

## РАЗВИТИЕ ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ В ЭМБРИОНАЛЬНОМ СЕРДЦЕ ЧЕЛОВЕКА

Днепропетровская государственная медицинская академия (г. Днепропетровск)

Работа выполнена в рамках научной темы кафедры гистологии ДГМА №0105U007831 «Аналіз нормального й аномального гістогенезу тканинних компонентів серцево-судинної системи людини та експериментальних тварин».

**Вступление.** Сердечно-сосудистые заболевания представляют собой важную медико-социальную проблему, поскольку занимают первое место в структуре причин смертности и инвалидизации населения [1]. К ним относятся и врожденные пороки сердца, которые сочетаны с дисморфиями проводящей системы. Этиологическими факторами различных аритмий могут быть нарушения развития клапанного аппарата, соединительнотканного компонента сердца и т.д. [2, 3]. Для того, чтобы выяснить механизмы нарушений развития проводящей системы сердца (ПСС), необходимо четко представлять процесс нормального ее формирования. Однако следует сказать, что на сегодняшний день единой концепции развития проводящей системы сердца нет. И это связано с некоторыми дискуссионными аспектами: во-первых, существуют разные мнения относительно источника развития ПСС [5, 6], хронологии закладки отдельных ее компонентов и сроков образования единой системы, а также других вопросов. Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности и необходимости изучения морфо- и гистогенеза проводящей системы.

**Целью нашей работы** было установление хронологических и гистогенетических характеристик всех звеньев проводящей системы сердца на этапах кардиогенеза человека.

**Объект и методы исследования.** Были исследованы сердца эмбрионов человека с 4 по 12 неделю пренатального онтогенеза (всего 164 объекта). Фиксация материала проводилась в 10% забуференном нейтральном формалине, проводка исключала обработку ткани смесью хлороформ-парафин при температуре 37°C. Были применены панели антител (NF,  $\alpha$ -SMA, MSA, Ki-67, bax, CD95) и лектинов (HPA, WGA, PNA, LABA, SNA) с целью маркирования проводящих кардиомиоцитов, а также изучения особенностей реализации ними гистогенетических реакций.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Большинство кардиомиоцитов примитивных желудочков и предсердий на 4 неделе гестации человека накапливали антитела к белкам триплета нейрофиламентов (NF) в виде исчерченности, которая была обусловлена их фиксацией в определенных участках саркоплазмы, а именно - в области формирующихся Z-дисков [4]. Кроме того, кардиомиоциты некоторых зон раннего эмбрионального сердца были позитивны при обработке антителами к альфа-гладкомышечному актину ( $\alpha$ -SMA), который является одним из маркеров проводящих миоцитов. Эти зоны соответствовали люменальным трабекулам желудочков, кольцу клеток в области выходящего тракта, миокарду стенок предсердий и, частично, клеткам пограничного гребня. На протяжении периода, ограниченном 7-12 неделями гестации, мы наблюдали сужение территории экспрессии NF и, в меньшей мере,  $\alpha$ -SMA, что рассценивалось как критерий активной дифференцировки кардиомиоцитов и "избавлением" их от эмбриональных свойств.

Таким образом, в условиях отсутствия еще несформированной ПСС проводящую функцию обеспечивают малодифференцированные кардиомиоциты, которые,

благодаря синтезу кондуктивных и некондуктивных эпителиев, обладают бипотентностью - способностью проведения и сокращения. Совокупность бипотентных кардиомиоцитов раннего сердца человека мы назвали первичной проводящей системой.

Та система проведения импульса, которая формируется как отдельная единица, является, соответственно, вторичной проводящей системой. Первым элементом вторичной системы, формирование которого происходит ранее остальных, является синусно-предсердный узел (СПУ). Его появление на 5 неделе гестации человека в виде заметного утолщения миокарда в зоне правого отдела венозного синуса предопределяет насыщение указанной области нервными волокнами. Формирование узла происходит *in situ*, о чем свидетельствует отсутствие в составе цитолеммы кардиомиоцитов сиалогликоконъюгатов - признака клеток-мигрантов, а также низкий показатель миграционно-адгезионной активности (не более 0,8).

Образование предсердно-желудочкового узла (ПЖУ) и одной из частей одноименного пучка (ПЖП) происходит из одного зачатка - проводящего ствола, который на 5 неделе гестации имеет вид вытянутого вдоль задней стенки общего предсердно-желудочкового канала скопления  $\alpha$ -SMA+ клеток, имеющих на своей поверхности значительное количество сиаловых кислот, определяемых по степени накопления лектина WGA. На 6 неделе пренатального онтогенеза происходит сепарация ствола на 2 зачатка - узла и пучка.

ПЖУ формируется с образованием центральной и периферической частей, скомпанованных из двух иммуногистохимических типов кардиомиоцитов -  $\alpha$ -SMA/MSA+ и  $\alpha$ -SMA/MSA-. ПЖП анатомически делится на 3 части: предсердную, пенетрирующую (неразветвленные) и желудочковую (разветвленную). Первые две части развиваются из проводящего ствола, а желудочковая имеет свой источник развития - клетки первичного межжелудочкового кольца. Иммуно- и лектиногистохимически кардиомиоциты всех частей пучка идентичны, однако схемы их развития отличаются. Неразветвленная часть пучка формируется параллельно с ПЖУ, с начала развития имея связь с его периферическим отделом. Продолжением пучка являются клетки межпредсердной перегородки, которые экспрессируют кондакт-специфичные детерминанты, вследствие чего их можно расценивать как один из междолевых путей.

Разветвленная часть пучка начинает свое развитие в области верхушки растущей межжелудочковой перегородки и характеризуется образованием большого количества медиальных и латеральных ветвей; последние формируют соответствующие ножки пучка, а медиальные ветви, как правило, не имеют продолжения вглубь перегородки и остаются "слепыми". По нашему мнению, происходит это по причине незначительной насыщенности глубоких областей межжелудочковой перегородки нервными элементами, взаимосвязь которых с генезом проводящей системы сердца очевидна.

Важной особенностью формирования разветвленной части ПЖП является также и то, что она отдает несколько ветвей в септальные створки предсердно-желудочков клапанов. Подтверждением этому служит следующее: не вызывают сомнений топографические характеристики

септальных проводящих путей (ориентация, связь с основными ветвями пучка, вектор распространения от основы к краю створки), но возникает вопрос о принадлежности кластера именно к проводящим кардиомиоцитам, решение которого требует исследования иммуногистохимических характеристик этих клеток. Анализ показал, что интересующие нас клетки одновременно экспрессируют NF и  $\alpha$ -SMA, что свидетельствует в пользу их принадлежности к проводящему типу кардиомиоцитов.

Конечные отделы ПСС в желудочках и предсердиях также имеют особенности гистогенеза, которые выражаются в различии источников развития, а также хронологических характеристик. Предсердный отдел формируется уже на ранних стадиях развития сердца из массива бипотентных малодифференцированных кардиомиоцитов, которые сохраняют свои эмбриональные свойства и после 12 недели гестации человека на фоне комитированных (NF/ $\alpha$ -SMA-) типичных кардиомиоцитов желудочков. Желудочковый отдел, представленный волокнами Пуркинье, образуется путем заселения NF+ клеток в субэндокардиальные участки миокарда с последующей пролиферацией и относительным обособлением. Начало миграционных процессов приходится на 7-8 неделю пренатального онтогенеза, а формирование этого отдела продолжается и после 12 недели гестации.

Сформированную в целом проводящую систему сердца, представленную синусно-предсердным и предсердно-желудочковым узлами, предсердно-желудочковым пучком и конечными предсердным и желудочковым отделами, можно наблюдать уже на 11 неделе эмбрионального развития человека, что не означает, однако, завершения процессов дифференцировки проводящих кардиомиоцитов и после этого срока.

**Выводы.** Таким образом, работу сердца человека в течение кардиогенеза обеспечивают две системы - первичная, как компромисс между необходимостью скоординированных ритмичных сокращений и отсутствием для этого морфологических предпосылок, и вторичная - самостоятельная функциональная единица в структуре сердца. Каждое звено вторичной системы имеет индивидуальный алгоритм генеза, не выходя при этом за рамки общих закономерностей развития ПСС - образование кондуктивно-специализированных типов клеток, образование проксимальной части системы *in situ*, а предсердно-желудочковой и дистальной - из отдельных источников. Формирование ПСС в общем виде завершается к 11 неделе пренатального онтогенеза человека.

**Перспективы дальнейших исследований.** Дальнейшие научные изыскания будут направлены на изучение причин и механизмов дизэмбриогений проводящей системы сердца.

## Список литературы

1. Волосовець О. П. Природжені вади серця у новонароджених: стратегія і тактика лікаря у ранньому постнатальному періоді / О. П. Волосовець // Перинатологія та педіатрія. — 1999. — № 2. — С. 28—33.
2. Коровина Н. А. Клиническое значение малых аномалий развития сердца у детей / А. А. Тарасова, Т. М. Творогова // Лечащий врач. — 2005. — № 4. — С. 47—49.
3. Amand T. Defects in cardiac conduction system lineages and malignant arrhythmias: developmental pathways and disease / T. Amand, J. Lu, K. Chien // Development of the Cardiac Conduction System ; ed. D. Chadwick, J. Goode. — Novartis Foundation. — 2003. — Vol. 250. — P. 260—270.
4. NCAM polypeptides in heart development: association with Z discs of forms that contain the muscle-specific domain / M. Byeon, Y. Sugi, R. Roger [et al.] // J. Cell Biol. — 2005. — Vol. 128, № 1—2. — P. 209—221.
5. Recruitment of intra- and extracardiac cells into the myocardial lineage during mouse development / B. Kruihof, M. Van Den Hoff, S. Tesink-Taekema [et al.] // Anat. Rec. Discov. Mol. Cell. Evol. Biol. — 2003. — Vol. 271, № 2. — P. 303—314.
6. The role of neural crest and epicardium-derived cells in conduction system formation / A. Gittenberger-de Groot, N. Blom, N. Aoyama [et al.] // Development of the cardiac conduction system ; ed. D. Chadwick, J. Goode. — Novartis Foundation. — 2003. — Vol. 250. — P. 125—134.

УДК 616.12:611.018.835:611.89:611.013.395

### РОЗВИТОК ПРОВІДНОЇ СИСТЕМИ В ЕМБРІОНАЛЬНОМУ СЕРЦІ ЛЮДИНИ

Сілкина Ю. В.

**Резюме.** Були досліджені серця ембріонів та плодів людини у період з 4 до 12 тижня гестації. Вивчені процеси розвитку кожної ланки провідної системи в аспекті гістогенетичних реакцій провідних кардіоміоцитів, хронології закладки та формування єдиної системи проведення. Встановлено, що протягом кардіогенезу існують первинна провідна система, яка складається з малодиференційованих біпотентних кардіоміоцитів, та вторинна провідна система, що формується як самостійна одиниця.

**Ключові слова:** провідна система, кардіогенез, ембріон людини.

УДК 616.12:611.018.835:611.89:611.013.395

### РАЗВИТИЕ ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ В ЭМБРИОНАЛЬНОМ СЕРДЦЕ ЧЕЛОВЕКА

Силкина Ю. В.

**Резюме.** Были исследованы сердца эмбрионов и плодов человека в период с 4 по 12 неделю гестации. Изучены процессы развития каждого звена проводящей системы в аспекте гистогенетических реакций проводящих кардиомиоцитов, хронологии закладки и формирования единой системы проведения. Установлено, что в процессе кардиогенеза существует первичная проводящая система, которая образована малодифференцированными бипотентными кардиомиоцитами, и вторичная проводящая система, формирующаяся как самостоятельная единица.

**Ключевые слова:** проводящая система, кардиогенез, эмбрион человека.

UDC 616.12:611.018.835:611.89:611.013.395

### DEVELOPMENT OF THE CONDUCTIVE SYSTEM IN HUMAN EMBRYONIC HEART

Silkina Yu. V.

**Summary.** The embryonic and fetal human hearts were investigated since 4 to 12 gestation weeks. Cardiomyocytes histogenetic processes were studied, including chronological aspect and mechanisms of single conductive system formation. It was found that cardiogenesis consisted of two stages: primary conductive system formed by oligodifferentiated bipotential cardiomyocytes and secondary presented by autonomous unit in the heart.

**Key words:** conductive system, cardiogenesis, human embryo.

Стаття надійшла 15.03.2011 р.