поверхности грудной клетки электроды располагали по правой и левой парастернальным и переднеподмышечным линиям (ряды 1-4), на дорсальной - по паравerteбральным и заднеподмышечным линиям (ряды 5-8), в каждом ряду по восемь электродов. Синхронно с униполярными ЭКГ с поверхности тела регистрировали ЭКГ в трех биполярных отведениях от конечностей.

После регистрации множественных ЭКГ на поверхности тела животных в исходном состоянии, электроды снимали и всем крысам ($n=11$) вводили однократно подкожно монокроталин в дозе 60 мг/кг. Через четыре недели после инъекции препарата у крыс повторно регистрировали кардиоэлектрическое поле на поверхности тела.

После снятия электродов с поверхности тела животных интубировали и переводили на искусственное дыхание. Частоту и глубину дыхания подбирали индивидуально. После вскрытия грудной клетки и обнажения сердца на эпикард обоих предсердий накладывали многоканальные поверхностные электроды, от которых синхронно регистрировали 32 униполярные электрограммы. Синхронно с предсердными униполярными электрограммами регистрировали ЭКГ в трех биполярных отведениях от конечностей.

Полученные данные обрабатывали при помощи системы «Кардиоинформ» [28]. Кардиоэлектрическое поле на поверхности тела анализировали по моментным эквипотенциальным картам. Эквипотенциальная моментная карта представляет собой развертку поверхности тела на прямоугольник. Левая половина каждой карты соответствует вентральной стороне туловища, правая - дорсальной. Верхняя часть карты - краниальной, нижняя - каудальной части тела.

Момент прихода волны возбуждения в каждой точке отведения определяли по минимуму первой производной потенциала по времени. После эксперимента восстанавливали картину расположения точек отведения и строили индивидуальные хронотопографические карты. Отсчет моментов времени проводили относительно R-пика на ЭКГ во втором отведении от конечностей, до пика время указывается с отрицательным знаком.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США). Тип распределения определяли с помощью W-критерия Шапиро-Уилка, различия между группами с помощью U-критерия Манна-Уитни при $p < 0,05$. Данные представляли в виде среднего арифметического \pm стандартное отклонение.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Через четыре недели после введения монокроталин (в дозе 60 мг/кг) у всех крыс ($n=11$) наблюдались изменения последовательности деполяризации предсердий, и характеристик электрического поля сердца на поверхности тела в период начальной предсердной активности.

Период до начала Р-волны на ЭКГ. У крыс через четыре недели после введения препарата, на кардиоэлектрическом поле на поверхности тела до начала Р-волны на ЭКГ во II отведении наблюдаются отличия в расположении областей положительных и отрицательных кардиоэлектрических потенциалов по сравнению с исходным состоянием. Область положительных кардиопотенциалов расположена полоской в средней части вентральной поверхности, отрицательных - занимает остальную часть вентральной и дорсальной сторон (рис. 2, Ia, б; табл. 1).

Исследование последовательности распространения волны возбуждения у крыс с экспериментально вызванной легочной гипертензией показало наличие дополнительного субэпикардального очага активации в области устьев легочных вен в ЛП. На субэпикарде в области устьев легочных вен через $3,4 \pm 2,2$ мс с момента начала возбуждения области верхней полой вены (синусового узла) формируется зона раннего возбуждения (рис. 2, Ib).

До начала восходящей фазы Р-волны происходит смещение зон положительных и отрицательных кардиопотенциалов на электрическом поле на поверхности тела: область положительных потенциалов смещается каудально, отрицательных - краниально (рис. 2, Пб). Волна возбуждения распространяется по предсердиям от области начальной активации в области верхней полой вены по правому ушку и от дополнительного начального очага в области устьев легочных вен в направлении к левому ушку (рис. 2, Пв).

В период восходящей фазы Р-волны расположение зон кардиоэлектрических потенциалов на поверхности тела не меняется: область положительных потенциалов расположена каудально, отрицательных - краниально, изменяется площадь областей, к вершине Р-волны область положительных потенциалов уменьшается в размере (рис. 2, III и IVб). В этот период времени на субэпикарде предсердий крыс с легочной гипертензией в области межпредсердной перегородки происходит слияние фронтов деполяризации, движущихся по субэпикарду со стороны правого предсердия от области синоатриального узла и со стороны ЛП от устьев легочных вен (рис. 2, IIIв).

В период нисходящей фазы Р-волны на кардиоэлектрическом поле на поверхности тела область положительных потенциалов расположена каудально, отрицательных - краниально. В течение нисходящей фазы Р-волны площадь области положительных кардиопотенциалов увеличиваются и к концу Р-волны занимают большую часть вентральной поверхности грудной клетки. Волна возбуждения охватывает полностью левое ушко. Деполяризация субэпикарда предсердий заканчивается на дорсальной стороне ЛП (рис. 2, IVв).

Длительность Р-волны на ЭКГ во II отведении от конечностей достоверно увеличивалась спустя месяц

Таблица 1.

Временные характеристики деполяризации субэпикардального слоя миокарда предсердий и электрического поля сердца на поверхности тела в период начальной предсердной активности у крыс с экспериментально вызванной легочной гипертензией

№ животного	Деполяризация субэпикардального слоя			Начало формирования ЭПС*	Р-волна		
	В области ВПВ	В области ЛВ	Окончание		Начало	Вершина	Конец
132	-70	-69	-64,25	-72,5	-68,75	-60	-50
133	-67,5	-60,5	-60,5	-58	-55	-46	-38
134	-74	-68	-62,25	-70	-65	-59	-52
135	-60,75	-60	-56,75	-56	-54	-48	-40,5
136	-75,5	-71,5	-67,75	-70	-67	-61	-53
137	-56,75	-49,5	-46,75	-57,5	-52,5	-46,25	-36,25
138	-62,25	-59,5	-55	-53,75	-48,75	-43,5	-38,25
146	-70	-69	-57,75	-82,5	-76,25	-67,75	-56,25
147	-71,75	-67,5	-61	-67,5	-60	-53	-45
148	-64	-57,5	-54,25	-65	-60	-52,5	-43,75
154	-73,5	-70,25	-56,75	-67	-64	-56	-48
M	-67,82	-63,84	-58,45	-65,43	-61,02	-53,91	-45,55
SD	6,10	6,89	5,64	8,56	8,14	7,59	6,81

Примечание: время указано в мс относительно пика R на ЭКГ_{II}, ВПВ - верхняя полая вена, ЛВ - легочные вены, ЭПС - электрическое поле сердца, * - до Р-волны, М - среднее значение, SD - стандартное отклонение.

после введения препарата и составляла 16 ± 3 мс (до введения препарата 13 ± 3 мс, $p < 0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

У пациентов с легочной гипертензией, из-за электрофизиологических изменений в правом предсердии, формирующихся в ответ на изменения гемодинамики в правом желудочке, выявляются предсердные аритмии, особенно тахикардии [29, 30]. У больных легочной гипертензией объем правого предсердия увеличен [31].

Принято считать, что легочная артериальная гипертензия связана с повышением давления в правом сердце и ремоделированием правого предсердия и желудочка, с относительным сохранением функции левого сердца [32]. Однако дисфункция правого желудочка запускает механизм повышения давления в ЛП, что приводит к значительному снижению трансмурального диастолического давления левого желудочка [33]. Изменение отношения объемов правого и левого предсердий ассоциировано с большей смертностью среди пациентов с легочной гипертензией [34].

У людей с легочной гипертензией происходит увеличение продолжительности зубца Р, что является фактором риска развития мерцательной аритмии [35-38]. В наших исследованиях у крыс с экспериментально вызванной легочной гипертензией показано увеличение длительности Р волны. Увеличение длительности Р волны может быть связано с уменьшением скорости проведения в правом предсердии. Эндокардиальное картирование правого предсердия у больных с первичной легочной гипертензией показало удлинение рефрактерности синусового узла, увеличение области с низкоамплитудными потенциалами, замедление скорости проведения по сравнению со здоровыми людьми, что увеличивает вероятность возникновения фибрилляции предсердий [39]. Эндокардиальное трехмерное электро-анатомическое картирование левого и правого предсердий у пациентов с легочной гипертензией показало наличие областей с низкоамплитудными кардиоэлектрическими потенциалами в обоих предсердиях, что позволяет судить о значимости ЛП в качестве субстрата сложных предсердных аритмий при легочной гипертензии [40].

В правом предсердии крыс с монокроталин-индуцированной легочной гипертензией на основе анатомических, гемодинамических и электрокардиографических данных выявлена гипертрофия и дискретные изменения электрофизиологических свойств кальциевых каналов в кардиомиоцитах [41]. У самцов крыс экспериментально вызванная легочная монокроталиновая гипертензия приводит к ремоделированию и фиброзу обоих предсердий, в большей степени правого,

в меньшей левого; снижению скорости проведения и увеличению эффективного рефрактерного периода в правом и левом предсердиях [42].

При легочной гипертензии на субэпикарде предсердий крыс формируется дополнительный очаг раннего возбуждения в области устьев легочных вен. Распространение волны возбуждения по субэпикарду нормотензивных крыс идет равномерно от области синоатриального узла, расположенного в зоне верхней полой вены в правом предсердии [43]. В области устьев легочных вен в ЛП расположены клетки, обладающие пейсмекерно-подобной активностью [44], что способствует возникновению эктопических очагов возбуждения и ФП [13].

На поверхности тела крыс с легочной гипертензией до начала Р-волны на ЭКГ область положительных кардиопотенциалов расположена полоской в средней части вентральной поверхности, область отрицательных потенциалов занимает остальную часть вентральной и дорсальной поверхности грудной клетки. На поверхности тела нормотензивных крыс в период Р волны на ЭКГ, область положительных кардиопотенциалов расположена на вентральной и дорсальной сторонах каудально, отрицательных - краниально [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Индукцированная легочная гипертензия способствует появлению дополнительного очага начального возбуждения в области устьев легочных вен левого предсердия у крыс. Формирование двух ранних зон депolarизации приводит к увеличению неоднородности распространения волны возбуждения по субэпикарду предсердий. Распространение волн возбуждения в правом и левом предсердиях находит отражение в изменении расположения зон положительных и отрицательных кардиоэлектрических потенциалов на кардиоэлектрическом поле на поверхности тела животных с легочной гипертензией до начала и в период Р-волны по сравнению с исходным состоянием.

ОГРАНИЧЕНИЕ ДАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящем исследовании у экспериментальных животных не измеряли давление в легочной артерии до и через четыре недели после введения монокроталина. Монокроталин приводит к высокому проценту развития легочной гипертензии у животных после однократной подкожной инъекции в дозе 60 мг/кг. У всех обследованных животных были выявлены однотипные электрофизиологические изменения в период начальной предсердной активности через четыре недели после введения препарата, что позволяет предположить, что у всех животных развилась легочная гипертензия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, et al. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol.* 2014;6: 213-20. DOI:10.2147/CLEP.S47385.
2. McManus DD, Rienstra M, Benjamin EJ. An update on the prognosis of patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2012;126(10): e143-6. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.129759.
3. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, et al. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol.* 2013;167(5): 1807-24. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.12.093.
4. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, et al. Variations in

- cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries. The RE-LY Atrial fibrillation registry. *Circulation*. 2014;129(15): 1568-76. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005451.
5. Pathak R, Lau DH, Mahajan R, et al. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Atr Fibrillation*. 2013;6(4): 986. DOI:10.4022/jafib.986.
6. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10): 659-66. DOI: 10.1056/NEJM199809033391003.
7. Морчек ГА, Ганчарик ДБ, Часнойть АР и др. Этиология, механизмы возникновения и фармакотерапия пациентов с фибрилляцией предсердий. Кардиология в Беларуси. 2009;1(2): 32-45 [Morchek GA, Gancharik DB, Chasnouty AR, et al. Etiology, mechanisms of occurrence and pharmacotherapy of patients with atrial fibrillation. *Cardiology in Belarus*. 2009; 1(2): 32-45 (In Russ.)].
8. Татарский РБ, Родионов ВА, Егай ЮВ и др. Влияние электрофизиологических механизмов развития фибрилляции предсердий на объем оперативного вмешательства. *Сибирский Мед. Ж.* 2015;30(1): 49-55 [Tatarsky RB, Rodionov VA, Egay YV, et al. Effects of the electrophysiological mechanisms of atrial fibrillation on the extent of surgical intervention. *The Siberian Med. J.* 2015;30(1): 49-55 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2015-30-1-49-55>.
9. Scheinman MM, Morady F. Nonpharmacological approaches to atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;103(16): 2120-5. DOI: 10.1161/01.cir.103.16.2120.
10. Баталов РЕ, Антонченко ИВ, Попов СВ. Патологические предпосылки катетерного лечения фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии. 2010;60: 70-4. [Batalov RE, Antonchenko IV, Popov SV. Pathophysiological prerequisites for catheter treatment of atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2010;60: 70-4 (In Russ.)].
11. Murphy C, Lazzara R. Current concepts of anatomy and electrophysiology of the sinus node. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016;46: 9-18. DOI:10.1007/s10840-016-0137-2.
12. Cheung DW. Electrical activity of the pulmonary vein and its interaction with the right atrium in the guinea pig. *J Physiol*. 1981;314(1): 445-56. DOI:10.1113/jphysiol.1981.sp013718.
13. Jaïs P, Haïssaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*. 1997;95(3): 572-6. DOI:10.1161/01.cir.95.3.572.
14. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12(10): 1360-420. DOI:10.1093/eurheartj/ehq278.
15. Rudy Y, Messinger-Rapport BJ. The inverse problem in electrocardiography: solutions in terms of epicardial potentials. *Crit Rev Biomed Eng*. 1988;16(3): 215-68.
16. Haïssaguerre M, Hocini M, Shah AJ, et al. Noninvasive panoramic mapping of human atrial fibrillation mechanisms: a feasibility report. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(6): 711-7. DOI:10.1111/jce.12075.
17. Yamashita S, Shah AJ, Mahida S, et al. Body surface mapping to guide atrial fibrillation ablation. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2015;4(3): 172- 6. DOI:10.15420/aer.2015.4.3.172.
18. Рощевский МП, Чудородова СЛ, Рощевская ИМ. Отображение на поверхность тела деполяризации предсердий. Докл Акад Наук. 2007;412(5): 704-6 [Roshchevsky MP, Chudorodova SL, Roshchevskaya IM. Expression of atrial depolarization on body surface. *Dokl Boil Sci*. 2007;412(1): 15-7 <https://doi.org/10.1134/S001249660701005X>].
19. Fusco L, Baldi F, Di Perna A. Therapeutic strategies in pulmonary hypertension. *Front Pharmacol*. 2011;2(21): 21. DOI: 10.3389/fphar.2011.00021.
20. Blanpain C, Le Poul E, Parma J, et al. Serotonin 5-HT_{2B} receptor loss of function mutation in a patient with fenfluramine-associated primary pulmonary hypertension. *Cardiovasc. Res*. 2003;60(3):518-28. DOI: 10.1016/j.cardiores.2003.09.015.
21. Morimatsu Y, Sakashita N, Komohara Y, et al. Development and characterization of an animal model of severe pulmonary arterial hypertension. *J Vasc Res*. 2012; 49(1): 33-42. DOI:10.1159/000329594.
22. Teo YW, Greenhalgh DL. Update on anaesthetic approach to pulmonary hypertension. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27(4): 317-23. DOI:10.1097/EJA.0b013e328335474e.
23. Чазова ИЕ, Мартынюк ТВ, Авдеев СН и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Евразийский кардиологический журнал. 2014;4: 5-9 [Chazova IE, Martynyuk TV, Avdeev SN, et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian Heart J*. 2014;4: 5-9 (In Russ.)].
24. Alto DM, Scognamiglio G, Dimopoulos K, et al. Right heart and pulmonary vessels structure and function. *Echocardiography*. 2015; 32(S1): S3-10. DOI:10.1111/echo.12227.
25. Юрасова ЕС, Саханова ТА, Чазова ИЕ и др. Корригированная ортогональная векторкардиография в диагностике легочной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005;4(6.1): 38-44 [Yurasova ES, Sakhnova TA, Chazova IE, et al. Corrected orthogonal vectorcardiography in pulmonary hypertension diagnostics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2005;4(6.1): 38-44. (In Russ.)].
26. Kolettis T. Characterizations of a rat model of pulmonary arterial hypertension. *Hellenic J Cardiol*. 2007;48(4): 206-10.
27. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg 1986.
28. Рощевский МП, Артеева НВ, Коломеец НЛ и др. Система «КАРДИОИНФОРМ» для визуализации и анализа электрического поля сердца. Мед Академ Ж. 2005;5: 74-9. [Roshchevsky MP, Arteeva NV, Kolomeyets NL, et al. Information system «CARDIO EXPLORER» for the human and animal heart electric field research. *Med*

Acad J. 2005;5: 74-9. (In Russ.).

29. Folino AF, Bobbo F, Schiraldi C, et al. Ventricular arrhythmias and autonomic profile in patients with primary pulmonary hypertension. *Lung.* 2003; 181(6): 321-8. DOI:10.1007/s00408-003-1034-x.

30. Fauchier L, Babuty D, Melin A, et al. Heart rate variability in severe right or left heart failure: the role of pulmonary hypertension and resistances. *European J of Heart Failure.* 2004;6(2): 181-5. DOI:10.1016/j.ejheart.2003.09.007.

31. Cioffi G, Simone GD, Mureddu G, et al. Right atrial size and function in patients with pulmonary hypertension associated with disorders of respiratory system or hypoxemia. *Eur J Echocardiol.* 2007;8(5): 322-31. DOI: 10.1016/j.euje.2006.06.006.

32. Temple IP. Arrhythmias in pulmonary arterial hypertension. *J Congenit Heart Dis.* 2017;1: 2. <https://doi.org/10.1186/s40949-017-0004-8>.

33. Atherton JJ, Moore TD, Lele SS, et al. Diastolic ventricular interaction in chronic heart failure. *Lancet.* 1997;349(9067):1720-4. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)05109-4.

34. Mysore MM, Bilchick KC, Ababio P, et al. Right atrial to left atrial volume index ratio is associated with increased mortality in patients with pulmonary hypertension. *Echocardiography.* 2018;35(11): 1729-35. DOI:10.1111/echo.14149.

35. Bandorski D, Bogossian H, Ecke A, et al. Evaluation of the prognostic value of electrocardiography parameters and heart rhythm in patients with pulmonary hypertension. *Cardiology J.* 2016;23(4): 465-72. DOI: 10.5603/CJ.a2016.0044.

36. Genovesi S, Fabbrini P, Pieruzzi F, et al. Atrial fibrillation in end stage renal disease patients: Influence of hemodialysis on P wave duration and atrial dimension. *J Nephrol.* 2015;(28): 615-21. DOI:10.1007/s40620-014-0131-7.

37. Magnani JW, Johnson VM, Sullivan LM, et al. P wave duration and risk of longitudinal atrial fibrillation in persons ≥ 60 years old (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 2011;107(6): 917-21. DOI:10.1016/j.amj-

card.2010.10.075.

38. Perez MV, Dewey FE, Marcus R, et al. Electrocardiographic predictors of atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2009;158(4): 622-8. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.08.002.

39. Medi C, Kalman JM, Ling L-H, et al. Atrial electrical and structural remodeling associated with longstanding pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23(6): 614-20. DOI:10.1111/j.1540-8167.2011.02255.x.

40. Fingrova Z, Havranek S, Ambroz D, et al. The left atrial substrate plays a significant role in the development of complex atrial tachycardia in patients with precapillary pulmonary hypertension. *BMC Cardiovasc Dis.* 2019;19: 157. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1142-z>.

41. Koyama T, Ono K, Watanabe H, et al. Molecular and electrical remodeling of L- and T- type Ca^{2+} channels in rat right atrium with monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Circ J.* 2009;73(2): 256-63. DOI: 10.1253/circj.cj-08-0591.

42. Hiram R, Naud P, Xiong F, et al. Right atrial mechanisms of atrial fibrillation in a rat model of right heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(10): 1332-47. DOI:10.1016/j.jacc.2019.06.066.

43. Смирнова СЛ, Суслонова ОВ, Рощевская ИМ Пространственно-временные характеристики электрического поля предсердий с экспериментально-вызванной легочной гипертензией. Известия Коми НЦ УрО РАН. 2016;4(28): 67-72. [Smirnova SL, Suslonova OV, Roshchevskaya IM. Spatial-temporal characteristics of the electric field of atria in rats with experimentally induced pulmonary hypertension. *Proceedings Komi SC UB RAS.* 2016;4(28): 67-72. (In Russ.)].

44. Chen YJ, Chen SA. Electrophysiology of pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17(2): 220-4. DOI:10.1111/j.1540-8167.2005.00317.x.

45. Smirnova S, Ivanova L, Markel A, et al. Comparison of propagation of atrial excitation with the cardiopotential distribution on the body surface of hypertensive rats. *Anad Kard Derg.* 2012;12(3): 195-9. DOI:10.5152/akd.2012.060.