

**І.В.Твердохліб
Ю.В.Сілкина**

Дніпропетровська державна
медична академія

УДК 616.12:611.013.395

ПОХОДЖЕННЯ ТА ЕМБРІОНАЛЬНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ПРОВІДНОЇ СИСТЕМИ СЕРЦЯ ХРЕБЕТНИХ

Аналітичний огляд проведений у рамках науково-дослідної роботи „Аналіз нормального й аномального гістогенезу тканинних компонентів серцево-судинної системи людини та експериментальних тварин” (номер державної реєстрації 0105U007837).

Ключові слова: серце, провідна система, хребетні, походження і ембріогенез.

*Надійшла: 08.05.2007
Прийнята: 10.06.2007*

Резюме. Провідна система серця, будучи ембріональним утворенням, повинна розвиватися у координованому режимі на всіх ембріональних стадіях. Це вимагає не лише утворення різноманітних компонентів провідної системи, але й інтеграції цих компонентів у функціонуюче ціле. Розвиток камерного серця і провідної системи вимагає обов'язкової узлагодженості багатьох ембріональних будівельних складових, включаючи впускний тракт, передсердя, атріовентрикулярний канал, компактний і трабекулярний міокард шлуночків, а також випускний тракт. У серці ссавців синоатріальний і атріовентрикулярний вузли об'єднуються в повільно провідні впускний тракт і атріовентрикулярний канал. Шлуночкова провідна система, ймовірно, розвивається асоційовано з трабекулярним шлуночковим міокардом, ремоделювання якого призводить до поступового переходу в компактний міокард. Таким чином, розвиток провідної системи вимагає не створення нових будівельних компонентів, а перетворення існуючих. Багато деталей у перетворенні ембріональних складових серця в провідну систему сформованого серця все ще залишаються неопрацьованими. Фактори, що визначають серцеві будівельні складові та регулюють їхній координований морфогенез, залишаються в значному ступені невідомими. Їхня ідентифікація стане можливою за рахунок об'єднаних молекулярних, генетичних і морфологічних підходів.

Tverdokhle I.V., Silkina Ju.V. Origin and the embryonic transformations of vertebrate heart conducting system.

Summary. As the embryonic structure, the cardiac conduction system must continue to develop in a coordinated manner at all embryonic stages. This requires not only the formation of distinct components of the conduction system, but the integration of these components into a functioning whole. The development of the chambered heart and a conduction system requires the proper arrangement of a number of embryonic building blocks, comprising inflow tract, atria, atrioventricular canal, compact and trabecular ventricular myocardium, and outflow tract. In the mammalian heart, the sinoatrial and atrioventricular nodes will aggregate in the slow-conducting inflow tract and atrioventricular canal. The ventricular conduction system may develop in its entirety from the trabecular ventricular myocardium, the remodeling of which results in a gradual transition toward the compact myocardium. So the development of the conduction system does not require the invention of new building components but a remodeling of existing components. Many details in the fashioning of the embryonic blocks of the heart into the conduction system of the formed heart still need to be worked out. The factors that specify the cardiac building blocks and regulate their coordinated morphogenesis have remained largely unknown. Their identification will benefit from combined molecular, genetic, and morphological approaches.

Key words: heart, conduction system, vertebrate, origin and embryogenesis.

Вступ

Дослідження питань, що пов'язані з розвитком спеціалізованої провідної системи серця, значно відстали від інших напрямків кардіоембріології. Це обумовлено надзвичайною складністю в ідентифікації різних компонентів провідної системи при використанні генетичних, молекулярних, функціональних і морфологічних методів для дослідження складного процесу її онтогенетичних перебудов. В значному ступені невідомими залишаються фактори, що визначають морфогенез провідної системи, а також регулюють ди-

наміку встановлення взаємовідношень між вузловими, передсердними і шлуночковими провідними елементами.

Розмаїтість гіпотез щодо походження і онтогенетичних перетворень провідної системи серця призвела до значної плутанини, що значною мірою пов'язано з двома обставинами: дефіцитом фактологічного матеріалу і недостатньо обґрунтованою взаємною екстраполяцією виявлених тенденцій між різними класами хребетних. Об'єктивно проблема ускладнюється тим фактом, що перебудови різних компонентів провід-

ної системи і встановлення злагоджених структурно-функціональних зв'язків між ними неодмінно повинні відбуватися в межах динамічної часової і просторової організації для адекватного забезпечення ритмічної діяльності серця під час його трансформацій від примітивного трубчастого до складного камерного органа.

Ймовірно, у даний час ще зарано формулювати загальну теорію розвитку провідної системи серця, проте це не звільняє кардіоембріологів від задач, спрямованих на певне впорядкування накопичених даних. Одна з таких задач, з акцентом на аналізі походження і найбільш ранніх подій у розвитку спеціалізованої провідної системи серця хребетних, постала перед цим оглядом.

Загальні положення

У відповідності з класичними уявленнями, міоцити провідної системи від початку своєї діяльності повинні забезпечити й інтегрувати 4 функціональні особливості: скорочення; ауторитмгенність, міжклітинне проведення, електромеханічне зчеплення (Davies M.J., 1983). Ритмічна активність серця – одна з найбільш первинних функцій, що спостерігається протягом усього періоду формування спеціалізованої провідної системи. Ритмічні скорочення серця починаються задовго до того, як спеціалізована провідна система буде сформована. Поява перших скорочень відбувається спочатку в області шлуночка, що розвивається і, згодом, джерело ініціації скорочень переміщується до передсердь. Дослідження за допомогою електродів показали, що клітини із спонтанною деполяризацією знаходяться в синоатріальній області ще до того, як серце починає скорочуватися (Arguello C. et al., 1986; Kamino K., 1991). При використанні фарб, чутливих до електричної напруги, була визначена ритмічна деполяризація кожного сегмента серцевої трубки на стадії 7 сомітів, також до перших скорочень. Отже, шлуночкова область не першою набуває здатності до ритмічної деполяризації, але першою здатна скорочуватися (Sperelakis N., 1984).

Передсердний та шлуночковий міокард спочатку не розділені ніякими фізичними бар'єрами, однак існує певна затримка між деполяризацією передсердь і шлуночків, імовірно, обумовлена відмінністю деполяризації в атріо-вентрикулярному (АВ) з'єднанні. Тканина борозни зрештою виростає в АВ з'єднання й анатомічно ізолює передсердний і шлуночковий міокард, залишаючи лише ділянку спеціалізованої провідної системи для проведення деполяризації. Тканина борозни росте в АВ борозну та ізолює передсердний і шлуночковий міокард, а подібний футляр тканини ізолює пенетруючий пучок та пучок галузень від шлуночкового міокарда. У ході цього процесу можуть утворюватися м'язові області безпосереднього контакту між АВ вузлом і шлуночками і також між передсерддями і шлуночками (de Naan R.L., 1961). При збереженні цих областей розвиваються додаткові шляхи проведення, що обумовлює появу реципрокної тахікардії

(Кушаковский М.С., 1998; Бокерия Л.А. и соавт., 2002). Цікаво, що друга область контакту між первинною перегородкою й АВ кільцем знаходиться спереду від правого АВ отвору (Михайлов С.С., 1987). Другий АВ вузол і пенетруючий пучок можуть розвиватися саме у цій ділянці; це відбувається у тому разі, коли первинна перегородка не досягає основи передсердної перегородки і не може нормально розвиватися, що є підставою для пошуку переднього АВ вузла при інверсії шлуночків (Михайлов С.С., Чукбар А.В., 1982; Sperelakis N., 1984; Arguello C. et al., 1988; McGuire M.A. et al., 1996).

Кільця і сегменти ембріонального серця

Одним з найбільш дискусійних вважається питання про те, чи є провідна система у птахів і ссавців результатом неоморфоза, або ж являє собою перетворення і реорганізацію залишків тих структур, які присутні в серці нижчих хребетних. Певні морфологічні дані підтримують концепцію про розвиток провідної системи з чотирьох кілець, що знаходяться між примітивними сегментами ембріонального серця (Wenink A.C., 1976; Anderson R.H. et al., 1976; Lamers W.H. et al., 1992).

Звичайно розрізняють чотири кільця спеціалізованої тканини: синоатріальне кільце (між синусом і передсерддям), атріовентрикулярне (між передсерддям і впускним трактом), первинне (між впускним і випускним трактами), артеріальне (між випускним трактом і артеріальним стовбуром). Процеси петлеутворення і септації серця призводять до того, що три з цих чотирьох кілець виявляються розташованими поруч з так званим скелетом серця, або його основою.

Відповідно до класичних уявлень, з матеріалу синоатріального кільця виникає синусний вузол, який лежить на з'єднанні між верхньою порожнистою веною і передсердним міокардом (Bojsen-Moller F., Tranum-Jensen J., 1972). Процес інвагінації венозного синуса призводить до того, що синоатріальне кільце виявляється в основі передсердної перегородки, де воно бере участь в утворенні поверхневої частини АВ вузла. АВ кільце змінюється через процес поділу АВ з'єднання ендокардіальними подушками. Кільце набуває форми вісімки. Передня і задня петлі кільця зустрічаються в основі передсердної перегородки. Задня петля АВ кільця виявляється на вершині впускної перегородки і дає початок глибокій частини АВ вузла і проксимальній частини пенетруючого пучка. Дистальна частина пенетруючого пучка формує первинне кільце. Розвиток лівого пучка відбувається набагато простіше, але активна перебудова лівого шлуночка, у якому формується передній листок мітрального клапана, також впливає на формування спеціалізованої провідної системи. У багатьох публікаціях зустрічається опис кільця клітин, позитивних за антигеном курячої нервової тканини (GIN2-позитивні міоцити) (Crick S.J. et al., 1999; Verberne M.E. et al., 2000). Ці клітини утворюють

межу між висхідним і нисхідним лімбами в серцевій петлі. Вважається, що ці клітини – єдині попередники дефінітивної АВ провідної тканини. Під час перебудови первинного міжшлуночкового отвору розподіл цих клітин змінюється, що призводить до встановлення дуже різноманітних просторових і гістофізіологічних взаємовідношень між різними тканинними складовими міокарда (Синев А.Ф., 1985; Чукбар А.В., 1981; 1987; Павлович Е.Р., 1989; 1994; 1997). Слід зауважити, що подібне ускладнення міжклітинних і міжтканинних взаємодій відбувається, очевидно, не лише в шлуночкових, але і в багатьох передсердних ділянках, що знаходить своє відображення у зрілій структурі всіх компонентів провідної системи серця (Прошева В.И., 1986; Спирина Г.А., 1994).

Концепція розвитку спеціалізованої провідної системи з матеріалу кілець примітивного серця значною мірою суперечить альтернативним уявленням, які об'єднуються концепцією розвитку серцевих сегментів. З функціональної точки зору ембріональне серце складається з 5 основних сегментів. На думку прихильників концепції розвитку сегментів, кільця серця – це і є суто сегменти з причини того, що вони повинні мати певну довжину для виконання функції сфінктерів серця, в якому клапани ще не розвинулись. Хоча термін „спеціалізована серцева тканина” викликає, на перший погляд, деякий подив, особливо у зв'язку з появою нових гістологічних, молекулярних і електрофізіологічних даних, слід пам'ятати, що ця термінологія походить від початку ХХ століття і ґрунтується на філогенетичному уявленні про зріле серце нижчих хребетних, де відповідні ділянки були дійсно дубльовані „спеціалізованою тканиною”. Низька швидкість електричного проведення, що визначена у сегментах серця ссавців (зокрема, впускному і випускному трактах), виявилася дуже подібною до ділянок з'єднань серця амфібій (Alanis J. et al., 1973). Цей факт свідчить про те, що основна архітектура ембріонального серця хребетних розвивається за філогенетично більш старим взірцем. З певною іронією послідовники концепції розвитку сегментів відмітили (Moorman A.F. et al., 1998), що єдине кільце провідної тканини, що було чітко виявлене в ембріональному і неонатальному серці ссавців (Anderson R.H., 1972; Anderson R.H. et al., 1974), було праве АВ кільце, так зване кільце Пуркінє. Отже, фактично, це кільце – частина „первинного міжшлуночкового кільця”, що виникає з перебудов первинної серцевої трубки у внутрішньому згинанні і стає частиною міокарда АВ каналу, де в подальшому розвивається АВ вузол (Moorman A.F., Christoffels V.M., 2003).

Походження компонентів провідної системи

Серед різних уявлень про джерела походження спеціалізованої провідної системи найбільш впливовими залишаються гіпотези щодо їх позасерцевої первинної локалізації. Завдяки спо-

стереженням за так званими „нервовими білками”, стала популярною ідея про її походження від нервового гребеня (Gorza L., 1988). Проте необхідно підкреслити, що на цей час немає жодних переконливих і однозначних підтверджень позасерцевого походження провідної системи. На даний момент вважається, що клітини нервового гребеня починають з'являтися в ембріональному серці на 4 день розвитку у курчати (Kirby M.L. et al., 1993; Kirby M.L., Stewart D.E., 1983), що далеко від часу, коли з'явиться можливість зареєструвати електричну активність міокарда, подібну до зрілої особини.

Синоатріальний вузол

Більш ніж імовірно, що синоатріальний вузол походить від вже існуючого міокарда, тому що його функціонування стає помітним з моменту перших прогресивних скорочень серця (van Mierop L., 1967; Satin J. et al., 1988). Згідно з Patten (Patten B.M., 1949): „передсердна частина серця формується не одночасно, а за рахунок послідовного злиття парних примордіїв (зачатків). Це означає, що на кожній даній стадії розвитку остання частина передсердя, що приєдналася – пейсмекер”. Походження САВ з нервового гребеня важко узгоджується з цим описом. Така модель розвитку передбачала б переміщення клітин нервового гребеня (Tucker G.C. et al., 1984) у ранній міокард передсердь і безперервне їх відсортовування до венозного краю серця. Слід відзначити, що Leu-7 (HNK-1), безсумнівно, є маркером для мігруючих клітин нервового гребеня, але – не абсолютно специфічним. На відповідних ранніх стадіях розвитку курячого ембріона експресія HNK-1 спостерігалася близько, але чітко відокремлено від передсердя, що розвивається. (Tucker G.C. et al., 1984). На ранніх стадіях розвитку у щура (9,5 діб ембріонального розвитку), експресія спостерігалася у вентральному ендокарді, але не в міокарді. Експресія починає з'являтися поступово одною добою пізніше у внутрішньо локалізованих (з боку просвіту) міоцитах шлуночків і переважно вздовж міжшлуночкової перегородки, що розвивається (Nakagawa M. et al., 1993). На більш пізніх стадіях Leu-7 (HNK-1) також починає експресуватись в області впадіння в серце. Ця модель розвитку появи Leu-7 (HNK-1) не забезпечує підтвердження припущення про походження САВ від НГ.

Атріовентрикулярний вузол

Гістологічні дослідження показали, що АВ вузол починає формуватися при тім'янокуприковій довжині (ТКД) ембріона 6 мм, АВ пучок – при ТКД 13 мм. Уявлення про походження АВ вузла залишаються суперечливими, що в подальшому буде проаналізовано. Пенетруючий пучок, який, як вважалося, виростає від АВ вузла, виникає самостійно і згодом встановлює контакт з АВ вузлом (184).

Як необхідний наслідок розвитку швидко-провідного робочого міокарда передсердь і шлуночків, у двох місцях в повільно-провідній пер-

винній серцевій трубці стає очевидною затримка деполяризуючого імпульсу між двома сегментами, що було продемонстровано за допомогою ЕКГ-реєстрації. Цей шлях розвитку не потребує залучення додаткових позасерцевих клітин нервового гребеня для пояснення явища сповільнення проведення деполяризуючого імпульсу від передсердь до шлуночків, що є головною особливістю АВ пучка. На цих стадіях міокард суцільного АВ каналу функціонує в якості АВ пучка. В.М. Patten (1956) був першим, хто продемонстрував, що це дійсно так: він розсікав АВ канал на дві частини, залишаючи маленький штучний АВ пучок у передсердному і шлуночковому компартментах. Ніякої відмінності в атріовентрикулярному проведенні не спостерігалось, незалежно від того, чи був цей штучний пучок залишеним в положенні, де АВ пучок звичайно розвивається, або в протилежній локалізації.

Шлуночкова провідна система

Численні дані генетичних, молекулярних, функціональних і морфологічних досліджень свідчать на користь припущення, що трабекулярний компонент шлуночків є окремим гістогенетичним і транскрипційним регіоном, який відрізняється від компактного міокарда і може давати початок єдиній шлуночкової провідній системі.

Генетичне обґрунтування

По-перше, у серці мишей, що несуть мутацію з втратою функції гена нейрегуліна, не відбувається розвитку трабекул, і тварини гинуть на 10,5 день розвитку (Meyer D., Birchmeier C., 1995). Подібний фенотип було отримано у мишей, що несуть мутацію в гені рецептора нейрегуліна – Erb2 або Erb4 (Lee K.F. et al., 1995; Gassmann M. et al., 1995; Marchionni M.A., 1995). Нейрегулін – білковий фактор росту, що діє за механізмом рецепторної тирозинкінази, причому в серці його експресія обмежена лише ендокардіальними клітинами, в той час як Erb2 і Erb4 експресуються в міокарді передсердь та шлуночків. Припущення полягає в тому, що нейрегулін паракринним способом ініціює шлях трансдукції сигналу, який приводить до формування трабекул. Передсердний міокард і компактна зона міокарда у серці залишаються цілком нормальними. Ці незалежні мутації в трьох незалежних генах вказують, що трабекулярний міокард шлуночків складає окремий морфогенетичний компонент. Причина смерті тварин залишається невідомою, проте можна припустити, що серце не розвинуло достатньої скоротливої здатності. Інше ймовірне пояснення може полягати у виникненні порушень у провідності, так як у тварин виявлялися нерегулярні серцеві скорочення.

Друга частина обґрунтування базується на функціональному розтині мишей, гомозиготних за мутацією з втратою функції X-ретиноєвого рецептора- α (Dyson E. et al., 1995). Формування трабекуляцій і компактної зони міокарда зазнавали змін у серцях мутантних тварин (Kastner P. et al., 1994; Sucov H.M. et al., 1994). Ці миші вмира-

ли на 15 день ембріогенезу. Крім пригніченої функції шлуночкового міокарда, у мишей спостерігалася часткова або повна серцева блокада, вказуючи, що атріовентрикулярне сполучення не було сформоване належним чином.

Молекулярне і функціональне обґрунтування

З першими морфологічними ознаками формування шлуночкових трабекул Leu-7 (HNK-1) здатний ідентифікувати так звані „внутрішні” (глибокі) шлуночкові міоцити, які будуть формувати трабекулярний міокард (Nakagawa M. et al., 1993). Порівняння закономірностей експресії генів у трабекулярному і компактному міокарді шлуночків вказує, що в трабекулах експресуються переважно передсердні ізоформи Leu-7 (HNK-1) (наприклад, ANF, -MHC, MLC1A, і MLC2A), в той час як шлуночкові ізоформи експресуються меншою мірою, причому коннексини більш чисельні в трабекулярному міокарді, ніж у компактному. Отже, скоротливий фенотип шлуночкових трабекул може бути прирівняно до "ембріонального" по відношенню до компактного міокарда, але фенотип провідності більш розвинутий у трабекулярному міокарді шлуночків (Franco D. et al., 1996). Це підтверджено електрофізіологічними вимірами, які довели переважне проведення деполяризуючого імпульсу через трабекуляції (de Jong F. et al., 1992; Chuck E.T. et al., 1997). Слід додати, що більшість маркерів продовжують експресуватись у зрілій шлуночкової провідній системі дорослих тварин.

Морфологічне обґрунтування

Не дивлячись на складність морфологічної ідентифікації елементів провідної системи серця (Пархоменко Ю.Г. и соавт., 2003), саме дані морфологічних досліджень надали найбільшу кількість переконливої і детальної інформації. Трабекулярний міокард шлуночків спочатку становить більший компонент відносно компактного міокарда, і можна було б взяти під сумнів, чи надасть він самостійно початок провідній системі, або в цьому візьме участь також і компактний міокард. P.R. Vassal-Adams (1982) встановив, що дефінітивна (шлуночкова) провідна система походить від широко розповсюдженої тканини-попередника, яка, за його думкою, була розподілена як цілий темно-зафарбований субендокардіальний «рукав», що під час трабекуляції та септації шлуночків розповсюджується в межах трабекул, формуючи інтрамуральні та субендокардіальні клітини Пуркіньє і формуючи суцільне покриття („drape”) поверх міжшлуночкової перегородки, що розвивається. В.М. Patten (1956) позначає цей процес як обмеження і зміну форми "примордіального міокарда", а J.S. Robb і R. Petri (1961; 1965) вказують, що клітини зовнішніх компактних шарів призначені стати серцевим робочим міокардом і що трабекулярний шар, названий „примордіальний міокард”, стає регіоном, який ми тепер дорівнюємо до трабекулярного шлуночкового міокарда з чітко відокремленим молекулярним фенотипом. Останній формується з прогресом розвитку орга-

на і створює градієнт в напрямку до компактного міокарда, найбільш виражений з люмінального боку. Вивчення курячих ембріонів узгоджується з ранніми дослідженнями ссавців (Virágh S, Porte A., 1973; Virágh S., Challice C.E., 1977) про те, що у мишей АВ пучок та його гілки походять від ранніх трабекул.

Важливо враховувати, що шлуночкова провідна система трабекулярного міокарда є значно більшою структурою відносно компактного міокарда в ембріональному серці, ніж у зрілому органі (Vassall-Adams P.R., 1982). Ширина ембріонального АВ пучка складає приблизно 1/5 ширини перегородки, а ширина АВ пучка у дорослому серці – 1/500 ширини перегородки, що робить більш зрозумілим внесок "великого" ембріонального трабекулярного міокарда у "маленьку" зрілу шлуночкову провідну систему (Vassall-Adams P.R., 1982). Під час розвитку велика частина нового міокарда шлуночків формується за рахунок проліферації компактного міокарда, зокрема для формування перегородки і вільних стінок шлуночків (Patten B.M., 1956), де спостерігається найвища ДНК-синтетична активність у порівнянні з трабекулами (Thompson R.P. et al., 1990). Компактний міокард не тільки потовщує шлуночкову стінку, але також і збільшує площу поверхні порожнини шлуночків, формуючи губчастий міокард. Цей міокард вкритий та сполучений із "справжніми трабекулярними міоцитами", майже досягаючи епікарда (Patten B.M., 1956; Vassall-Adams P.R., 1982). У даний час великий губчастий міокард архітектурно подібний за станом до такого у сформованому серці нижчих хребетних, в яких також існують скоординовані скорочення шлуночка від верхівки до основи. Можна було б припустити, що внутрішньо розташовані трабекуляції залучені до периферичного проведення, формуючи примітивну провідну систему шлуночків.

Нарешті, R.G.Gourdie з співавторами (1995) нещодавно провели детальний аналіз дискусійного питання про походження периферичної ланки провідної системи в розвитку серця курки. За допомогою ретровірусного мічення міокарда

правого шлуночка курячого ембріона на 3 день розвитку, "коли міокардіальна міграція клітин стає обмеженою" (Mikawa T. et al., 1992), дослідники спромоглися продемонструвати клональні взаємозв'язки між волокнами Пуркінє та "робочими" міоцитами. Важливий висновок їхніх досліджень – те, що вони однозначно довели міогенне походження клітин найбільш периферичної (дистальної) ланки провідної системи серця – волокон Пуркінє. Проте слід зауважити, що дане дослідження не вирішує проблеми походження АВ пучка, тому що це питання вимагає мічення шлуночкового міокарда на більш ранніх стадіях розвитку в положеннях, де міжшлуночкова перегородка, як очікується, розв'ється швидше (первинне кільце міокарда), ніж ретровірусно мічена вільна стінка правого шлуночка. На більш ранніх стадіях стінка шлуночкового міокарда дає початок „справжнім” трабекулам та "справжнім" робочим міоцитам відповідно (Patten B.M., 1956). Хоча різниця між шлуночковими міоцитами може бути ледь помітна гістологічно, раніше за допомогою електрофізіологічних методів неодноразово демонструвалося, що на цих ранніх стадіях міокард шлуночків вже містить два типи клітин (de Haan R.L., 1961; Robb J.S., 1965).

Отже, сьогодні питання про походження шлуночкових компонентів провідної системи серця залишаються не вирішеними у багатьох аспектах, проте подальші дослідження механізмів гістогенезу АВ пучка і дистальних провідних елементів можуть усунути ці проблеми, а також визначити, чи самостійно трабекулярний шлуночковий міокард дає матеріал для розвитку спеціалізованої провідної системи шлуночків. Нещодавні молекулярні, клітинно-біологічні, фізіологічні і морфологічні підходи забезпечили нові перспективні аспекти розвитку даного напрямку досліджень, включаючи зростання уваги до ролі ендотеліальних і мікроциркуляторних (Pennisi D.J. et al., 2002), а також гемодинамічних і біомеханічних факторів, обумовлених динамікою серцевого скорочення (Mikawa T, Hurtado R., 2007), в індукції й інтеграції різних компонентів провідної системи.

Літературні джерела

Желудочковые аритмии / Л.А.Бокерия, А.Ш.Ревитшвили, А.В.Ардашев, Д.З.Кочович.- М.: Медпрактика, 2002.- 572 с.

Кушаковский М.С. Аритмии сердца.-2-е изд.- СПб: Фолиант, 1998.- 638 с.

Михайлов С.С. Клиническая анатомия сердца.- М.: Медицина, 1987.- 287 с.

Михайлов С.С., Чукбар А.В. Топография элементов проводящей системы сердца у человека // Арх. анат., гистол., эмбриол.- 1982.- Т.82, №6.- С.56-67.

Павлович Е.Р. Иннервация проводящих и рабочих миоцитов в синоатриальной области

сердца собаки (количественное исследование) // Морфология.- 1994.- Т.106, №4-6.- С.109-117.

Павлович Е.Р. Количественное электронно-микроскопическое изучение структуры миоцитов в атриовентрикулярном узле и перинодулярном миокарде межпредсердной перегородки крыс // Цитология.- 1989.- Т.31, №8.- С.914-922.

Павлович Е.Р. Количественный анализ тканевого состава синоаурикулярной и атриовентрикулярной областей ваготомированного сердца крысы // Кардиология.- 1997.- №10.- С.84-92.

Пархоменко Ю.Г., Чукбар А.В., Тишкевич О.А. Метод морфологического изучения прово-

дующей системы сердца человека // *Арх. патол.*- 2003.- Т.65, №4.- С.55-57.

Прошева В.И. Электрофизиологическая характеристика клеток проводящей системы в правом атриовентрикулярном соединении сердца голубя // *Физиол. журн. им. И.М.Сеченова.*- 1986.- Т.72, №7.- С.940-946.

Синев А.Ф. Типы анатомического соответствия между проводящей системой и сердцем // *Арх. анат., гистол., эмбриол.*- 1985.- Т.85, №2.- С.35-41.

Спирина Г.А. Индивидуальная и связанная с возрастом вариабельность артерий в атриовентрикулярном узле сердца человека // *Морфология.*- 1994.- Т.106, №4-6.- С.129-139.

Чукбар А.В. Взаимоотношения анатомических и электрокардиографических данных по проводящей системе сердца человека // *Усп. кардиол.*- 1981.- Вып.28.- С.54-55.

Чукбар А.В. Различия в структурах проводящей системы сердца человека и их выявление с помощью электрокардиографии // *Клин. мед.*- 1987.- Т.65, №3.- С.85-88.

Aberrant neural and cardiac development in mice lacking the ErbB4 neuregulin receptor / Gassmann M., Casagrande F., Orioli D. et al. // *Nature.*- 1995.- Vol.378.- P.390-394.

Anderson R.H. The disposition and innervation of atrio-ventricular ring specialized tissue in rats and rabbits // *J. Anat.*- 1972.- Vol.113.- P.197-211.

Anderson R.H., Davies M.J., Becker A.E. Atrio-ventricular ring specialized tissue in the normal heart // *Eur. J. Cardiol.*- 1974.- Vol.2.- P.219-230.

Arguello C., Alanis J., Valenzuela B. The early development of the atrioventricular node and bundle of His in the embryonic chick heart: an electrophysiological and morphological study // *Development.*- 1988.- Vol.102.- P.623-637.

Atrial-like phenotype is associated with embryonic ventricular failure in retinoid X receptor α -/- mice / Dyson E., Sucov H.M., Kubalak S.W. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*- 1995.- Vol.92.- P.7386-7390.

Atrioventricular junctional tissue: discrepancy between histological and electrophysiological characteristics / McGuire M.A., Bakker de J.M.T., Vermeulen J.T. et al. // *Circulation.*- 1996.- Vol.94.- P.571-577.

Backtransplantation of cardiac neural crest cells cultured in LIF rescues heart development / Kirby M.L., Kumiski D.H., Myers T. et al. // *Dev. Dyn.*- 1993.- Vol.198.- P.296-311.

Bojsen-Moller F., Trandum-Jensen J. Rabbit heart nodal tissue, sinoatrial ring bundle and atrioventricular connections, identified as a neuromuscular system // *J. Anat.*- 1972.- Vol.112.- P.367-382.

Changing activation sequence in the embryonic chick heart: implications for the development of the His-Purkinje system / Chuck E.T., Freeman D.M., Watanabe M., Rosenbaum D.S. // *Circ. Res.*- 1997.- Vol.81.- P.470-476.

Clonal analysis of cardiac morphogenesis in the chicken embryo using a replication-defective retrovirus, I: formation of the ventricular myocardium / Mikawa T., Borisov A., Brown A.M.C., Fischman D.A. // *Dev. Dyn.*- 1992.- Vol.193.- P.11-23.

Davies M.J., Anderson R.H., Becker A.E. The conduction system of the heart.- London: Butterworths, 1983.-378 p.

Dentical reactivity of monoclonal antibodies HNK-1 and NC-1: conservation in vertebrates on cells derived from the neural primordium and on some leukocytes / Tucker G.C., Aoyama H., Lipinski M. et al. // *J. Cell. Differ.*- 1984.- Vol.14.- P.223-230.

Development of the cardiac conduction system / Moorman A.F.M., Jong de F., Denyn M.F.J. et al. // *Circ. Res.*- 1998.- Vol.82.- P.629-644.

Developmental anatomy of HNK-1 immunoreactivity in the embryonic rat heart: co-distribution with early conduction tissue / Nakagawa M., Thompson R.P., Terracio L., Borg T.K. // *Anat. Embryol.*- 1993.- Vol.187.- P.445-460.

Distribution of antigen epitopes shared by nerves and the myocardium of the embryonic chick heart using different neuronal markers / Verberne M.E., Gittenberger-De Groot A.C., Poelmann R.E. et al. // *Anat. Rec.*- 2000.- Vol.260, №4.- P.335-350.

Electrophysiological and ultrastructural study of the atrioventricular canal during the development of the chick embryo / Arguello C., Alanis J., Pantoja O., Valenzuela B. // *J. Mol. Cell. Cardiol.*- 1986.- Vol.18.- P.499-510.

Fishman M.C., Chien K.R. Fashioning the vertebrate heart: earliest embryonic decisions // *Development.*- 1997.- Vol.124.- P.2099-2117.

Genetic analysis of RXRa developmental function: convergence of RXR and RAR signalling pathways in heart and eye morphogenesis / Kastner P., Grondona J.M., Mark M. et al. // *Cell.*- 1994.- Vol.78.- P.987-1003.

Gorza L., Schiaffino S., Vitadello M. Heart conduction system: a neural crest derivative? // *Brain Res.*- 1988.- Vol.457.- P.360-366.

Haan de R.L. Differentiation of the atrioventricular conducting system of the heart // *Circulation.*- 1961.- Vol.24.- P.458-470.

Impulse propagation through the cardiac junctional regions of the axolotl and the turtle / Alanis J., Benitez D., Lopez E., Martinez-Palomo A. // *Jpn. J. Physiol.*- 1973.- Vol.23.- P.149-164.

Induction and patterning of the cardiac conduction system / Pennisi D.J., Rentschler S., Gourdie R.G. et al. // *Int. J. Dev. Biol.*- 2002.- Vol.46.- P.765-775.

Kamino K. Optical approaches to ontogeny of electrical activity and related functional organization during early heart development // *Physiol. Rev.*- 1991.- Vol.71.- P.53-91.

Kirby M.L., Stewart D.E. Neural crest origin of cardiac ganglion cells in the chick embryo: identification and extirpation // *Dev. Biol.*- 1983.- Vol.97.- P.433-443.

Localisation and quantitation of autonomic innervation in the porcine heart I: conduction system / Crick S.J., Sheppard M.N., Ho S.Y., Anderson R.H. // *J. Anat.*- 1999.- Vol.195, Pt3.- P.341-357.

Marchionni M.A. Neu tack on neuregulin // *Nature.*- 1995.- Vol.378.- P.334-335.

Meyer D., Birchmeier C. Multiple essential functions of neuregulin in development // *Nature.*- 1995.- Vol.378.- P.386-390.

Mierop van L.H.S. Localization of pacemaker in chick embryo heart at the time of initiation of heartbeat // *Am. J. Physiol.*- 1967.- Vol.212.- P.407-415.

Mikawa T., Hurtado R. Development of the cardiac conduction system // *Semin. Cell. Dev. Biol.*- 2007.- Vol.18, №1.- P.90-100.

Moorman A.F., Christoffels V.M. Development of the cardiac conduction system: a matter of chamber development // *Novartis Found Symp.*- 2003.- Vol.250.- P.25-34.

New findings concerning ventricular septation in the human heart-their implications for maldevelopment / Lamers W.H., Wessels A., Verbeek F.J. et al. // *Circulation.*- 1992.- Vol.86.- P.1194-1205.

Patten B.M. Initiation and early changes in the character of the heartbeat in vertebrate embryos // *Physiol. Rev.*- 1949.- Vol.29.- P.31-47.

Patten B.M. The development of the sinoventricular conduction system // *Univ. Mich. Med. Bull.*- 1956.- Vol.22.- P.1-21.

Persisting zones of slow impulse conduction in developing chicken hearts / Jong de F., Opthof T., Wilde A.A.M. et al. // *Circ Res.*- 1992.- Vol.71.- P.240-250.

Robb J.S. Comparative Basic Cardiology.- New York: Grune & Stratton, 1965.- P.335-348.

Robb J.S., Petri R. Expansions of the atrioventricular system in the atria // *The Specialized Tissues of the Heart.*- Amsterdam: Elsevier, 1961.- P.35-49.

RXR α -mutant mice establish a genetic basis for vitamin A signalling in heart morphogenesis / Sucov H.M., Dyson E., Gumeringer C.L. et al. // *Genes. Dev.*- 1994.- Vol.8.- P.1007-1018.

Satin J., Fujii S., de Haan R.L. Development of cardiac heartbeat in early chick embryos is regulated by regional cues // *Dev. Biol.*- 1988.- Vol.129.- P.103-113.

Sperelakis N. Developmental changes in membrane electrical properties of the heart // *Physiology and Pathophysiology of the Heart.*- The Hague: Martinus-Nijhoff, 1984.- P.543-573.

Terminal diversification of the myocyte lineage generates Purkinje fibers of the cardiac conduction system / Gourdie R.G., Mima T., Thompson R.P., Mikawa T. // *Development.*- 1995.- Vol.121.- P.1423-1431.

The development of the cardiac specialized tissue / Anderson R.H., Becker A.E., Wenink A.C.G., Janse M.J. // *The Conduction System of the Heart.*- Leiden: HE Stenfert Kroese BV, 1976.- P.3-28.

The trabecular component of the embryonic ventricle / Franco D., Jing Y., Wagenaar G.T.M. et al. // *The Developing Heart.*- New York: Lippincott Raven, 1996.- P.51-60.

Vassall-Adams P.R. The development of the atrioventricular bundle and its branches in the avian heart // *J. Anat.*- 1982.- Vol.134.- P.169-183.

Virágh S., Porte A. The fine structure of the conducting system of the monkey heart (macaca mulatta), I: the sino-atrial node and internodal connections // *Z. Zellforsch.*- 1973.- Vol.145.- P.191-211.

Virágh S., Challice C.E. The development of the conduction system in the mouse embryo heart, II: histogenesis of the atrioventricular node and bundle // *Dev. Biol.*- 1977.- Vol.56.- P.397-411.

Wenink A.C.G. Development of the human cardiac conduction system // *J. Anat.*- 1976.- Vol.121.- P.617-631.

Твердохлеб И.В., Силкина Ю.В. Происхождение и эмбриональные преобразования проводящей системы сердца позвоночных.

Резюме. Проводящая система сердца, являясь эмбриональным образованием, должна развиваться в координированном режиме на всех эмбриональных стадиях. Это требует не только появления разнообразных компонентов проводящей системы, но и интеграции этих компонентов в функционирующее целое. Развитие камерного сердца и проводящей системы требует обязательного согласования многих эмбриональных строительных составляющих, включая впускной тракт, предсердия, атриовентрикулярный канал, компактный и трабекулярный миокард желудочков, а также выпускной тракт. В сердце млекопитающих синоатриальный и атриовентрикулярный узлы объединяются в медленно проводящие впускной тракт и атриовентрикулярный канал. Желудочковая проводящая система, вероятно, развивается ассоциированно с трабекулярным желудочковым миокардом, ремоделирование которого приводит к постепенному превращению в компактный миокард. Таким образом, развитие проводящей системы требует не создания новых строительных компонентов, а преобразования существующих. Многие детали в преобразовании эмбриональных составляющих сердца в проводящую систему сформированного сердца все еще остаются необработанными. Факторы, определяющие сердечные строительные составляющие и регулирующие их координированный морфогенез, остаются в значительной степени неизвестными. Их идентификация станет возможной за счет объединенных молекулярных, генетических и морфологических подходов.

Ключевые слова: сердце, проводящая система, позвоночные, происхождение и эмбриогенез.