

Рубрика: фетальная аритмология

© Н.Е. ЯННАЕВА, Е.Л. БОКЕРИЯ, 2023

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2023

УДК 616.12-008.318:612.64

DOI: 10.15275/annaritmol.2023.4.7

ЭМБРИОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА. ЭКТОПИЧЕСКИЕ ОЧАГИ КЛЕТОК, ОБЛАДАЮЩИХ СВОЙСТВАМИ ВОДИТЕЛЯ РИТМА, УЧАСТВУЮЩИЕ В ФОРМИРОВАНИИ АРИТМИЙ У ПЛОДА

Тип статьи: обзорная статья

Н.Е. Яннаева¹, Е.Л. Бокерия^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, ул. Академика Опарина, 4, Москва, 117997, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

Яннаева Наталья Евгеньевна, канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики, ст. науч. сотр.;
orcid.org/0009-0002-1049-0296, e-mail: yannaeva@yandex.ru

Бокерия Екатерина Леонидовна, д-р мед. наук, профессор кафедры неонатологии
Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, советник директора,
неонатолог, детский кардиолог, вед. науч. сотр.; orcid.org/0000-0002-8898-9612

Нарушения ритма и проводимости сердца встречаются в антенатальном периоде в 1–5% случаев беременности. При этом 10–20% фетальных аритмий являются опасными для жизни плода. Причины развития нарушения ритма сердца у плода могут быть связаны со структурными дефектами сердца, врожденной патологией проводящей системы сердца, с аномалиями деполяризации и реполяризации кардиомиоцитов, детерминированы генетическими ионными каналопатиями. Существует достаточно много областей сердца, которые могут генерировать эктопические импульсы. Происхождение этих областей часто можно объяснить этапами эмбриологического развития сердца.

Все кардиомиоциты развивающегося сердца изначально обладают свойствами водителя ритма, но большинство из них дифференцируется в рабочий миокард. Только небольшие популяции миоцитов, образующие синусный узел, атриоventрикулярный узел и пучок Гиса, блокируются от дифференцировки и остаются на эмбриональном уровне развития. Считается, что развитию аритмии способствует персистенция ткани узлового типа в рабочем миокарде. Из-за своего эмбриологического происхождения эти области могут проявлять автоматизм, иметь повышенную восприимчивость к эктопическим импульсам и медленную проводимость, создавая условия для аритмии.

Механизмы дифференцировки кардиомиоцитов либо в рабочую клетку, либо в фенотип клеток проводящей системы сердца до сих пор полностью не определены. В настоящее время идентифицированы факторы транскрипции, которые регулируют развитие проводящей системы сердца, и мутации в некоторых из них вызывают дефекты проводимости.

Генетические дефекты и перенесенные заболевания пре- и постнатально могут вызывать дисфункцию водителей ритма и проводящих путей, что подчеркивает клиническую необходимость понимания молекулярных и клеточных механизмов их развития.

Знание путей и механизмов формирования фетальных аритмий во многом определяет возможность их медикаментозного лечения и помогает при генетическом консультировании.

Ключевые слова: нарушение ритма сердца плода, фетальные аритмии, водитель ритма, проводящая система, факторы транскрипции, эктопические очаги автоматизма

EMBRYOLOGICAL AND GENETIC DETERMINANTS OF THE FORMATION OF THE CARDIAC CONDUCTION SYSTEM. ECTOPIC FOCI OF CELLS WITH PACEMAKER PROPERTIES INVOLVED IN THE FORMATION OF ARRHYTHMIAS IN THE FETUS

N.E. Yannaeva¹, E.L. Bockeria^{1, 2}

¹ Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, 117997, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

Natalia E. Yannaeva, Cand. Med. Sci., Researcher, Ultrasound Diagnostician; orcid.org/0009-0002-1049-0296, e-mail: yannaeva@yandex.ru

Ekaterina L. Bockeria, Dr. Med. Sci., Professor of Chair, Neonatologist, Pediatric Cardiologist, Leading Researcher; orcid.org/0000-0002-8898-9612

Cardiac arrhythmias and conduction disorders occur in the antenatal period in 1–5% of pregnancies. 10–20% of fetal arrhythmias are life-threatening to the fetus. The causes of the development of cardiac arrhythmia in the fetus may be associated with structural defects of the heart, with congenital pathology of the cardiac conduction system, with abnormalities of depolarization and repolarization of cardiomyocytes, may be determined by genetic ion channelopathy.

There are quite a few regions of the heart that can generate ectopic impulses. The origin of these areas can often be explained by the stages of embryological development of the heart.

All cardiomyocytes of the developing heart initially have the properties of a pacemaker cell, but most of them differentiate into a cardiac muscle cell. Only small populations of myocytes that form the sinus node, atrioventricular node, and bundle of His are blocked from differentiation and remain at the embryologic level of development. The persistence of nodal tissue in the working myocardium is thought to contribute to the development of arrhythmias. Because of their embryologic origin, these areas may exhibit automaticity, have increased susceptibility to ectopic impulses, and slow conduction, creating the conditions for arrhythmias.

The mechanisms of differentiation of cardiomyocytes into either a working cell or cardiac conduction cell phenotype have not yet been fully defined. Transcription factors that regulate the development of the cardiac conducting system have now been identified and mutations in some of them cause conduction defects.

Genetic defects and pre- and postnatal diseases can cause dysfunction of pacemakers and conduction pathways, which emphasizes the clinical need to understand the molecular and cellular mechanisms of their development.

Knowledge of the pathways and mechanisms of fetal arrhythmias largely determines the possibility of their medical treatment and assists in genetic counseling.

Keywords: fetal heart rhythm disturbance, fetal arrhythmias, rhythm driver, conducting system, transcription factors, ectopic foci of automatism

Введение

Нарушения ритма и проводимости сердца — часто встречающиеся состояния в ante- и неонатальном периодах. Аритмии плода диагностируются в 1–5% случаев беременности [1], в основном являются доброкачественными и преходящими и в большинстве случаев спонтанно разрешаются к моменту рождения.

Однако 10–20% фетальных аритмий считаются опасными для жизни плода. Такие аритмии, как наджелудочковая тахикардия, трепетание предсердий, полная поперечная блокада, вызывают стойкое нарушение ритма сердца плода, формируют у него клинику сердечной

недостаточности, приводят к развитию неиммунной водянки и могут являться причиной внутриутробной гибели [1–3].

Благодаря интенсивному развитию неонатальной кардиологии, в том числе аритмологии, установлено, что истоки многих аритмий находятся во внутриутробном периоде. Причины развития нарушения ритма сердца у плода могут быть связаны со структурными дефектами сердца, с врожденной патологией проводящей системы, с аномалиями деполяризации и реполяризации кардиомиоцитов, детерминированы генетическими ионными каналопатиями [4].

Знание путей и механизмов формирования аритмий определяет лучшее понимание воз-

возможностей медикаментозного лечения и помогает при генетическом консультировании.

Пути и механизмы формирования камер сердца и аритмий

Клетки синоатриального (СА) и атриовентрикулярного (АВ) узлов и проводящей системы играют решающую роль в регулировании работы камер сердца. Сокращения сердца инициируются и координируются электрическими сигналами от тканей водителя ритма СА-узла. Импульс из СА-узла после быстрого распространения по предсердиям задерживается в атриовентрикулярном узле и далее распространяется на быстропроводящий ствол пучка Гиса, его ветви и волокна Пуркинье, которые активируют рабочий миокард желудочков.

СА-узел служит истинным водителем ритма, или пейсмейкером 1-го порядка, в то время как АВ-узел и проводящая система желудочков действуют как вторичные водители ритма для обеспечения сокращений желудочков в условиях сбоя СА-узла или АВ-блокады [5].

В сердце человека можно выделить примерно три вида кардиомиоцитов: кардиомиоциты-пейсмейкеры в синусном узле и АВ-узле, быстропроводящие кардиомиоциты в проводящей системе желудочков, рабочие кардиомиоциты в стенках предсердий и желудочков.

Происхождение трех различных типов сердечных клеток было предметом дискуссий в течение многих лет. За последние 20 лет был достигнут значительный прогресс в определении путей развития и молекулярных сигналов дифференцировки эмбриональных кардиомиоцитов.

Во время кардиогенеза человека примитивная сердечная трубка производит перистальтические волны сокращений, которые предполагают наличие кардиостимулятора. Первые морфологические признаки развития синусного узла проявляются с 5-й недели беременности. Начальный эмбриональный миокард сердечной трубки обладает фенотипом, который напоминает узловую ткань, что проявляется в автоматизме и медленной передаче деполяризующего импульса [6]. В первичном миокарде недостаточно развиты саркомеры и саркоплазматический ретикулум. Активность каудального кардиостимулятора в этой медленнопроводящей сердечной трубке приводит к вялым однонаправленным перистальтическим сокращениям [6, 7].

Во время дальнейшего удлинения сердечной трубки развивающиеся желудочковые и пред-

сердные камеры приобретают рабочий фенотип миокарда и быстро расширяются за счет повышенного уровня пролиферации. В основе этих процессов лежат молекулярные программы, включающие регуляцию генов, контролирующих соединения с высокой проводимостью, которые способствуют быстрой передаче электрического импульса, митохондриальных генов, связанных с увеличением числа и активности митохондрий, и генов для компонентов саркомера [6, 8]. Рабочий миокард приобретает свои характерные особенности: хорошо развитый саркоплазматический ретикулум, большое количество миофибрилл, увеличенное число и активность митохондрий, высокую проводимость ионных каналов, что приводит к формированию ткани сердца с быстрой проводимостью и высокой сократимостью, но без автоматизма [9].

Одновременно клетки проводящей системы, и в первую очередь синоатриального и атриовентрикулярного узлов, активно блокируются от дифференцировки в рабочий миокард. В настоящее время выделены несколько факторов транскрипции, которые преимущественно экспрессируются в проводящей системе сердца и активно ингибируют эту трансформацию [10]. Клетки СА- и АВ-узлов и проводящей системы сердца меньше по размерам и более примитивны в развитии: в них слабо развиты миофибриллы и саркоплазматический ретикулум, высокое содержание гликогена, более низкое содержание митохондрий, чем в рабочих кардиомиоцитах [6]. СА- и АВ-узлы сохраняют свой эмбриональный режим проводимости, который намного медленнее, чем у миокарда вновь сформированных камер сердца [9].

Таким образом, все кардиомиоциты развивающегося сердца изначально обладают свойствами водителя ритма, но большинство из них дифференцируются в рабочий миокард. Только небольшие популяции миоцитов, образующие синусный узел, атриовентрикулярный узел и пучок Гиса, блокируются от дифференцировки и остаются на эмбриональном уровне развития [7, 9].

Механизмы дифференцировки кардиомиоцитов либо в рабочую клетку, либо в фенотип клеток проводящей системы сердца до сих пор полностью не определены. В настоящее время идентифицированы факторы транскрипции, которые регулируют развитие проводящей системы сердца, и мутации в некоторых из них вызывают дефекты проводимости [11, 12].

В сердце взрослого человека стимуляция ритма сердца тесно связана с работой синоатриального узла, электрическая активность сердца у плода начинается в более обширной части сердечной ткани и лишь постепенно ограничивается развивающимся СА-узлом. Причина этого неясна, но вполне возможно, что миокард венозного синуса и ушка правого предсердия, за исключением самого СА-узла, созревает до фенотипа, сопоставимого с рабочим миокардом предсердий. Эта «атриализация» венозного синуса подтверждается характерными изменениями экспрессии маркерных генов. Клетки миокарда венозного синуса выделяют факторы транскрипции *Cx43* и *Scn5a*, и примерно после 12-й недели беременности добавляется экспрессия *Cx40*. При этом в СА-узле экспрессия этих генов остается низкой или отсутствует, а экспрессия *Cx45* и *Cx30* поддерживается на высоком уровне [13].

Это объясняется определенными свойствами клеток миокарда предсердий и клеток СА-узла, необходимых для корректной работы сердца. Активность водителя ритма требует относительно высокого межклеточного сопротивления (низкой проводимости), чтобы защитить его от подавляющего гиперполяризующего влияния предсердий. Поскольку щелевые соединения играют важную роль в скоростях межклеточной проводимости, логично, что субъединицы *Cx45*, *Cx30.2* и *Cx30*, которые образуют каналы щелевых соединений с очень низкой проводимостью, выделяются в клетках СА-узла в высокой концентрации. Напротив, соседний быстропроводящий рабочий миокард предсердий в основном экспрессирует субъединицы *Cx40* и *Cx43*, которые образуют каналы с высокой проводимостью [14].

Кроме того, ген *Scn5a*, кодирующий основной натриевый канал, ответственный за быструю деполяризацию и проводимость, находится на низком уровне в СА-узле по сравнению с соседними миоцитами предсердий [10, 15].

Таким образом, высокий профиль экспрессии генов *Cx30.2/Cx45/Cx30* и низкий уровень генов *Cx40/Cx43/Scn5a* является сбалансированным набором маркеров для диагностики правильного развития и корректного функционирования как фетального СА-узла, так и «взрослой» ткани синоатриального узла.

На развитие СА-узла значительное влияние оказывают транскрипционные факторы *Tbx18* и *Tbx3*, которые экспрессируются по всему ве-

нозному синусу и необходимы для правильного морфологического развития этих областей. Опосредованная вирусом повышенная экспрессия *Tbx18* может индуцировать развитие клеток-пейсмекеров в работающем миокарде или формировать области эктопических водителей ритма [16, 17].

Также экспрессия *Tbx3* для развивающегося СА-узла необходима с учетом подавляющего действия на дифференцировку кардиомиоцитов. Дефицит *Tbx3* приводит к увеличенной экспрессии генов рабочего миокарда (*Cx40*, *Cx43*, *Nppa*, *Scn5a*), в результате чего количество клеток рабочего миокарда в области СА-узла увеличивается, а размеры СА-узла уменьшаются. Напротив, искусственно увеличенная экспрессия *Tbx3* в предсердиях у мышей приводила к подавлению генов рабочего миокарда и активации генов СА-узла (например, *Hcn4*, *Cx30.2*, *Cav3.1*). Отметим, что принудительная экспрессия *Tbx3* в предсердиях стала причиной эктопического развития функциональной ткани водителя ритма [10].

Факторы транскрипции *Tbx18* и *Tbx3* специфически участвуют в развитии синоатриального узла, а *Pitx2* ингибирует образование эктопических клеток синусного узла [18, 19]. Известно, что фактор транскрипции *Pitx2* контролирует асимметричный морфогенез сердца. В условиях форсированной экспрессии *Tbx3* и дефиците *Pitx2* происходит развитие эктопических тканей водителя ритма с формированием двух синоатриальных узлов соответственно в правом и в левом предсердиях [18, 19]. Эти СА-узлы имеют неразличимые молекулярные сигнатуры, включая экспрессию *Tbx3*, что позволяет предположить, что *Pitx2c* функционирует в пределах левого-правого пути для подавления программы и по умолчанию не препятствует формированию СА-узла в левом предсердии [13].

Вторым основным участком с потенциальной активностью кардиостимулятора в сердце является АВ-соединение. АВ-узел морфологически распознается, если сердечная трубка делится на предсердный и желудочковый компоненты, до этого момента АВ-узел проводит электрические сигналы без замедления.

Эмбриональный атриовентрикулярный канал проводящей системы сердца содержит клетки-предшественники АВ-узла, клетки фиброзных колец АВ-клапанов, опоры АВ-клапанов и нижнего края предсердия [21]. После рождения экспрессия факторов транскрипции, от-

вечающих за развитие АВ-канала (MINK-lacZ, Tbx3 и ВАС (TBX3GFP)), в большей степени ограничивается АВ-узлом и небольшими участками только области правого АВ-соединения [22–24].

Зрелый АВ-узел представляет собой сложную и гетерогенную структуру, состоящую из множества компонентов и различных типов клеток с характерными профилями экспрессии генов, что согласуется с определенными свойствами генов к стимуляции и замедлению проводимости. Так, факторы Cx40, Cx43, Scn5a не выделяются в клетках АВ-узла и, наоборот, факторы Cx45, Cx30.2, HCN4, Tbx3 – определяют в больших количествах [23, 25, 26].

Также в формировании АВ-узла участвует сердечный фактор транскрипции Nkx2-5, и его мутации связаны с дисфункцией АВ-узла. Отсутствие Nkx2-5 приводит к тому, что АВ-узел не формируется. Его недостаточное количество приводит к уменьшению клеток в периферических проводящих путях и отсутствию проксимальной области АВ-узла [27].

На развитие пучка Гиса и его ветвей влияет фактор транскрипции Tbx5, который мутирует при синдроме Холта–Орама, вызывает удлинение интервала PR и дефекты проведения в левой и правой ветвях пучка Гиса [28].

Факторы Nkx2-5 и Tbx5 совместно с другим фактором транскрипции (Id2), координируют развитие системы Пуркинью [28].

Эктопические очаги клеток, обладающих свойствами водителя ритма, участвующие в формировании аритмий

В настоящее время считается, что развитию аритмии способствует персистенция ткани узлового типа в рабочем миокарде. В норме количество медленнопроводящих клеток в составе миокарда предсердий и желудочков незначительно. Однако при некоторых патологических состояниях, приводящих к локальному ремоделированию сердца, клетки становятся функционально значимыми и приводят к формированию аритмий.

В эмбриогенезе миокард венозного синуса постепенно теряет активность кардиостимулятора и приобретает свойства рабочего миокарда предсердий, однако степень, в которой это происходит, неизвестна. Возможно, что «атриализация» структур, образованных венозным синусом (верхняя полая вена, терминальный гре-

бень, устье коронарного синуса и связка Маршалла), у некоторых людей не происходит полностью. В результате фокальная автоматическая активность может сохраняться и приводить к пароксизмальной фибрилляции предсердий [30].

Терминальный гребень (crista terminalis) представляет собой мышечный гребень, расположенный в правом предсердии, отделяющий ушко правого предсердия от полости предсердия. Эта зона ПП отличается от других его частей и имеет молекулярные маркеры фенотипа проводящей системы сердца [31].

Исследования HNK1 и присутствие Tbx3 подтверждают вероятное эмбриональное происхождение терминального гребня от примитивного венозного синуса [32]. Гистологическое исследование позволило выявить наличие в *crista terminalis* клеток с промежуточным фенотипом (между узловыми и рабочими клетками правого предсердия), обладающих свойствами кардиостимулятора, в которых отмечается сниженная экспрессия коннексина [33]. Кроме того, было показано, что в этой области достаточно часто наблюдается дополнительная предсердная спонтанная активность, характерная для водителя ритма [31]. Эти особенности могут объяснить тот факт, что в 31% случаев терминальный гребень является местом возникновения локальных предсердных тахикардий [34, 35].

Устье коронарного синуса является еще одной областью правого предсердия, где определяются HNK1- и Tbx3-позитивные клетки. Иммуногистохимический анализ HNK1 у плода человека на разных гестационных сроках показывает, что в данной зоне присутствует ткань эмбрионального миокарда [36]. Также медленнопроводящая мускулатура коронарного синуса вызывает отсроченную активацию в коронарном синусе и потенциально способствует возвратным тахиаритмиям [37].

Миокард легочных вен представляет собой еще один крупный очаг эктопических импульсов, которые инициируют пароксизмальную фибрилляцию предсердий. При этом миокард легочных вен формируется независимо от венозного синуса и с самого начала отображает фенотип работающего миокарда предсердий и соответствующую генную программу (например, факторы транскрипции Nkx2,5 и Cx40 в этой области сердца положительные, а Tbx18 и Hcn-4 – отрицательные). Следовательно, механизмы, лежащие в основе аритмий из миокарда легочных вен, по всей вероятности, отли-

чаются от механизмов, лежащих в основе аритмий из остаточных узловых тканей венозного синуса и АВ-соединения [11].

Кольца трехстворчатого и митрального клапанов становятся очагом почти 26% локальных предсердных тахикардий [34]. Развитие АВ-узла клеточно и молекулярно связано с развитием камер. Поэтому знание механизмов, лежащих в основе развития сердца в целом, вносит решающий вклад в понимание функциональной регуляции узлов. В процессе эмбриогенеза клетки проводящей системы сердца распространяются не только на АВ-узел, но также на правое и левое атриовентрикулярные кольца, окружающие трехстворчатый и митральный клапаны, ретроаортальный узел и атриовентрикулярный пучок. По мере развития сердца ось атриовентрикулярной проводимости начинает регрессировать и ограничивается АВ-узлом. Маркеры эмбриологической проводящей системы (Tbx3 и minK-lacZ) начинают исчезать, что указывает на апоптоз клеток АВ-канала [23].

Однако есть данные, позволяющие предположить, что остатки клеток атриовентрикулярного узлового фенотипа продолжают существовать вокруг трехстворчатого и митрального клапанов в зрелом сердце взрослого человека в виде атриовентрикулярных кольцевых пучков. Это было подтверждено молекулярными исследованиями на крысах, мышах и морских свинках, показавшими, что вокруг атриовентрикулярных клапанов есть ткани, экспрессирующие HCN4 и лишённые Sx43, что характерно для ткани проводящей системы сердца [24].

Также вскоре после образования АВ-клапанов соединительная ткань из их подушки и субэпикардальной мезенхимы начинает проникать в миокард АВ-клапанов с образованием фиброзного кольца и физически отделяет и изолирует предсердия от желудочков. АВ-пучок остается единственной связью между АВ-узлом, который находится на предсердной стороне фиброзного кольца, и клетками желудочков.

Однако этот процесс изоляции происходит постепенно и часто не завершается до рождения. АВ-риентри тахикардия является следствием наличия аномальных дополнительных пучков миокарда, соединяющих миокард предсердий и желудочков. Обычно это быстропроводящие сердечный импульс пучки, такие как пучки Кента при синдроме Вольфа–Паркинсона–Уайта, и предполагается, что они имеют фенотип рабочего миокарда [38].

Дополнительные медленнопроводящие предсердно-желудочковые пучки Махайма встречаются редко и обычно возникают на стороне трехстворчатого клапана. Эти пучки происходят от остатков эмбрионального миокарда АВ-клапана, который более выражен вокруг трехстворчатого клапана [39].

Образование дополнительных пучков, вероятно, связано с аномалиями как в формировании изолирующей прослойки волокон, так и в дифференциации исходного медленнопроводящего миокарда АВ-клапанов на быстропроводящий рабочий миокард.

Мутации в PRKAG2 связаны с предвозбуждением желудочков при синдроме Вольфа–Паркинсона–Уайта. Экспрессия мутантной изоформы PRKAG2 приводит к нарушению процессов изоляции предсердий от желудочков, предрасполагая к непосредственному контакту между миокардом предсердий и желудочков, позволяя электрическому сигналу обходить соединение АВ-узел–АВ-пучок [40]. Кроме того, ингибирование образования эпикарда также нарушает процессы отделения предсердий от желудочков, что пренатально приводит к возникновению условий для предвозбуждения желудочков. Эти данные свидетельствуют о важности изоляции миокарда предсердий от миокарда желудочков для предотвращения перипостнатальных желудочковых аритмий предвозбуждения [41].

Важным компонентом атриовентрикулярных кольцевых пучков является *ретроаортальный узел* — участок ткани в месте соединения правого и левого атриовентрикулярных колец, расположенный выше компактного АВ-узла в области правого фиброзного треугольника. Было доказано, что он проявляет признаки узловой ткани с экспрессией HCN4 и отсутствием экспрессии Sx43. Это важная область патогенеза предсердной тахикардии [24].

Выводной отдел правого желудочка (ВОПЖ) также представляет собой область интереса из-за его свойства генерировать клинически значимые желудочковые аритмии [42]. Наличие узловой ткани в ВОПЖ может объяснять ее аритмогенную природу. Хотя развивающийся ВОПЖ не экспрессирует HNK1 или Tbx3, как описано выше, есть доказательства того, что он возникает из примитивного пути оттока (то есть первичного миокарда) и экспрессирует маркеры проводящей системы Sx45 и minK-lacZ, следовательно, может сохранять клетки с узловым

фенотипом. Состояния, связанные с макроскопическим поражением правого желудочка, такие как аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка и тетрада Фалло, часто вызывают желудочковые аритмии выводного отдела правого желудочка, возможно, потому, что эмбриональное происхождение ВОПЖ более подвержено аритмогенному ремоделированию.

Хотя структура и клеточный состав проводящей системы сердца в настоящее время достаточно изучены, патологии, связанные с нарушением генерации и проведением импульса, все еще полностью не известны [43–45]. Знание электрофизиологических свойств сердца очень важно, поскольку аритмии возникают в результате изменения места формирования и путей распространения электрических импульсов в структурах сердца. Так, доказано, что клетки Пуркинье подвержены как генетическим, так и приобретенным изменениям экспрессии ионных каналов по сравнению с клетками работающего миокарда [46]. Было показано, что при катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии мутация усиления функции рецептора рианодина приводит к повышенной чувствительности клеток Пуркинье к нарушению внутриклеточной регуляции кальция [47]. Таким образом, причина триггерной активности при данном виде аритмии, скорее всего, связана с волокнами Пуркинье.

Также было показано, что при наследственных синдромах удлиненного интервала QT реполяризация клеток Пуркинье более чувствительна к генетически унаследованным мутациям ионных каналов, чем кардиомиоциты желудочков, из-за чего они становятся более вероятными источниками ранних и отсроченных постдеполяризационно индуцированных желудочковых аритмий [48].

Наконец, при приобретенной сердечной недостаточности известно увеличение длительности потенциала действия в пораженных клетках Пуркинье (из-за ремоделирования ионных каналов), что может привести к ранней постдеполяризационно-зависимой локальной желудочковой тахикардии [49].

Заключение

Таким образом, существуют достаточно много областей сердца, которые могут активировать эктопические импульсы или быть особенно восприимчивыми к аритмогенезу. Происхождение этих областей часто можно объяснить эта-

пами эмбрионального развития сердца. Хотя большая часть примитивного миокарда, характерного для проводящей системы, регрессирует по мере развития эмбриона, часть его остается, создавая нормальную проводящую систему сердца взрослого человека, а также может формировать дополнительные зоны, предрасположенные к аритмиям. Из-за своего эмбриологического происхождения эти области могут проявлять автоматизм, повышенную восприимчивость к эктопическим импульсам, иметь медленную проводимость, создавая условия для аритмии.

Генетические дефекты и перенесенные заболевания пре- и постнатально могут вызывать дисфункцию водителей ритма и проводящих путей, что подчеркивает необходимость понимания молекулярных и клеточных механизмов их развития [11].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список/References

1. Cuneo B.F., Yagel S., Silverman N.H., Gembruch U. (Eds.) Fetal bradycardia. In: Fetal cardiology: 3rd ed. Taylor and Francis, LLC: Boca Raton, FL, USA; 2019.
2. Srinivasan S., Strasburger J. Overview of fetal arrhythmias. *Curr. Opin. Pediatr.* 2008; 20: 522–31. DOI: 10.1097/MOP.0b013e32830f93ec
3. Abuhamad A., Chaoui R. Fetal arrhythmias. A practical guide to fetal echocardiography normal and abnormal hearts. 3rd ed. Wolters Kluwer; Philadelphia: PA, USA; 2016: 547–63.
4. Crotti L., Tester D.J., White W.M., Bartos D.C., Insolia R., Besana A. et al. Long QT syndrome – associated mutations in intrauterine fetal death. *JAMA.* 2013; 309: 1473–82. DOI: 10.1001/jama.2013.3219
5. Mangoni M.E., Nargeot J. Genesis and regulation of the heart automaticity. *Physiol. Rev.* 2008; 88: 919–82.
6. Moorman A.F.M., Christoffels V.M. Cardiac chamber formation: development, genes and evolution. *Physiol. Rev.* 2003; 83: 1223–67.
7. Canale E.D., Campbell G.R., Smolich J.J., Campbell J.H. Cardiac muscle. Berlin: Germany: Springer Verlag; 1986.
8. Horsthuis T., Buermans H.P., Brons J.F., Verkerk A.O., Bakker M.L., Wakker V. et al. Gene expression profiling of the forming atrioventricular node using a novel Tbx3-based node-specific transgenic reporter. *Circ. Res.* 2009; 105: 61–9.
9. De Jong F., Opthof T., Wilde A.A., Janse M.J., Charles R., Lamers W.H. et al. Persisting zones of slow impulse conduction in developing chicken hearts. *Circ. Res.* 1992; 71: 240–50. DOI: 10.1161/01.pcz.71.2.240
10. Hoogaars W.M., Engel A., Brons J.F., Verkerk A.O., de Lange F.J., Wong L.Y. et al. Tbx3 controls the sinoatrial node gene program and imposes pacemaker function on the atria. *Genes. Dev.* 2007; 21: 1098–112. DOI: 10.1101/gad.416007
11. Christoffels V.M., Smits G.J., Kispert A., Moorman A.F. Development of the pacemaker tissues of the heart. *Circ. Res.* 2010; 106 (2): 240–54. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.205419

12. Bakker M.L., Christoffels V.M., Moorman A.F.M. Molecular basis and genetic aspects of the development of the cardiac chambers and conduction system: relevance to heart rhythm. In: Tripathi O.N., Ravens U., Sanguinetti M.C. (Eds.) Heart rate and rhythm: molecular basis, pharmacological modulation and clinical implications. Dresden (Germany): Springer; 2011: 231–47. Available at: https://pure.uva.nl/ws/files/1588044/114903_06.pdf
13. Mommersteeg M.T.M., Hoogaars W.M.H., Prall O.W.J., de Gier-de Vries C., Wiese C., Clout D.E.W. et al. Molecular pathway for the localized formation of the sinoatrial node. *Circ. Res.* 2007; 100: 354–62. DOI: 10.1161/01.RES.0000258019.74591.b3
14. Gros D., Théveniau-Ruissy M., Bernard M., Calmels T., Kober F., Söhl G. et al. Connexin 30 is expressed in the mouse sinoatrial node and modulates heart rate. *Cardiovasc. Res.* 2010; 85 (1): 45–55. DOI: 10.1093/cvr/cvp280
15. Tellez J.O., Dobrzynski H., Greener I.D., Graham G.M., Laing E., Honjo H. et al. Differential expression of ion channel transcripts in atrial muscle and sinoatrial node in rabbit. *Circ. Res.* 2006; 99: 1384–93. DOI: 10.1161/01.RES.0000251717.98379.69
16. Kapoor N., Liang W., Marban E. Cho H.C. Direct conversion of quiescent cardiomyocytes to pacemaker cells by expression of Tbx18. *Nat. Biotechnol.* 2013; 31: 54–62. DOI: 10.1038/nbt.2465. Epub. 2012 Dec 16.
17. Choudhury M., Black N., Alghmdii A., D'Souza A., Wang R., Yanni J. et al. TBX18 overexpression enhances pacemaker function in a rat subsidiary atrial pacemaker model of sick sinus syndrome. *J. Physiol.* 2018; 596 (24): 6141–55. DOI: 10.1113/JP276508
18. Munshi N.V. Regulatory networks in cardiac conduction system development. *Circulation.* 2012; 110: 1525–37.
19. Van Weerd J.H., Christoffels V.M. The formation and function of the cardiac conduction system. *Development.* 2016; 143: 197–210.
20. Munshi N.V. Gene regulatory networks in cardiac conduction system development. *Circulation.* 2012; 110: 1525–37. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.260026
21. Aanhaanen W.T., Brons J.F., Dominguez J.N., Rana M.S., Norden J., Airik R. et al. The Tbx2 primary myocardium of the atrioventricular canal forms the atrioventricular node and the base of the left ventricle. *Circ. Res.* 2009; 104 (11): 1267–74. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.192450
22. Moskowitz I.P., Pizard A., Patel V.V., Bruneau B.G., Kim J.B., Kupersmidt S. et al. The T-box transcription factor Tbx5 is required for the patterning and maturation of the murine cardiac conduction system. *Development.* 2004; 131 (16): 4107–16. DOI: 10.1242/dev.01265
23. Hoogaars W.M., Tessari A., Moorman A.F., de Boer P.A., Hagoort J., Soufan A.T. et al. The transcriptional repressor Tbx3 delineates the developing central conduction system of the heart. *Cardiovasc. Res.* 2004; 62 (3): 489–99. DOI: 10.1016/j.cardiores.2004.01.030
24. Yanni J., Boyett M.R., Anderson R.H., Dobrzynski H. The extent of the specialized atrioventricular ring tissues. *Heart Rhythm.* 2009; 6 (5): 672–80. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.01.021
25. Kreuzberg M.M., Willecke K., Bukauskas F.F. Connexin-mediated cardiac impulse propagation: connexin 30.2 slows atrioventricular conduction in mouse heart. *Trends Cardiovasc. Med.* 2006; 16 (8): 266–72. DOI: 10.1016/j.tcm.2006.05.002
26. Remme C.A., Verkerk A.O., Hoogaars W.M., Aanhaanen W.T., Scicluna B.P., Annink C. et al. The cardiac sodium channel displays differential distribution in the conduction system and transmural heterogeneity in the murine ventricular myocardium. *Basic Res. Cardiol.* 2009; 104 (5): 511–22. DOI: 10.1007/s00395-009-0012-8
27. Jay P.Y., Harris B.S., Maguire C.T., Buerger A., Wakimoto H., Tanaka M. et al. Nkx2-5 mutation causes anatomic hypoplasia of the cardiac conduction system. *Clin. Invest.* 2004; 113 (8): 1130–7. DOI: 10.1172/JCI19846
28. Moskowitz I.P., Pizard A., Patel V.V., Bruneau B.G., Kim J.B., Kupersmidt S. et al. The T-Box transcription factor Tbx5 is required for the patterning and maturation of the murine cardiac conduction system. *Development.* 2004; 131 (16): 4107–16. DOI: 10.1242/dev.01265
29. Moskowitz I.P., Kim J.B., Moore M.L., Wolf C.M., Peterson M.A., Shendure J. et al. A molecular pathway including Id2, Tbx5, and Nkx2-5 required for cardiac conduction system development. *Cell.* 2007; 129 (7): 1365–76. DOI: 10.1016/j.cell.2007.04.036
30. Kistler P.M., Fynn S.P., Haqqani H., Stevenson I.H., Vohra J.K., Morton J.B. et al. Focal atrial tachycardia from the ostium of the coronary sinus: electrocardiographic and electrophysiological characterization and radiofrequency ablation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 1488–93.
31. Morris G.M., D'Souza A., Dobrzynski H., Lei M., Choudhury M., Billeter R. et al. Characterization of a right atrial subsidiary pacemaker and acceleration of the pacing rate by HCN over-expression. *Cardiovasc. Res.* 2013; 100 (1): 160–9. DOI: 10.1093/cvr/cvt164. Epub 2013 Jun 19.
32. Jongbloed M.R., Mahtab E.A., Blom N.A., Schalij M.J., Gittenberger-de Groot A.C. Development of the cardiac conduction system and the possible relation to predilection sites of arrhythmogenesis. *Sci. World J.* 2008; 8: 239–69. DOI: 10.1100/tsw.2008.40
33. Chandler N.J., Greener I.D., Tellez J.O., Inada S., Musa H., Molenaar P. et al. Molecular architecture of the human sinus node: insights into the function of the cardiac pacemaker. *Circulation.* 2009; 119 (12): 1562–75. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.804369
34. Kistler P.M., Roberts-Thomson K.C., Haqqani H.M., Fynn S.P., Singarayay S., Vohra J.K. et al. P-wave morphology in focal atrial tachycardia: development of an algorithm to predict the anatomic site of origin. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48 (5): 1010–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.03.058
35. Morris G.M., Segan L., Wong G., Wynn G., Watts T., Heck P. et al. Atrial tachycardia arising from the crista terminalis, detailed electrophysiological features and long-term ablation outcomes. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2019; 5 (4): 448–58. DOI: 10.1016/j.jacep.2019.01.014
36. Blom N.A., Gittenberger-de Groot A.C., DeRuiter M.C., Poelmann R.E., Mentink M.M., Ottenkamp J. Development of the cardiac conduction tissue in human embryos using HNK-1 antigen expression: possible relevance for understanding of abnormal atrial automaticity. *Circulation.* 1999; 99 (6): 800–6. DOI: 10.1161/01.CIR.99.6.800
37. Katritsis D., Ioannidis J.P., Giazitzoglou E., Korovesis S., Anagnostopoulos C.E., Camm A.J. Conduction delay within the coronary sinus in humans: implications for atrial arrhythmias. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2002; 13: 859–62. DOI: 10.1046/j.1540-8167.2002.00859.x
38. Anderson R.H., Ho S.Y., Gillette P.C., Becker A.E. Mahaim, Kent and abnormal atrioventricular conduction. *Cardiovasc. Res.* 1996; 31: 480–91.
39. Wessels A., Markman M.W.M., Vermeulen J.L.M., Anderson R.H., Moorman A.F.M., Lamers W.H. The development of the atrioventricular junction in the human heart. *Circ. Res.* 1996; 78: 110–7. PMID: 8603493
40. Wolf C.M., Berul C.I. Inherited conduction system abnormalities – one group of diseases, many genes. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2006; 17: 446–55. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2006.00427.x
41. Kolditz D.P., Wijffels M.C., Blom N.A., van der Laarse A., Hahurij N.D., Lie-Venema H. et al. Epicardium-derived cells

- in development of annulus fibrosis and persistence of accessory pathways. *Circulation*. 2008; 117 (12): 1508–17. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726315
42. Christoffels V.M., Moorman A.F. Development of the cardiac conduction system: why are some regions of the heart more arrhythmogenic than others? *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2009; 2: 195–207. DOI: 10.1161/CIRCEP.108.829341
43. Moorman A.F., de Jong F., Denyn M.M., Lamers W.H. Development of the cardiac conduction system. *Circ. Res.* 1998; 82 (6): 629–44. DOI: 10.1161/01.res.82.6.629
44. Amin A.S., Tan H.L., Wilde A.A. Cardiac ion channels in health and disease. *Heart Rhythm*. 2010; 7 (1): 117–26. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.08.005
45. Respondek-Liberska M., Sklansky M., Wood D., Słodki M., Weiner S., Cuneo B. et al. Recommendations for fetal echocardiography in singleton pregnancy in 2015. *Prenat Cardiol.* 2015; 5: 28–34.
46. He B.J., Boyden P., Scheinman M. Ventricular arrhythmias involving the His-Purkinje system in the structurally abnormal heart. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2018; 41 (9): 1051–9. DOI: 10.1111/pace.13465
47. Willis B.C., Pandit S.V., Ponce-Balbuena D., Zarzoso M., Guerrero-Serna G., Limbu B. et al. Constitutive intracellular Na⁺ excess in Purkinje cells promotes arrhythmogenesis at lower levels of stress than ventricular myocytes from mice with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2016; 133 (24): 2348–59. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021936
48. Lyer V., Roman-Campos D., Sampson K.J., Kang G., Fishman G.I., Kass R.S. Purkinje cells as sources of arrhythmias in long QT syndrome type 3. *Sci. Rep.* 2015; 5: 13287. DOI: 10.1038/srep13287
49. Aiba T., Tomaselli G. Electrical remodeling in dyssynchrony and resynchronization. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2012; 5 (2): 170–9. DOI: 10.1007/s12265-012-9348-9

Поступила 09.11.2023

Принята к печати 11.12.2023