

Н.С.Петрук
І.В.Твердохліб

Дніпропетровська державна медична академія

Ключові слова: міжклітинна комунікація, вставний диск, онтогенез.

Надійшла: 12.07.2009

Прийнята: 22.08.2009

УДК 611.12:611.013

СУЧАСНА КОНЦЕПЦІЯ РОЗВИТКУ СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ МІЖКЛІТИННИХ З'ЄДНАНЬ КАРДІОМІОЦИТІВ

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).

Резюме. Розуміння розвитку взаємозв'язку між електричними й механічними контактами в онтогенетичному аспекті може пролити світло на механізми, що лежать в основі серцевих патологій, асоційованих з локальним порушенням розподілу нексусів. Незважаючи на значний прогрес у розумінні структурної біології десмосом, зон злипання та щільних контактів, що входять до складу вставного диска, детальної характеристики зв'язку між електричними й механічними з'єднаннями в літературі немає й досі. Так, відомості про утворення, становлення, розвиток й регуляцію специфічної моделі міжклітинних з'єднань залишаються фрагментарними й не дозволяють скласти цілісного уявлення про онтогенетичні особливості формування комунікативних контактів між кардіоміоцитами. Розуміння процесів, які лежать в основі розвитку вставного диска, а також процесів змін електромеханічної функції й обсягу ремоделювання серця дитини людини, важливе для оптимізації термінів хірургічного втручання в педіатрії з приводу вроджених вад серця. З іншого боку, зміни організації міжклітинних контактів, в першу чергу нексусів, можуть призводити до аномальної провідності та аритмогенезу. Знання подібних аспектів розвитку аритмії мають підштовхнути до розробки нових терапевтичних методів, що забезпечують вищу ефективність лікування при, наприклад, ішемічній хворобі серця чи серцевій недостатності.

Морфологія. – 2009. – Т. III, № 3. – С. 6-15.

© Н.С.Петрук, І.В.Твердохліб, 2009

Petruck N.S., Tverdokhleba I.V. The current concept of development of specialized intercellular connections between cardiomyocytes.

Summary. The understanding of development of interrelation between electric and mechanical contacts in ontogenetic aspect can throw light on the mechanisms underlying heart pathologies related with local disturbance of gap junctions distribution. Despite of significant progress in understanding of structural biology of desmosome, fascia adherents and gap junctions which are a part of an intercalated disk, the detailed characteristic of interrelation between electric and mechanical connections it is not presented still now in the literature. So, data about formation, becoming, development and regulation of specific pattern of intercellular connections remain fragmentary and do not allow to make complete representation about ontogenetic features of formation of communicative contacts between cardiomyocytes. Understanding of development of an intercalated disk young heart, are important for optimization of terms of surgical intervention in pediatrics in occasion of congenital heart diseases. On the other hand, changes of the organization of intercellular contacts, first of all gap junctions, can lead to abnormal conductivity and arrhythmogenesis. Knowledge of similar aspects of development arrhythmias can push to development of new therapeutic methods which will provide higher efficiency of treatment at, for example, ischemic illness of heart or intimate insufficiency.

Key words: intercellular communication, intercalated disk, ontogenesis.

Серцево-судинні захворювання – головна причина смертності й непрацездатності в більшості індустріальних країн світу. Аритмія – загальне, серйозне й часто фатальне ускладнення багатьох форм хвороб серця. Встановлення ролі нексусів як міжклітинного шляху для адекватного поширення електричного збудження, необхід-

ного для синхронізації скорочень у здоровому міокарді, призводить до питання про роль змін в організації нексусів і експресії коннексинів. Натеper встановлено, що зміни щільних контактів є характерною рисою захворювань серця людини, які мають аритмогенну тенденцію. Зміни в нексусах та коннексинах можуть бути позначені

як важливі фактори проаритмогенного субстрату, що лежить в основі різних форм захворювань серця (Nicholas J. et al., 2004). А розуміння розвитку взаємозв'язку між електричними й механічними контактами в онтогенетичному аспекті може дати пояснення механізмів, що лежать в основі серцевих патологій, асоційованих з локальним порушенням розподілу нексусів. Це може бути викликане ремоделюванням експресії коннексинів та організації нексусів, що є характерним для вікових змін, пов'язаних з ішемічною хворобою серця та серцевою недостатністю (Severs N.J. et al., 2008), наприклад, в області границі інфарктної зони (Smith J.H. et al., 1991; Luke R.A., Saffitz J.E., 1991; Peters N.S. et al., 1993; Severs N.J., 1994) або ділянці дезорганізації міофібрил (Sepp R. et al., 1996).

Проте існує відносно небагато ультраструктурних досліджень, що пов'язані з вивченням організації та розвитку сполучних комплексів у міокарді в онтогенетичному аспекті. Зокрема, під час диференціації раннього міокардіального рудимента ссавців внутрішньо- та позаклітинні зміни стосуються перебудови різних видів контактів у міокарді, а також, як наслідок, процесів фібрилогенеза.

Формування презумптивної перикардіальної порожнини починається на пізній пресомітній стадії ембріогенезу ссавців (Navaratnam V. et al., 1986). При цьому відзначається округлення клітин, що формують один шар та вистеляють вентральну сторону перикардіальної порожнини. Прилеглий латеральний поверхні цих клітин відносно короткі, що пов'язане з їхньою сплющеною формою. Поблизу просвіту перикардіального мішка з'єднання між клітинами найбільш міцне й визначаються примітивні сполучні комплекси адгерентного типу, що нагадують десмосоми. Подібність полягає в тому, що ділянки прилеглих цитоплазматичних мембран характеризуються підвищеною щільністю, але на відміну від дефінітивних десмосом у них відсутня розпізнавана міжклітинна щільність і не виявляються ознаки наявності цитоплазматичних філаментів, вставлених у мембрану в області контакту. Поблизу таких десмосомоподібних контактів відзначаються крапкові ділянки, в яких відстань між прилеглими мембранами скорочено до менш ніж 20 нм; також відзначаються місця, де міжклітинний простір облітерований й він не візуалізується зовсім.

Стадія 1-2 пар сомітів характеризується формуванням на вентральній поверхні перикардіального мішка міокардіальної пластинки, яка первинно складається з одного шару клітин кубоїдальної й потім стовпчастої форми, які активно діляться. На електронограмі клітини виглядають елонгованими, подібно призматичним епітеліальним клітинам. Латеральні границі цих клітин прямі й міжклітинний простір між ними стано-

вить переважно 20 нм. При цьому відзначаються крапкові ділянки, де цей простір редуковано до 2 нм – це нексуси, які в деяких випадках мають вигляд серії крапкових контактів. Поблизу апікальної (перикардіальної) поверхні клітин міокардіальної пластинки розташовані щільні контакти, які ймовірно слугують для ізоляції перикардіального мішка, перешкоджаючи потраплянню його вмісту між міобластами. Вздовж латеральних границь цих клітин відзначається деяка кількість з'єднань, що нагадують десмосоми (*macula adhaerentes*). В цій області контактів міжклітинний простір становить близько 20 нм та поблизу кожної контактної мембрани відзначається підвищена цитоплазматична щільність, а в деяких випадках до мембран прикріплюються філаменти. Подібно нексусам і щільним контактам, десмосоми виявляються поблизу перикардіальної поверхні кожної міжклітинної щілини.

На стадії 3-4 пар сомітів міокард складається із двох або більше клітинних шарів, при цьому з'єднання між клітинами збільшується, включаючи тепер не тільки латеральні поверхні клітин, але й інші краї, за винятком тих, які спрямовані до перикардіальної порожнини. Збільшення числа щілинних контактів між міоцитами у порівнянні з попередніми стадіями також очевидно й на додаток до крапкових контактів, які зустрічалися раніше, відзначаються більш довгі безперервні відрізки даного з'єднання. Щільні контакти як і раніше розташовуються в найбільш поверхневих шарах міокарда, але вони відсутні в глибоких. Десмосоми також численні, а область зони злипання (*fasciae adhaerentes*) – більш велика ніж раніше.

Після відділення міокардіальної пластинки від перикардіальної порожнини вона забезпечена розпізнаваними, хоча й примітивними сполучними комплексами. До моменту появи перикардіальної порожнини на пізній пресомітній стадії клітини міокардіальної пластинки примикають одна до одної уздовж своїх латеральних границь за рахунок чітко визначених з'єднань адгерентного типу, що нагадують десмосоми. Найбільш ранні сполучні комплекси розташовані поблизу перикардіального просвіту, а з 1-2-сомітної стадії там же розпізнаються щільні контакти й крапкові нексуси.

Найбільш ранні щілинні з'єднання також формуються між апікальними частинами міобластів, поблизу щільних контактів і десмосом. Спочатку нексуси обмежені крапковими ділянками, але оскільки міобласти елонгують та міокардіальна пластинка починає нагадувати одношаровий стовпчастий епітелій, вони подовжуються, формуючи серії крапкових нексусів і, пізніше, більш складні структури вздовж латеральних поверхонь клітин. Збільшення довжини нексусів пов'язане зі збільшенням області міжклітинного контакту, обумовленого розподілом мі-

областів у різних площинах. У міру розвитку також збільшується кількість десмосомних контактів і з'являються великі зони злипання, які сприяють установленню надалі щільних контактів. У свою чергу щільні контакти залишаються обмеженими й не виявляються в глибоких шарах міокардіальної пластинки (Loewenstein W.R., 1981).

Розглядають два основні механізми, за рахунок яких коннексони нексуса можуть бути вставлені в межах окремих ділянок клітинної мембрани: 1) вони вставляються безпосередньо в попередньо сформовану контактну область мембрани, або 2) у будь-яку частину мембрани й потім досягають місця контакту за рахунок латерального переміщення. Останній спосіб більш імовірний, тому що перший вимагав би спеціальних механізмів для розпізнавання мембрани контакту в місці вставки протеїну (Loewenstein W.R., 1981). Ймовірно, що коннексони або їх субодиниці після вставки в клітинну мембрану переміщуються в латеральному напрямку доти, доки не виявляється в зоні сил «притягування» (атраактивних сил) прилеглих мембран, з наступним змиканням з еквівалентними частками на протилежному боці, що приводить до їхньої іммобілізації й формування міжклітинного контакту (Navaratnam V. et al., 1986).

На більш пізніх термінах пренатального розвитку відбувається збільшення кількості й довжини нексусів у мишей (Gros D et al., 1978; 1979), щурів і кролей (Shibata Y., Yamamoto T., 1979). Зазначені зміни в розвитку нексусів, а також збільшення їхньої щільності до народження міцно корелюють зі зростанням швидкості проведення імпульсу (Veenstra R.D., 1991). Незважаючи на те, що вже на ранніх етапах ембріонального гістогенезу ультраструктура десмосом набуває дефінітивного характеру, їхня питома кількість залишається досить низькою аж до восьмого тижня ембріогенезу людини й до моменту народження вивчених експериментальних тварин. При дослідженні щільності розподілу нексусів на поверхні скоротливих клітин виявляється інша онтогенетична динаміка: протягом ембріонального періоду спостерігається різке нагромадження щільних контактів, що мають незначну довжину. Необхідно відзначити, що протягом ембріонального онтогенезу спочатку активне накопичення нексусів практично не супроводжується подовженням щільних контактів. Розвиток ультраструктури зон злипання, які закріплюють кінцеві саркомери міофібрил, більшою мірою залежить від ступеня диференціювання міофібрилярного апарату кардіоміоцитів і виразно змінюється на етапах онтогенезу ссавців (Шпонька И.С., 1996).

Проте, незважаючи на значний прогрес у розумінні структурної біології кожного з цих з'єднань, детальної характеристики зв'язку між елек-

тричними й механічними з'єднаннями досі не проведено (Gutstein D.E. et al., 2003). Й хоча морфогенез серця гризунів після народження завершується, повного диференціювання неонатальних робочих кардіоміоцитів не відбувається й формування дефінітивної міжклітинної інтеграції триває в постнатальному періоді. Так, під час постнатального росту кардіоміоцит зазнає значної гіпертрофії за рахунок збільшення міофібрилярного апарату, глікогену, мітохондрій, Т-трубочок. Цей період також пов'язаний із виразними змінами в електричному сполученні між клітинами за рахунок щільних з'єднань (Fromaget C., 1992; Gourdie R.G. et al., 1993; Gourdie R.G. et al., 1999). При народженні нексуси рівномірно розподілені по всій мембрані кардіоміоцитів (Angst B.D., 1997). Постнатальний ріст, що супроводжується втратою латеральних міжклітинних контактів, характеризується прогресивним нагромадженням щільних з'єднань у вставних дисках. У щурів цей період займає досить тривалий період часу й не досягає вищого ступеня розвитку до набуття тваринами статевозрілого віку (90 днів постнатального життя). Подібні результати, що свідчать про наявність фази реорганізації міжклітинних контактів у міокарді, також нещодавно були зареєстровані у людини в ранньому дитинстві аж до досягнення 6-літнього віку (Oosthoek P.W. et al., 1994; Peters N.S. et al., 1994; Mays D.J. et al., 1995) та є основою змін анізотропної провідності під час постнатального розвитку (Spach M.S., 1994). Проте, відсутня інформація щодо змін розподілу механічних контактів, які також супроводжують процес диференціювання вставного диска. Подібна інформація важлива, оскільки забезпечує розуміння механізмів, що лежать в основі формування й підтримання міжклітинного зв'язку в здоровому та ушкодженному серці.

У зрілому міокарді шлуночка щільні контакти розташовані поблизу до адгезивних з'єднань клітин у вставних дисках – термінальних електромеханічних зонах кардіоміоцитів (Gourdie R. G. et al., 1991; Severs N.J. et al., 1993; Severs N.J., 1994; Peters N.S. et al., 1994; Gourdie R.G., 1995; Kanter H.L. et al., 1995;). Проте дана модель організації вставного диска відсутня у новонароджених ссавців та формується в постнатальному періоді в комбінації із прогресивним зниженням кількості міжклітинних контактів на латеральній поверхні клітин (Gourdie R.G. et al., 1990; Oosthoek P.W. et al., Gourdie R.G. et al., 1992; Fromaget C. et al., 1992; 1994; Peters N.S. et al., 1994; Mays D.J. et al., 1995). Вважають, що це лежить в основі створення єдиної анізотропічної провідності потенціалу дії, яка є електрофізіологічною характеристикою зрілого міокарда й необхідна для швидкої й ефективної його деполяризації (Peters N.S. et al., 1994; Spach M.S., 1994).

Для постнатального періоду щурів та собак

характерним є перехідний стан дивергенції в розподілі щільних і адгерентних з'єднань клітини. А саме: десмосоми й зони злипання після народження швидко поляризуються до кінця кардіоміоцита, у той час як нексуси первинно розподілені по всій мембрані міоцита. У процесі постнатального росту розподіл щільних контактів стає більш пов'язаним із зонами плазматичної мембрани, багатими на адгерентні клітинні з'єднання й досягає вищого ступеня при формуванні вставного диска, характерного для зрілого міокарда шлуночка.

Оскільки міокард – це несправжній електричний синцитій, на теперішній час стає зрозумілою визначальна роль нексусів як основи електротонічного поширення імпульсів між кардіоміоцитами. Нексус – це група трансмембранних білків, які безпосередньо зв'язують цитоплазми прилеглих клітин, формуючи канали для прямої міжклітинної комунікації. У клітинах ця нексусопосередкована пряма міжклітинна комунікація відіграє ключову роль у тканинному гомеостазі, а також регуляції росту, розвитку й диференціювання. Щільні контакти формують низькорезистентний шлях для швидкого проведення й поширення імпульсу, що дозволяє синхронізувати клітинне скорочення. Також нексуси формують шляхи для обміну морфогенетичними сигналами в процесі онтогенезу (Severs N.J. et al., 1993). Так, нормальний серцевий ритм докорінно залежить від з'єднання кардіоміоцитів за допомогою нексусів (Severs N.J. et al., 2008). Щільні контакти серця надзвичайно різноманітні за розміром: від десятків тисяч до менш ніж 10 каналів. Кожний нексусовий канал включає пари сполучених коннексонів (геміканалів), на розташованих поруч мембранах. Коннексон пронизує мембрану на всю глибину й складається з 6 коннексинових молекул. 20 різних типів коннексинів ідентифіковано в миші й 21 – у людини (Sohl G., Willecke K., 2004). Специфічні коннексинові типи або сполучення коннексинових типів усередині коннексона дозволяють диференціювати функціональні властивості каналу (Severs N.J. et al., 2008); у серці ссавців Cx43, Cx40, Cx45 виявлені в особливих комбінаціях і зв'язані кількісно в різних функціонально-спеціалізованих підмножинах кардіоміоцитів (Severs N.J. et al., 2004). Роль нексусів у серцевій провідності залежить від їхніх складових: ізоформ коннексинів, а також розміру, числа й просторового розподілу щільних контактів (Kostin S., Schaper J., 2001). Ізоформи коннексинів нексусів варіабельні в різних структурах серця з наступними специфічними кондуктивними властивостями: вузол (Kwong K.F. et al., 1998; Corpen S.R. et al., 1999), спеціалізована провідна система (Corpen S. R. et al., 1998; Corpen S. R. et al., 1999; Gourdie R.G. et al., 1999), передсердний та шлуночковий міокард (Verheule S. et al., 1997; Thomas S.A. et al., 1998; Vozzi C. et

al., 1999).

Число й розмір нексусів досить варіабельні у серці в ділянках з різними кондуктивними властивостями в умовах фізіологічних і патофізіологічних станів. Міокард, який швидко проводить імпульс, (передсердя, шлуночок і волокна Гіса-Пуркін'є шлуночкової провідної системи) має множинні великі нексуси (Gourdie R.G. et al., 1993; Oosthoek P.W. et al., 1993; Davis L.M. et al., 1994). На противагу цьому, структури, що проводять імпульс повільно (синус, АВ вузол) містять міоцити, які пов'язані значно меншою кількістю й малими за розміром контактами (Oosthoek P.W. et al., 1993; Davis L.M. et al., 1994; Saffitz J.E. et al., 1994). Таким чином, число, розмір і тривимірно-просторовий розподіл нексусів – це важлива детермінанта індивідуальних кондуктивних властивостей різних ділянок серця. Проте відомості про утворення, становлення, розвиток й регуляцію специфічної моделі міжклітинних з'єднань залишаються фрагментарними й не дозволяють скласти уявлення про онтогенетичні особливості формування комунікативних контактів між кардіоміоцитами (Saffitz J.E. et al., 2000).

Нексуси просторово організовані із двома іншими типами адгерентного з'єднання – fasciae adherentes і десмосомами у вставному диску (Severs N.J. et al., 2008). Не тільки геометричне упакування й розмір клітини кардіоміоцита, а також й організація вставного диска щільно пов'язані зі способом поширення імпульсу по міокарду (Dolber P.C., Spach M.S., 1987; Hoyt R.H. et al., 1989). Організація вставного диска дуже складна й значно відрізняється в шлуночковому, передсердному міокарді та провідній системі (Fawcett D.W., McNutt N.S., 1969a, b; Kawamura K., James T., 1971; Chalice C.E., Viragh S., 1973; Shibata Y., Yamamoto T., 1979; Forbes M., Sperelakis N., 1985; Sugi Y., Hirakow R., 1986; Severs N.J., 1990). Прикладами тканин з різними структурними моделями щільного з'єднання можуть слугувати передсердний та шлуночковий міокард (Gourdie R.G. et al., 1993; Gourdie R.G. et al., 1991; Kanter H.L. et al., 1995). На відміну від сердець щурів або мишей у людському неонатальному міокарді не виявляють відмінностей в організації нексусів між ендокардіальною та епікардіальною його частинами (Fromaget C. et al., 1992; Gourdie R.G. et al., 1992).

Зазвичай кардіоміоцити в робочому міокарді зв'язані своїми торцевими ділянками в області вставного диска, який складається з поперечного складчастого сегменту (кроку) і поздовжнього міжскладчастого сегменту (підйому). Поперечний сегмент має зигзагоподібні обриси зі складко- або пальцеподібними мікрівідростками, які значно збільшують площу контактної клітинної поверхні, і містять зони злипання, десмосоми та малі нексуси. Поздовжній сегмент відрізняється

наявністю десмосом і великих нексусів.

У субепікардіальному шарі міокарда шлуночка кардіоміоцити мають циліндричну форму й часто невелику кількість коротких відгалужень. Клітини зв'язані в переважно поздовжньому напрямку. Вільні кінці тіла клітини й груп її відгалужень формують типовий крокоподібний вставний диск. Вставний диск у лівому шлуночку нараховує близько 25-30 кроків і відповідно підйомів, а група відгалужень у правому шлуночку включає 7-10 кроків та підйомів. Кожний крок варіює за розміром й характеризується щільноупакованими мікровідростками або мікроскладками. Ці морфологічні дані можуть свідчити про те, що поширення імпульса в субендокардіальних кардіоміоцитах відбувається в поздовжньому напрямку. Як в інтрамуральному так і в субендокардіальному шарі кардіоміоцити з'єднуються з декількома клітинами в ділянці вставного диска. Їхні диски нараховують 5-6 клітин з одного кінця й відрізняються за розміром. Вставний диск групи відгалужень більший за розміром й має 6-10 кроків і відповідно підйомів. Менші з 2-3 кроками вставні диски розташовані на латеральних поверхнях кардіоміоцитів. Однак, оскільки горизонтальні з'єднання не виявляються, ймовірно, що латерально розташовані диски – це основне місце поперечного поширення імпульсу в шлуночку.

Передсердні кардіоміоцити менші за розміром, ніж шлуночкові, й становлять 8-10 мкм у діаметрі. Вони мають циліндричну форму й іноді розовні. Кардіоміоцити зв'язані один з одним переважно наприкінці волокна й груп відгалужень, хоча іноді вони з'єднуються вздовж бічної поверхні, чим відрізняються від кардіоміоцитів шлуночка. Вставний диск передсердя виглядає плоским, але іноді здобуває крокоподібного вигляду з 1-3 кроками. Виявлено, що кроки й відповідні підйоми в передсердних кардіоміоцитах значно менш чисельні, ніж у шлуночкових. Це свідчить про те, що загальна довжина нексусів менша у передсердних, ніж у шлуночкових кардіоміоцитів, тому що підйоми, еквівалентні міжскладчастому сегменту, відповідають великим нексусам (Fawcett D.W., McNutt N.S., 1969b; Forbes M., Sperelakis N., 1985). Поперечні сегменти вставного диску також мають пальцеподібні мікровідростки. Відмінностей у їхній кількості між передсердним та шлуночковим міокардом не спостерігається.

Кардіоміоцити термінального гребеня, пучка Бахмана та зони, що оточує овальну ямку серця людини й мавпи, мають переважно циліндричну форму, але відмінні за цитоархітектурою та конфігурацією від передсердних кардіоміоцитів. Вони мають довгі й більш тонкі відгалуження (Miyamoto T. et al., 2002), а вставний диск демонструє нерегулярний крокоподібний профіль, хоча в тонких відгалуженнях має типово два кроки й

підйоми. Мікровідростки в поперечних сегментах вставного диску в цих областях виглядають шипоподібно та виявляються в меншій кількості, ніж в передсердних кардіоміоцитах. У серці людини T.N.James (1963) припустив наявність тракту між синоатріальним та атріовентрикулярним вузлами. Цікаво відзначити, що міоцити цієї області подібні до клітин атріовентрикулярного пучка й гілок, а не до передсердних кардіоміоцитів як за цитоархітектурою, так і за структурою вставного диска (Shimada T. et al., 2004).

У кожному вставному диску дорослого серцевого м'яза виділяють два типи нексусів: 1) складчасті нексуси в поперечному сегменті вставного диска, які з'єднують клітини кінцев-в-кінець із пальцеподібними відростками клітинної адгезії і 2) міжскладчасті нексуси, які розташовуються в області поблизу поперечного сегмента (Hoyt R.H. et al., 1989) або на латеральній межі складчастого (Gourdie G. et al., 1991). Цей щільний просторовий зв'язок між електричними й механічними з'єднаннями шлуночкових кардіоміоцитів забезпечує швидке поширення міжклітинного збудження, що забезпечує координацію багатоклітинного скорочення, а також оптимальний розподіл механічної напруги між клітинами (Spach M.S., 1994).

За допомогою трансмісійної електронної мікроскопії виділяють наступні структурні компоненти вставного диска: *мембрана з'єднання* (junctional membrane) – це безперервна ділянка спеціалізованої плазматичної мембрани, тобто мембрани без глікокаліксу на поверхні, що з'єднує два кардіоміоцита. Вона включає десмосоми, зони злипання, нексуси та ділянку, що не диференціюється. *Вставний диск* (intercalated disk) – це структурно-функціональна одиниця мембрани з'єднання, що складається з поперечно орієнтованих інтердигітаційних відростків прилеглих клітин. *Поперечний, або складчастий сегмент* (plicate segment) – ділянка вставного диска, що містить пальцеподібні інтердигітації клітинної адгезії. Цей компонент вставного диска іменується також «кроком» або «сходиною». *Поздовжній, або міжскладчастий сегмент* (interplicate segment) – частина вставного диска, розташована поблизу або між поперечними сегментами диску. Він лежить у площині, що паралельна поздовжній вісі кардіоміоцита і перпендикулярна площині поперечного сегмента. Поздовжня довжина міжскладчастого сегмента складається з довжин декількох саркомерів. Ця частина вставного диску, що нагадує підйом сходів, була описана D.W.Fawcett та N.S.McNutt (1969a). Поздовжній сегмент значно менш звивистий, ніж поперечний, та часто містить великі нексуси. *Нексус* (gap junction) – безперервний регіон мембрани з'єднання, що характеризується вузькою шириною між мембранного простору (20 нм). *Кільцевий нексус* (annular gap junction) – це закритий

кільцевий профіль мембрани з'єднання нексуса, що виявляється у випадку проходження площини зрізу через вигнуту поверхню щільного контакту. *Коса мембрана* (oblique membrane) - ділянка мембрани з'єднання, яка не може бути віднесено до жодного із чотирьох типів сполучних мембран, зазначених вище, через зміну нахилу площини зрізу. *Вільна мембрана* (clear membrane) – довжина загальної мембрани з'єднання без довжини косої мембрани. *Зовнішня сарколема* (external sarcolemma) – плазматична мембрана, що не відноситься до мембрани з'єднання, незмінно окреслена глікокаліксом. Зовнішні сарколеми двох прилеглих клітин можуть бути широко відділені колагеновим інтерстиційним простором або розташовуватися більш близько (приблизно 200 нм), формуючи щілиноподібну структуру поблизу ділянки вставного диска.

Комплексну морфогістологічну оцінку розподілу щільних контактів у структурі вставного диску дав Hoyt R.H. з колегами (1989), який провів морфометричний аналіз міокарда лівого шлуночка в трьох ортогональних площинах. Так, у поздовжній площині було виявлено нексуси довжиною 0,5-2 мкм як у поперечній, так й поздовжній ділянках вставного диску. Проте, на поперечному зрізі великі нексуси, що локалізувалися у поздовжньому міжскладчастому сегменті вставного диску, мали більшу профільну довжину, ніж при поздовжній орієнтації площини зрізу, яка складала 8 мкм. Тривимірна реконструкція серійних ультратонких зрізів показала, що ці великі нексуси мали стрічкоподібну форму, поздовжня видовженість яких відповідала одному чи двом саркомерам та в середньому становила $1,3 \pm 0,8$ мкм, тоді як поперечний розмір їх складав $5,1 \pm 2,0$ мкм, що відповідало середній поверхні ділянки площею $6,6$ мкм². Тобто, ці «стрічки» були поперечно орієнтовані між боковими поверхнями кінців відростків КМЦ, або навіть частково навколо них, які власне своїми торцевими кінцями формували поперечний (складчастий) сегмент вставного диску. Тому стає зрозумілим, чому на поперечних зрізах вставного диску великі стрічкоподібні нексуси знаходилися у безпосередній близькості із зовнішньою сарколемою, вкритою глікокаліксом, яка не входила до складу системи вставного диску. Профіль нексуса на поперечних зрізах був хвилеподібною, синусоїдальною структурою якого часто огортала мітохондрії. Малі нексуси в поперечному (складчастому) сегменті були одноманітні за розміром та формою, з приблизним діаметром 1,2 мкм, що відповідало ділянці площею близько $1,5$ мкм². У ділянці, де вставний диск досягав зовнішньої сарколеми, часто виявляли, що кінцевий нексус був оточений виступаючим краєм сарколеми, що ефективно ізолював його від бічної клітини й містив численні інвагінації. Кільцевий нексус виглядав як результат випад-

кового поперечного зрізу вигнутої поверхні або бульбоподібного відростка великого стрічкоподібного нексуса. Подібне трактування походження кільцевих профілів нексусів є більш імовірним у порівнянні з даними, що були отримані при двомірній оцінці кільцевих нексусів у примембранній ділянці цитоплазми, які було визнано едоцитоплазматичними пухирцями (Peters N.S. et al., 1994; Chen L. et al., 1989; Legato M.J., 1979).

Морфометричний аналіз показав, що нексуси займали 15,1% загальної довжини вставного диска (не враховуючи кільцевих профілів). Із загальної профільної довжини нексусів 70,1% було виявлено у поздовжньому (міжскладчастому) сегменті вставного диска, 19,7% – у поперечному (складчастому) сегменті й 10,2% складало кільцеві нексуси. Щільні контакти в поперечному сегменті були численні, але через те, що кожний мав приблизну поверхневу площу лише $1,5$ мкм², їх загальна довжина була помірною. Загальна довжина й число мембранних профілів нексусів були більшими в поперечній, ніж у поздовжній площині зрізу. До того ж більш довгі нексуси було виявлено в поперечній площині. Розподіл нексусів у двох інших поздовжніх площинах був однаковим. Великі нексуси, виявлені у поздовжній площині поздовжнього сегменту, були зазвичай довжиною як один або два саркомера. Ймовірно, за рахунок великої площі поверхні та безпосередньої близькості до місцевого розповсюдження струму біля зовнішньої сарколеми саме великі нексуси є кращими місцями електротонічного з'єднання кардіоміоцитів.

Дослідження серійних зрізів виявило, що у дорослого собаки (Hoyt R.H. et al., 1989; Luke R.A., Saffitz J.E., 1991) та людини (Peters N.S. et al., 1994) шлуночковий міокард має неоднорідний розподіл вставних дисків, що призводить до перекривання окремих шлуночкових кардіоміоцитів у одному й більше вставних дисках в середньому з $9,1 \pm 2,2$ іншими кардіоміоцитами (Shimada T., 2004). Але Hoyt R.H. et al. (1989) й інші дослідники показали, що нормальні кардіоміоцити звичайно не роздвоюються на великі гілки (Sutton J.M. et al., 1982). Скоріше складність перекриття кінців відростків зосереджена в різних ділянках уздовж тіла кардіоміоцитів, що створюють множинні вхідні й вихідні ворота потенціалу дії нексусів. Не розкритим залишається питання щодо формування такого перекривання та взагалі про геометрію взаємодії декількох клітин в області вставного диска в онтогенетичному аспекті.

У вставному диску високі концентрації десмосом і зон злипання забезпечують ділянки стабілізації сарколеми, потенційно сприятливі для збереження щільних контактів, локалізованих у межах або поблизу вставного диска (Peters N.S. et al., 1994). Попередні дані описували наявність

«латеральних» нексусів (Spira A.W., 1971), вважаючи їх місцями горизонтального електричного сполучення. Проте тривимірний аналіз серії ультратонких зрізів через окремі вставні диски показав, що видимі у двох вимірах латеральні нексуси, незмінно зв'язані зі складчастим сегментом, який виявлявся у третій площині. Це дослідження свідчить про те, що навіть у випадку, коли тіла клітин лежать близько одне до одного, вони контактують за допомогою нексусів у місцях, де перекривають кінці відростків цитоплазми. Хоча волокна Пуркін'є й міокард передсердя можуть мати латеральні контакти (Angst B.D. et al., 1997; Mays D.J. et al., 1995), спостереження Ноут R.H. et al. (1989) свідчать, що справжні латеральні нексуси, що з'єднують прилеглі робочі кардіоміоцити шлуночка в місцях, окремих від адгезивного складчастого сегмента, не існують. Нексуси, розташовані за межами вставного диска, на відстані від стабілізуючого впливу адгерентних клітинних з'єднань, ймовірно, не можуть протистояти «зрізуючим» силам, що виникають між бічними поверхнями кардіоміоцитів під час скорочення й селективно інтерналізуються або руйнуються. Близькість адгезивного складчастого регіону до всіх нексусів підкреслює тісний взаємозв'язок між механічним і електричним з'єднанням у кардіоміоцитів.

Слід додати, що дослідження становлення системи міжклітинних контактів у процесі онтогенезу серцевого м'яза як основи для формування не лише структурної, а й електричної взаємодії, має важливий клінічний аспект.

Редукція адаптивного потенціалу, пов'язана зі змінами механічних і електричних кондуктивних властивостей міокарда (P. Davies et al., 1975; Park I.S. et al., 1982; Sutton M.J. et al., 1982; Nakanishi T., Jarmakani J.M., 1984; Colan S.D. et

al., 1992), яка триває протягом декількох років постнатального життя людини, корелює з віком (Colan S.D. et al., 1992). Всупереч залишковим технічним проблемам очевидно, що реконструкційна хірургія різних уроджених дефектів серця, проведена в ранньому дитячому або неонатальному віці, може виявити кращий ефект на серцеву функцію з меншою кількістю постопераційних аритмій (Colan S.D. et al., 1988; R. A. Gustafson et al., 1988; Norwood W.I. et al., 1988; Losay J. et al., 1992;) у порівнянні з більш пізніми втручаннями (Walsh E.P., 1988). Це необхідно враховувати, оцінюючи віддалені наслідки хірургічної корекції вроджених вад серця у дітей різного віку. Наприклад, для спроби обґрунтування оптимального часу для коригувальної операції послідовність постнатальних змін у розподілі клітинних контактів повинна бути включена як потенційно важливий фактор для попередження віддалених постопераційних аритмій, деякі з яких важко оцінювати як ускладнення, оскільки вони розвиваються за багато років після хірургічної корекції вроджених вад серця. Розуміння процесів, які лежать в основі розвитку вставного диска, а також процесів змін електромеханічної функції й обсягу ремоделювання молодого серця, важливі для оптимізації часу хірургічного втручання в педіатрії. З іншого боку, зміни організації міжклітинних контактів, в першу чергу нексусів, можуть призводити до аномальної провідності та аритмогенезу в хворому серці людини (Smith J.H. et al., 1991; Green C.R., Severs N.J., 1993). Знання подібних аспектів розвитку аритмій мають підштовхнути до розвитку нових терапевтичних методів, що забезпечують вищу ефективність лікування при, наприклад, ішемічній хворобі серця чи серцевій недостатності.

Літературні джерела

Шпонька И. С. Гистогенетические процессы в развивающемся миокарде млекопитающих : [монография] / И. С. Шпонька. – Днепропетровск : Пороги, 1996. – С. 121-162.

Altered patterns of gap junction distribution in ischaemic heart disease: an immunohistochemical study of human myocardium using laser scanning confocal microscopy / J. H. Smith, C. R. Green, N. S. Peters [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 1991. – Vol. 139. – P. 801-821.

Cardiac gap junctions and gap junction-associated vesicles: ultrastructural comparison of in situ negative staining with conventional positive staining / L. Chen, G. E. Goings, J. Upshaw-Earley, E. Page // *Circ. Res.* – 1989. – Vol. 64. – P. 501-514.

Challice C. E.. Ultrastructure of the mammalian heart / Challice C. E., Viragh S. – N.-Y. : Academic Press, 1973. – P. 43-89.

Chamber-related differences in connexin expression in the human heart / C. Vozzi, E. Dupont, S. R. Coppen [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1999. – Vol. 31. – P. 991-1003.

Characterization of gap junction channels in adult rabbit atrial and ventricular myocardium / S. Verheule, M. van Kempen, P. te Welscher [et al.] // *Circ. Res.* – 1997. – Vol. 80. – P. 673-681.

Connexin45 expression is preferentially associated with the ventricular conduction system in mouse and rat heart / S. R. Coppen, E. Dupont, S. Rothery, N. J. Severs // *Circ. Res.* – 1998. – Vol. 82. – P. 232-243.

Connexin45, a major connexin of the rabbit sinoatrial node, is co-expressed with connexin43 in a restricted zone at the nodal-crista-terminalis border / S. R. Coppen, I. Kodama, M. R. Boyett [et al.] // *J. Histochem. Cytochem.* – 1999. – Vol. 47. – P. 907-

Coppen S. R. Connexin45 (a6) expression delineates an extended conduction system in the embryonic and mature rodent heart / S. R. Coppen, N. J. Severs, R. G. Gourdie // *Dev. Genet.* – 1999. – Vol. 24. – P. 82–90.

Cytoarchitecture and intercalated disks of the working myocardium and the conduction system in the mammalian heart / Tatsuo Shimada, Hiroaki Kawazato, Aiko Yasuda [et al.] // *Anatom. Rec. Part.* – 2004. – Vol. 280. – P. 940–951.

Developmental modulation of myocardial mechanics: age- and growth-related alterations in afterload and contractility / S. D. Colan, I. A. Parness, P. J. Spevak, S. P. Sanders // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol. 19. – P. 619–629.

Differential expression of gap junction proteins in the canine sinus node / K. F. Kwong, R. B. Schuessler, K. G. Green [et al.] // *Circ. Res.* – 1998. – Vol. 82. – P. 604–612.

Differentiation of the myocardial rudiment of mouse embryos: an ultrastructural study including freeze-fracture replication / V. Navaratnam, M. H. Kaufman, J. N. Skepper [et al.] // *J. Anat.* – 1986. – Vol. 146. – P. 65–85.

Disparate effects of deficient expression of connexin43 on atrial and ventricular conduction: evidence for chamberspecific molecular determinants of conduction / S. A. Thomas, R. B. Schuessler, C. I. Berul [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 686–691.

Dissociated spatial patterning of gap junctions and cell adhesion junctions during postnatal differentiation of ventricular myocardium / Brigitt D. Angst, Laeeq U.R. Khan, Nicholas J. Severs [et al.] // *Circ. Res.* – 1997. – Vol. 80. – P. 88–94.

Distinct gap junction protein phenotypes in cardiac tissues with disparate conduction properties / L. M. Davis, H. L. Kanter, E. C. Beyer, J. E. Saffitz // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1994. – Vol. 24. – P. 1124–1132.

Distribution of the cardiac gap junction protein connexin43, in the neonatal and adult human heart / P. W. Oosthoek, M. J. A. Van Kempen, A. Wessels [et al.] // *Muscle and motility : Proceedings of the XIXth European Conference in Brussels.* – 1994. – Vol. 2. – P. 85–90.

Dolber P. C.. Thin collagenous septa in cardiac muscle / Dolber P. C. , Spach M. S. // *Anat. Rec.* – 1987. – Vol. 218. – P. 45–55.

Early primary repair of tetralogy of Fallot / R. A. Gustafson, G. F. Murray, H. E. Warden [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 1988. – Vol. 45. – P. 235–241.

Effect of age-related changes in chamber size, wall thickness, and heart rate on left ventricular function in normal children / John Sutton M., Marier D., Oldershaw P. [et al.] // *Br. Heart. J.* – 1982. – Vol. 48. – P. 342–351.

Effects of diminished expression of connexin43 on gap junction number and size in ventricular myo-

cardium / Jeffrey E. Saffitz, Karen G. Green, William J. Kraft [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2000. – Vol. 278, № 5. – P. 1662–1670.

Fawcett D. W. The ultrastructure of the cat myocardium: atrial muscle / D. W. Fawcett, N. S. McNutt // *J. Cell. Biol.* – 1969b. – Vol. 142. – P. 46–67.

Fawcett D. W. The ultrastructure of the cat myocardium: ventricular papillary muscle / D. W. Fawcett, N. S. McNutt // *J. Cell. Biol.* – 1969a. – Vol. 142. – P. 1–45.

Forbes M. Intercalated discs of mammalian heart; a review of structure and function / M. Forbes, N. Sperelakis // *Tissue. Cell.* – 1985. – Vol. 17. – P. 605–648.

Formation and growth of gap junctions in mouse myocardium during ontogenesis : a freeze-cleave study / D. Gros, J. P. Mocquard, C. E. Challice, J. Schrevel // *J. Cell. Sci.* – 1978. – Vol. 30. – P. 45–61.

Formation and growth of gap junctions in mouse myocardium during ontogenesis : quantitative data and their implications on the development of intercellular communication / D. Gros, J. P. Mocquard, C. E. Challice, J. Schrevel // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1979. – Vol. 11, № 6. – P. 543–561.

Fromaget C. Distribution pattern of connexin 43, a gap-junctional protein, during the differentiation of mouse heart myocytes / C. Fromaget, A. el Aoumari, D. Gros // *Differentiation.* – 1992. – Vol. 51. – P. 9–20.

Gap junction alterations in human cardiac disease / Nicholas J. Severs, Steven R. Coppen, Emmanuel Dupont [et al.] // *Card. Res.* – 2004. – Vol. 62, № 2. – P. 368–377.

Gourdie R. G. A map of the heart: gap junctions, connexin diversity and retroviral studies of conduction myocyte lineage / R. G. Gourdie // *Clin. Sci.* – 1995. – Vol. 88. – P. 257–262.

Gourdie R. G. Conducting the embryonic heart: orchestrating development of specialized cardiac tissues / R. G. Gourdie, S. Kubalak, T. Mikawa // *Trends. Cardiovasc. Med.* – 1999. – Vol. 9. – P. 18–26.

Gourdie R. G. Gap junction distribution in adult mammalian myocardium revealed by anti-peptide antibody and laser scanning confocal microscopy / G. Gourdie, C. R. Green, N. J. Severs // *J. Cell. Sci.* – 1991. – Vol. 99. – P. 41–55.

Green C. R. Distribution and role of gap junctions in normal myocardium and human ischaemic heart disease / C. R. Green, N. J. Severs // *Histochemistry.* – 1993. – Vol. 99. – P. 105–120.

Hoyt R. H. Distribution and three-dimensional structure of intercellular junctions in canine myocardium / R. H. Hoyt, M. L. Cohen, J. E. Saffitz // *Circ. Res.* – 1989. – Vol. 64. – P. 563–574.

Immediate and medium term results of surgery for aortic stenosis in the neonatal period / J. Losay, A. Touchot-Kone, J. Bruniaux // *Arch. Mal. Coeur.*

Vaiss. – 1992. – Vol. 85. – P. 567-571.

Immunohistochemical delineation of the conduction system. I. The sinoatrial node / P. W. Oosthoek, S. Viragh, A. E. M. Mayen [et al.] // *Circ. Res.* – 1993. – Vol. 73. – P. 473-481.

Immunohistochemical delineation of the conduction system. II. The atrioventricular node and the Purkinje fibers / Oosthoek P. W., Viragh S., Lamers W. H., Moorman A. F. M. // *Circ. Res.* – 1993. – Vol. 73. – P. 482-491.

Immunolabeling patterns of gap junction connexins in the developing and mature rat heart / R. G. Gourdie, C. R. Green, N. J. Severs, R. P. Thompson // *Anat. Embryol.* – 1992. – Vol. 185. – P. 363-378.

Intercellular junctions and the application of microscopical techniques: the cardiac gap junction as a case model / N. J. Severs, R. G. Gourdie, E. Harfst [et al.] // *J. Microsc.* – 1993. – Vol. 169. – P. 299-328.

Intermediate results of the arterial switch repair / W. I. Norwood, A. R. Dobell, M. D. Freed [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1988. – Vol. 96. – P. 854-863.

James T. N. The connecting pathways between the sinus node and A-V node and between the right and left atrium in the human heart / T. N. James // *Am. Heart. J.* – 1963. – Vol. 66. – P. 498-508.

Junctional intercellular communication: the cell-to-cell membrane channel / W. R. Loewenstein // *Phys. Rev.* – 1981. – Vol. 61. – P. 829-913.

Kanter H. L. Structural and molecular determinants of intercellular coupling in cardiac myocytes / Kanter H. L., Beyer E. C., Saffitz J. E. // *Microscopy of intercellular communicating junctions. Microscopy research technique.* – N.-Y.: Wiley-Liss, 1995. – Vol. 31. – P. 357-363.

Kawamura K. Comparative ultrastructure of cellular junctions in working myocardium and the conduction system under normal and pathologic conditions / K. Kawamura, T. N. James // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1971. – Vol. 3. – P. 31-60.

Kostin S. Tissue-specific patterns of gap junctions in adult rat atrial and ventricular cardiomyocytes in vivo and in vitro / Sawa Kostin, Jutta Schaper // *Circ. Res.* – 2001. – Vol. 88. – P. 933-939.

Late results in patients with tetralogy of Fallot repaired during infancy / E. P. Walsh, S. Rockenmacher, J. F. Keane [et al.] // *Circulation.* – 1988. – Vol. 77. – P. 1062-1067.

Legato M. J. Cellular mechanisms of normal growth in mammalian heart. I: Qualitative feature of ventricular architecture in the dog from birth to five months of age / M. J. Legato // *Circ. Res.* – 1979. – Vol. 44. – P. 250-260.

Localization of the Kv1.5 K⁺ channel protein in explanted cardiac tissue / D. J. Mays, J. M. Foose, L. H. Philipson, M. M. Tamkun // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 96. – P. 282-292.

Luke R. A. Remodeling of ventricular conduc-

tion pathways in healed canine infarct border zones / R. A. Luke, J. E. Saffitz // *J. Clin. Invest.* – 1991. – Vol. 87. – P. 1594-1602.

Myocardial performance after arterial switch operation for transposition of the great arteries with intact ventricular septum / S. D. Colan, E. Trowitzsch, G. Wenovsky [et al.] // *Circulation.* – 1988. – Vol. 78. – P. 132-141.

Nakanishi T. Developmental changes in myocardial mechanical function and subcellular organelles / T. Nakanishi, J. M. Jarmakani // *Am. J. Physiol.* – 1984. – Vol. 246. – P. 615-625.

Park I. S. Comparative response of the developing canine myocardium to inotropic agents / I. S. Park, L. H. Michael, D. J. Driscoll // *Am. J. Physiol.* – 1982. – Vol. 242. – P. 13-18.

Post-natal developmental changes in the length-tension relationship of cat papillary muscles / P. Davies, J. Dewar, M. Tynan, R. Ward // *J. Physiol.* – 1975. – Vol. 253. – P. 95-102.

Reduced content of connexin43 gap junctions in ventricular myocardium from hypertrophied and ischemic human hearts / N. S. Peters, C. R. Green, P. A. Poole-Wilson, N. J. Severs // *Circulation.* – 1993. – Vol. 88. – P. 864-875.

Remodelling of gap junctions and connexin expression in diseased myocardium / Nicholas J. Severs, Alexandra F. Bruce, Emmanuel Dupont, Stephen Rothery // *Card. Res.* – 2008. – Vol. 80, № 1. – P. 9-19

Sepp R. Altered patterns of intercellular junction distribution in human patients with hypertrophic cardiomyopathy / R. Sepp, N. J. Severs, R. G. Gourdie // *Heart.* – 1996. – Vol. 76. – P. 412-417.

Severs N. J. Gap junction shape and orientation at the cardiac intercalated disk / N. J. Severs // *Circ. Res.* – 1989. – Vol. 65. – P. 1458-1461.

Severs N. J. Pathophysiology of gap junctions in heart disease / N. J. Severs // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 1994. – Vol. 5. – P. 462-475.

Severs N. J. The cardiac gap junction and intercalated disc / N. J. Severs // *Int. J. Cardiol.* – 1990. – Vol. 26. – P. 137-173.

Shibata Y. Freeze-fracture studies of gap junctions in vertebrate cardiac muscle cells / Shibata Y., Yamamoto T. // *J. Ultrastruct. Res.* – 1979. – Vol. 67, № 1. – P. 79-88.

Sohl G. Gap junctions and the connexin protein family / G. Sohl, K. Willecke // *Card. Res.* – 2004. – Vol. 62. – P. 228-232.

Spach M. S. Changes in the topology of gap junctions as an adaptive structural response of the myocardium / M. S. Spach // *Circulation.* – 1994. – Vol. 90. – P. 1103-1106.

Spatiotemporal relation between gap junctions and fascia adherens junctions during postnatal development of human ventricular myocardium / N. S. Peters, N. J. Severs, S. M. Rothery [et al.] // *Circulation.* – 1994. – Vol. 90. – P. 713-725.

Spira A. W. The nexus in the intercalated disc

of the canine heart: quantitative data for an estimation of its resistance / A. W. Spira // J. Ultrastruct. Res. – 1971. – Vol. 34. – P. 409-425.

Structural differences in the cytoarchitecture and intercalated discs between the working myocardium and conduction system in the human heart / T. Miyamoto, L. Zhang, A. Sekiguti // Heart. Vessels. – 2002. – Vol. 16. – P. 232-240.

Sugi Y. Freeze-fracture studies of the sinoatrial and atrioventricular nodes of the bovine heart with special reference to the nexus / Y. Sugi, R. Hirakow // Cell. Tissue. Res. – 1986. – Vol. 245. – P. 273-279.

The gap-junctional protein, connexin40, is elevated in patients susceptible to post-operative atrial fibrillation / E. Dupont, Y. S. Ko, S. Rothery [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 842-849.

The organization of adherens junctions and desmosomes at the cardiac intercalated disc is independent of gap junctions / David E. Gutstein, Fangyu Liu, Marian B. Meyers [et al.] // J. Cell. Sci. –

2003. – Vol. 116. – P. 875-885.

The spatial distribution and relative abundance of gap-junctional connexin40 and connexin43 correlate to functional properties of components of the cardiac atrioventricular conduction system / R. G. Gourdie, N. J. Severs, C. R. Green [et al.] // J. Cell. Sci. – 1993. – Vol. 105. – P. 985-991.

Three-dimensional reconstruction of gap junction arrangement in developing and adult rat hearts / R. G. Gourdie, C. R. Green, N. J. Severs, R. P. Thompson // Trans. R. Microscop. Soc. – 1990. – Vol. 1. – P. 417-420.

Tissue-specific determinants of anisotropic conduction velocity in canine atrial and ventricular myocardium / Saffitz J. E., Kanter H. L., Green K. G. [et al.] // Circ. Res. – 1994. – Vol. 74. – P. 1065-1070.

Veenstra R. D. Developmental changes in regulation of embryonic chick heart gap junctions / R. D. Veenstra // J. Membr. Biol. – 1991. – Vol. 119, № 3. – P. 253-265.

Петрук Н.С., Твердохлеб И.В. Современная концепция развития специализированных межклеточных соединений кардиомиоцитов.

Резюме. Понимание развития взаимосвязи между электрическими и механическими контактами в онтогенетическом аспекте может пролить свет на механизмы, лежащие в основе патологий сердца, ассоциированных с локальным нарушением распределения нексусов. Несмотря на значительный прогресс в понимании структурной биологии демосом, зон слипания и щелевых контактов, которые входят в состав вставочного диска, детальной характеристики взаимосвязи между электрическими и механическими соединениями в литературе не представлено до сих пор. Так, данные об образовании, становлении, развитии и регуляции специфической модели межклеточных соединений остаются фрагментарными и не позволяют составить целостного представления об онтогенетических особенностях формирования коммуникативных контактов между кардиомиоцитами. Понимание процессов, которые лежат в основе развития вставочного диска сердца ребенка, важны для оптимизации сроков хирургического вмешательства в педиатрии по поводу врожденных пороков сердца. С другой стороны, изменения организации межклеточных контактов, в первую очередь нексусов, могут привести к аномальной проводимости и аритмогенезу. Знание подобных аспектов развития аритмии могут подтолкнуть к развитию новых терапевтических методов, которые обеспечат более высокую эффективность лечения при, например, ишемической болезни сердца или сердечной недостаточности.

Ключевые слова: межклеточная коммуникация, вставочный диск, онтогенез.