

Милуков В.Е.¹, Брюханов В.А.², Нгуен К.К.³

КЛИНИЧЕСКАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СИНОАТРИАЛЬНОГО УЗЛА

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

³Университет им. Йерсена, Далат, Вьетнам

Заболевания синоатриального узла (СУ) характеризуются его неспособностью выполнять функцию доминирующего водителя ритма. В настоящем обзоре приведены данные последних исследований анатомии и физиологии СУ, которые демонстрируют наличие структурной и функциональной неоднородности СУ и его компонентов, описано строение и функция проводящих внутриузловых путей, «новой околоузловой области», а также обсуждается явление сдвига места генерации возбуждения и наличие «неактивного режима» работы кардиомиоцитов. Авторами критически обсуждены генетические механизмы развития синдрома слабости синусового узла (СССУ), обоснованы мультидисциплинарный подход и дальнейшее проведение анатомо-морфологических и физиологических исследований, которые играют принципиальную роль в разработке терапии и диагностики связанных заболеваний.

Ключевые слова: синоатриальный узел, синдром слабости синусового узла, дисфункция синусового узла.

Для цитирования: Милуков В.Е., Брюханов В.А., Нгуен К.К. Клиническая реализация анатомо-физиологических свойств синоатриального узла. *Клиническая медицина*. 2022;100(9–10):425–431. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-425-431>

Для корреспонденции: Брюханов Валерий Александрович — e-mail: bryuhanov02@mail.ru

Milyukov V.E.¹, Bryukhanov V.A.², Nguyen C.C.³

CLINICAL REALIZATION OF ANATOMICAL AND PHYSIOLOGICAL PROPERTIES OF THE SINOATRIAL NODE

¹Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), 117997, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991 Moscow, Russia

³Yersin University, Dalat, Vietnam

Diseases of the sinoatrial node (SAN) are characterized by its inability to perform the function of the dominant pacemaker. This review presents data from recent studies of the anatomy and physiology of the SAN, which demonstrate the presence of structural and functional heterogeneity of the SAN and its components, describes the structure and function of the conducting intra-nodal pathways, the “novel paranodal area”, and also discusses the phenomenon of a shift in the site of excitation generation and the presence of a “non-firing mode” of cardiomyocytes. The authors critically discussed the genetic mechanisms of the development of sick sinus node syndrome (SSS), justified a multidisciplinary approach and further anatomical, morphological and physiological studies that play a fundamental role in the development of therapy and diagnosis of related diseases.

Key words: sinoatrial node; sick sinus node syndrome; sinus node dysfunction.

For citation: Milyukov V.E., Bryukhanov V.A., Nguyen C.C. Clinical realization of anatomical and physiological properties of the sinoatrial node. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(9–10):425–431. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-425-431>

For correspondence: Valery A. Bryukhanov — e-mail: bryuhanov02@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 27.06.2022

В современной биологии и медицинской науке не вызывает возражений утверждение, что обменные процессы являются основой жизнедеятельности любого живого организма. У животных, размеры тела которых составляют менее 1 мм³, доставка и удаление веществ осуществляются путем диффузии. У более крупных организмов диффузия не может обеспечить достаточно быстрый перенос веществ, и в процессе эволюции развилась система кровообращения. У позвоночных и, следовательно, у человека кровеносная система замкнутого типа, а это значит, что кровь течет по непрерывной цепи замкнутых каналов — сосудов. Сердце человека обеспечивает

постоянное движение крови по сосудам в нужном направлении, оно работает непрерывно и точно реагирует на потребности тканей организма, поддерживая в них необходимый уровень кровотока. Работа сердца состоит из двух чередующихся фаз — сокращения (сistolы) и расслабления (диастолы), и для нормальной его работы необходимо постоянное и ритмичное чередование этих фаз.

Сердечная мышца имеет следующие физиологические свойства: автоматизм, возбудимость, проводимость и сократимость. Возбудимость, проводимость и автоматизм миокарда обеспечиваются электрохимически-

ми процессами, происходящими на плазматической мембране кардиомиоцитов. Сократимость реализуется за счет сократительных и регуляторных белков, расположенных в саркоплазме. Автоматизм сердца проявляется в способности ритмически возбуждаться под влиянием импульсов, возникающих в самом органе, и обеспечивается клетками специфической мускулатуры, способными к самопроизвольной генерации потенциала действия. Эти клетки образуют узлы автоматии (водители ритма, пейсмекеры).

Синоатриальный узел (СУ) является главным водителем ритма, который, генерируя импульсы возбуждения, обеспечивает ритмичную работу сердца. В 1907 г. Артур Кейт и Мартин Флак впервые описали СУ, поэтому в старой литературе данную структуру обозначают узлом Кейта–Флака [1]. Однако спустя более чем 100 лет после открытия многие физиологические и морфологические свойства СУ до сих пор остаются объектом исследований и дискуссий как у электрофизиологов, так и у врачей ввиду сложности анатомии и физиологии синоатриального узла.

Для обозначения совокупности признаков и симптомов ЭКГ-изменений, определяющих нарушение функции синоатриального узла в клинических условиях, используется термин «синдром слабости синусового узла» (СССУ) [2]. Также в литературе встречается термин «дисфункция синусового узла» (ДСУ), который является собирательным понятием, включающим в себя поражение СУ органической природы, регуляторные и лекарственные нарушения его функции [3]. По данным исследования P.N. Jensen и соавт. [4], заболеваемость СССУ в общей популяции составляет 0,8 на 1000 человек в год и по прогнозам в Соединенных Штатах Америки число новых случаев СССУ возрастет с 78 000 в 2012 г. до 172 000 в 2060 г. Важной клинической особенностью СССУ является тесная связь с другим распространенным нарушением ритма — фибрилляцией предсердий (ФП) [5]. По данным исследования P.S. Yang и соавт. [6], у пожилых пациентов с ФП наблюдается более чем 10-кратный риск развития СССУ. Также отмечается, что ДСУ развивается у 1 из 5 пациентов с ФП [7]. В настоящее время остаются не до конца исследованными как механизм развития СССУ, так и патогенетические механизмы связи СССУ с ФП, что требует мультидисциплинарного подхода к решению данной проблемы, начиная с изучения анатомо-физиологических характеристик СУ, изменения которых могут приводить к развитию нарушений проводящей системы.

Анатомия синоатриального узла

Синоатриальный узел представляет собой серповидное образование, расположенное субэпикардially в стенке правого предсердия в пограничной борозде. В его строении выделяют верхнюю часть — «голову», среднюю часть — «тело» и нижнюю — «хвост». Гистологически СУ представляет собой скопление клеток, которые способны к автоматизму, их называют Р-клетками (клетки водители ритма). Спонтанная активность клеток

СУ обусловлена медленной диастолической деполяризацией их мембраны за счет ряда ионных каналов, а также за счет внутриклеточных структур, таких как саркоплазматический ретикулум. Кровоснабжение синусового узла осуществляется СУ артерией, в 60% случаев эта артерия отходит от правой коронарной артерии, а в 40% — от левой. Иннервация синусового узла осуществляется симпатической и парасимпатической нервной системой [8–11].

Эмбриология синоатриального узла

Развитие сердца, как и любого другого органа, проходит стадийно. На четвертой неделе эмбриогенеза слои экто-, мезо- и энтодермальных клеток, образовавшиеся на третьей неделе, дифференцируются, формируя зачатки основных систем органов, включая сердце. Формирование сердечной трубки представляет собой сложный трехмерный процесс, в котором, как и при развитии большинства других органов, используются все три зародышевых слоя — эктодерма, мезодерма и энтодерма. Рост эмбриона сопровождается сгибанием его в кранио-каудальной и латеральной осях, что сближает эндокардиальные трубки, расположенные в спланхническом слое мезодермы латеральной пластинки с обеих сторон к средней линии, где и происходит слияние в единую эндокардиальную трубку, которая состоит из миокарда, образованного миокардиальными клетками, и эндокарда, образованного эндотелиальными клетками [12]. Клетки миокарда сердечной трубки на данной стадии обладают автоматизмом, медленно проводят возбуждение и имеют плохо развитые саркомеры и саркоплазматический ретикулум, что объясняет плохую сократимость. Доминирующий водитель ритма расположен каудально в венозной части сердечной трубки. Программа генов миокарда предсердий активирует экспрессию генов, кодирующих субъединицы щелевых соединений connexin Cx40 и Cx43 с высокой проводимостью (Gja5 и Gjal соответственно) и сердечного натриевого канала Scn5a (также известного как Nav1.5), которые необходимы для обеспечения проводимости. Кроме того, активируется программа регуляции генов, кодирующих компоненты саркомеров, и факторы, определяющие митохондриальную активность, направляя кардиомициты в развивающихся камерах к фенотипу миокарда с быстрой проводимостью и высокой сократительной способностью. Напротив, данная генная программа миокарда активно подавляется в миоцитах развивающихся компонентов проводящей системы сердца, что позволяет этим частям сохранять низкую скорость пролиферации, автоматизм и медленную проводимость [13]. Для эффективной работы клеток СУ требуются специфические молекулярные компоненты, такие как hyperpolarization-activated, cyclic-nucleotide gated ion channels (Hcn4, Hcn1), обеспечивающие медленную диастолическую деполяризацию и плохо проводящие белки щелевых соединений Cx45, Cx30.2 [10, 14, 15]. Таким образом, для развития клеток СУ требуется транскрипционная регуляция с помощью специальных факторов транскрипции, чтобы подавить

развитие кардиомиоцитов с быстрой проводимостью. Клетки СУ экспрессируют *T box* Tbx3, Tbx18, Shox2, Isl1 и т.д. [14, 16]. В настоящее время данные факторы транскрипции активно исследуют в целях разработки «натурального водителя ритма» для лечения ДСУ и CCCУ. Например, доказано, что сверхэкспрессия Tbx3 в кардиомиоцитах, полученных из стволовых плюрипотентных клеток, увеличивает дифференцировку клеток в кардиомиоциты водителей ритма [17]. Стоит отметить недавнее исследование М. Petkova и соавт. [18], в котором исследовали экспрессию микро-РНК в СУ, где были обнаружены miR-10b-5p, miR-153-3p, miR-198, miR-204-5p, miR-215-5p, miR-512-5p и miR-1225-3p, которые предположительно подавляют экспрессию: Na⁺ канал, Nav1.5, канал Ca²⁺ L-типа, Cav1.2, 2 K⁺ канала (Kv1.4 и ERG), RYR2 (рианодиновый рецептор 2) и Cx40 с Cx43. В миокарде предсердий также были обнаружены другие микро-РНК, которые не экспрессировались в СУ. Наиболее важным среди микро-РНК в миокарде предсердий является miR-486-3p, который непосредственно ингибирует HCN4 и тем самым уменьшает генерацию потенциала действия СУ, что делает его потенциальной мишенью при терапии заболеваний СУ.

Патогенез генетических заболеваний синоатриального узла

Заболевания синоатриального узла характеризуются его неспособностью выполнять функцию доминирующего водителя ритма. Несмотря на то что ДСУ в клинике ассоциируется с возрастным фиброзным ремоделированием СУ, в настоящее время выделяют также семейные формы данного заболевания, ассоциируемые с различными генетическими дефектами, которые диагностируют у молодых людей.

Наиболее часто генетическим вариациям, связанными с заболеваниями СУ, подвергаются различные ионные каналы, их субъединицы, а также другие молекулярные компоненты. Например, мутации гена HCN4, кодирующего ионные каналы, ответственные за генерацию импульсов СУ, приводят к брадикардии и CCCУ [19, 20]. К другим мутациям можно отнести полиморфизм гена SCN5A, который кодирует каналы Nav1.5. Более 128 вариантов SCN5A являются причиной наследственного CCCУ и в случае как потери, так и усиления функции натриевых каналов, вызванной вариантами SCN5A, сердечная возбудимость будет снижаться, а синусовый узел станет дисфункциональным [19, 21].

У. Timasheva и соавт. [22] в своем исследовании провели генотипирование полиморфных маркеров генов для выявления генетических предикторов CCCУ. Было выявлено семь комбинаций аллельных вариантов генов SCN10A, FNDC3B, MIR146A, SYT10, и KCNE1, которые повышали риск заболевания. В особенности полиморфизм KCNE1 rs1805127 играет роль восприимчивости к ДСУ. В другом крупном исследовании R.B. Thorolfsdottir и соавт. [23] обнаружили шесть локусов, ассоциированных с CCCУ, часть из которых связаны также и с другими видами аритмии. Примечательно,

что их связь с ФП варьировала, и только p.Gly62Cys был единственным вариантом, не связанным с какой-либо другой аритмией или сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Синоатриальный узел как доминирующее место активации и режимы функционирования его клеток

Обращает на себя внимание исследование J.A. Brennan и соавт. [24], в котором на образцах предсердий человека и предсердий крыс было продемонстрировано наличие двух конкурирующих водителей ритма вблизи верхней полой вены sSAN (superior sinoatrial node) и нижней полой вены iSAN (inferior sinoatrial node). Данное исследование подтверждает предыдущие исследования и гипотезы о том, что место генерации возбуждения в СУ не фиксируется на одном месте [25]. Ведущий водитель ритма может смещаться как вверх, так и вниз, и даже вбок в ответ на различные физиологические стимулы, причем сдвиг водителя ритма сопровождается изменением ЧСС [26]. Было продемонстрировано, что у sSAN и iSAN отсутствуют различия в ионных каналах, специфичных для генерации возбуждения и в белках межклеточного контакта. Однако в предсердиях крыс при симпатической стимуляции (используя изопроterenол) sSAN становился доминирующим, а при парасимпатической (используя ацетилхолин), наоборот, iSAN становился доминирующим. В предсердиях человека такой чувствительности к биологически активным веществам не выявлено, но тем не менее полное региональное доминирование iSAN все-таки было выявлено в ситуациях низкой ЧСС, в то время как sSAN доминировал при высокой ЧСС человека [24]. По данным N. Grainger и соавт. (2021), sSAN сильно васкуляризован, и его кровоснабжение представлено избыточной системой, в которой все клетки водители ритма находятся вблизи по крайней мере одного сосуда. Это обеспечивает большую площадь поверхности для обмена веществ и минимизирует диффузионные расстояния в области узла, где миоциты имеют самую высокую внутреннюю скорость возбуждения. При этом плотность сосудов и миоцитов самая низкая в iSAN. Таким образом, можно предположить, что данные региональные различия плотности сосудов в СУ могут быть ключевым фактором, определяющим место возникновения доминирующего очага возбуждения в СУ, а также частоту возникновения потенциала действия [27].

СУ представляет собой сложную структуру, содержащую внутриузловые кластеры клеток водителей ритма и внутриузловые пути, которые в условиях подавления верхней части узла могут поддерживать автоматизм. Причем различные кластеры клеток СУ имеют различную чувствительность к внешним факторам, что обеспечивает функциональную избыточность всей системы и позволяет СУ работать безотказно. Так, в исследовании N. Li и соавт. [28] при использовании оптического картирования было показано, что после стимуляции аденозином и подавлении доминирующего участка СУ и внутриузловых путей синусовый ритм был восстанов-

лен активацией ранее неактивных участков СУ и внутриузловых путей, которые были расположены в голове и хвосте узла и имели низкую чувствительность к аденозину. Таким образом, гетерогенные различия рецепторов к аденозину A1R и связанного с ним GIRK4 по всему СУ являются механизмами, которые обеспечивают стабильность работы и защиту от полного подавления СУ. Поэтому специфические блокаторы каналов GIRK4 могут предотвращать нарушение генерации возбуждения в СУ и блокаду выхода возбуждения, вызванную аденозином, что может быть использовано в терапии ФП и ДСУ. Внутриузловые пути СУ отвечают за передачу возбуждения в миокард предсердий. Во время нормального синусового ритма возбуждение возникает в одном из кластеров клеток СУ и медленно распространяется по тканям самого узла, а далее возбуждение продолжается через разные внутриузловые пути, возбуждая предсердия в разных точках выхода, что отмечает начало волны Р на электрокардиограмме [29]. Однако наличие внутриузловых путей остается спорным вопросом. Тем не менее Т.А. Ссере и соавт. [30] использовали в своем исследовании 2 образца человеческих предсердий (один образец здорового сердца, другой с ДСУ) и с помощью оптического картирования и 3D-реконструкции обнаружили в здоровом сердце активацию предсердия импульсом СУ, который прошел по латеральному внутриузловому пути к пограничному гребню. Во втором образце с ДСУ была отмечена блокировка активации предсердий из-за фиброза в внутриузловом пути. Как предполагают авторы данного исследования, внутриузловые пути СУ являются необходимым структурным элементом СУ, и при старении и заболеваниях сердца перестройка внутриузловых путей может привести к ДСУ.

Вариабельность сердечного ритма обусловлена внутренними свойствами клеток водителей ритма, которые, как описывалось выше, функционируют в кластерах клеток, где ведущий кластер активируется раньше, а деятельность остальных клеток СУ синхронизируется с общим ритмом посредством взаимных электрических взаимодействий через щелевые соединения клеток. Механизм синхронизации называется «взаимным вовлечением» (mutual entrainment) [31].

В исследовании S. Fenske и соавт. [32] было впервые показано наличие «неактивного режима» (non-firing mode) работы клеток водителей ритма. Данный режим характеризуется тем, что отдельные клетки СУ могут прекращать свою деятельность на срок до 1 мин, сохраняя гиперполяризованный мембранный потенциал. Благодаря электрическому взаимодействию через щелевые контакты эти клетки СУ в неактивном режиме могут гиперполяризовать мембраны соседних клеток, которые, наоборот, активны и, в свою очередь, деполяризовать себя в той же степени. Это взаимодействие снижает максимальный диастолический потенциал и замедляет медленную диастолическую деполяризацию активных клеток. Поскольку эпизоды без активации очень длительны, существует также длительное тонирующее воздействие на соседние клетки. Если слишком много

клеток находится в неактивном режиме, формирование и проведение импульсов замедляются, возникают брадикардия и хронотропная недостаточность. Для перехода к другой частоте сердечных сокращений требуются дополнительные внешние стимулы, например специфическая регуляция циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ) каналов HCN4. Также в этом исследовании продемонстрировали, как при данной концепции работает механизм хронотропного эффекта: действие блуждающего нерва увеличивает количество неактивных клеток, а также воздействие ингибирующего пула клеток, тогда как циклическая аденозинмонофосфат-зависимая регуляция (CDR) основного канала кардиостимулятора HCN4 может эффективно противодействовать этому эффекту. Увеличение симпатической активности постепенно уменьшает популяцию клеток в неактивном режиме. Таким образом, роль CDR HCN4 во время активации симпатической нервной системы заключается в том, чтобы переводить неактивные клетки в режим возбуждения. Кроме того, CDR устанавливает среднее значение ЧСС и смещает положение диапазона ЧСС на более высокие значения. И, наоборот, при отсутствии CDR средняя ЧСС и полный диапазон ЧСС смещаются в сторону более низких значений. Также CDR противодействует неадекватно усиленным реакциям на активность блуждающего нерва, которые, как правило, переводят больше активных клеток в неактивный режим и таким образом приводят к тяжелой брадикардии и синусовым паузам. В исследовании A.V. Maltsev и соавт. [33] также было показано, что такая гетерогенность кардиомиоцитов (наличие клеток водителей ритма в неактивном режиме) повышает надежность работы СУ и обеспечивает его нормальную функциональность.

Структурная неоднородность СУ

СУ состоит не только из кластеров клеток водителей ритмов и фибробластов, но и макрофагов, адипоцитов, нейронов, эндотелиальных, эндокардиальных, эпителиальных и эпикардиальных клеток [34].

Фибробласты СУ могут играть роль в модуляции возбудимости клеток кардиостимулятора посредством межклеточных электрических взаимодействий. В исследовании A.A. Каграев и соавт. [35] с помощью компьютерной модели, которая учитывает взаимодействие между центральными и периферическими клетками СУ, кардиомиоцитами предсердий и фибробластами, соединенными между собой через щелевые соединения, было показано, что только в СУ, в котором наблюдается связь кардиомиоцитов и фибробластов, возбуждение генерируется в центре узла, в то время как в СУ без связи с фибробластами возбуждение генерируется на периферии узла.

Другим важным открытием в работе клеток проводящей системы является влияние тканевых макрофагов сердца на проводимость возбуждения. В исследовании M. Hulsmans и соавт. [36] в 2017 г. было показано, что сердечные макрофаги облегчают проводимость возбуждения через атриовентрикулярный узел (АВ-узел).

Сердечные макрофаги в щелевых соединениях, образованных с проводящими клетками АВ-узла, экспрессируют Sx43, и это приводит к тому, что макрофаги деполяризуются синхронно с кардиомиоцитами. Примечательно, что нарушение проводимости АВ-узла возникает у мышей при врожденной недостаточности макрофагов и делеции Sx43. Однако нам в доступной литературе не удалось найти исследования, в которых описывается функция макрофагов СУ у человека, что, по нашему мнению, требует дальнейшего изучения.

«Новая околоузловая область»

В исследовании N. Chandler и соавт. [37] в 2011 г. впервые описана область возле СУ, которая имеет переходные характеристики между предсердной мышечной тканью и тканью СУ, ее впоследствии обозначали как «новая околоузловая область» (novel perinodal area). Как предположили авторы, возможная функция околоузловой области заключается в том, что миоциты околоузловой области способны к автоматизму как в физиологических, так и патофизиологических условиях. Однако в данной области не наблюдается заметной экспрессии HCN4, основного ионного канала, ответственного за генерацию возбуждения. Также предполагается, что околоузловая область может способствовать проведению возбуждения из СУ в мышцу предсердия.

В исследовании R.S. Stephenson и соавт. [38] в 2017 г. были описаны выступы из кардиомиоцитов, выходящие за пределы СУ, которые простирались к эндокардиальной и эпикардиальной поверхности пограничного гребня и гребенчатых мышц — данные области соответствуют ранее описанной околоузловой области. Авторы предполагают, что околоузловая область потенциально может действовать как водитель ритма, а также инициировать развитие тахикардий. В другом исследовании с использованием домашних овец после аблации СУ была выявлена активность вспомогательных водителей ритма, которые располагались в околоузловой области, что подтверждает возможность околоузловой области быть вспомогательным водителем ритма в патологических условиях [39], однако эти вопросы требуют дальнейшего изучения и анализа.

Патогенетические механизмы заболеваний, связанных с нарушением функции генерации возбуждения или проведения импульсов синусовым узлом, несмотря на долгое изучение остаются не полностью раскрытыми. Синдром слабости синусового узла (СССУ) и дисфункция синусового узла (ДСУ) являются одними из видов нарушения ритма, которые часто бывают вызваны возрастным, прогрессирующим, дегенеративным фиброзом ткани синусового узла и окружающего миокарда предсердий [40]. Однако другим важным механизмом развития заболеваний СУ являются генетические мутации ионных каналов, таких как HCN4 и Scn5a, играющих важную роль в генерации и проведении возбуждения в СУ [10, 13, 19]. При этом мутации гена HCN4 ассоциируются не только с СССУ, но и с другим более распространенным видом нарушений ритма — фи-

брилляцией предсердий [19]. Несмотря на большое число исследований в области генетики заболеваний СУ, остаются не до конца изученными анатомия, физиология, топография и анатомо-функциональная физиологическая связь СУ с окружающими областями. Исходя из последних исследований, ведущее место генерации возбуждения в СУ не привязано строго к определенной области и может сдвигаться под воздействием различных стимулов [25, 26, 41]. СУ локализуется не только в области верхней полой вены, но и может находиться у нижней полой вены, причем у людей положение доминирующего участка СУ коррелирует с частотой сердечных сокращений [24]. Также у СУ описано наличие внутриузловых проводящих путей, которые проводят импульсы к окружающим тканям [28, 29]. Стоит еще раз отметить недавнее исследование S. Fenske и соавт. [32], продемонстрировавшее наличие «неактивного режима» работы клеток водителей ритма, из-за которого клетки в области узла могут прекращать работу на срок до минуты, что отрицает общепринятое мнение о том, что сердце работает непрерывно. Примечательно, что помимо функциональной неоднородности клеток СУ присутствует и неоднородность в его клеточном строении. Кроме кардиомиоцитов в СУ обнаружены фибробласты, макрофаги, адипоциты и др. [34]. Фибробласты в нормальных условиях могут облегчать распространение возбуждения в СУ [35]. При этом заболевания СУ ассоциированы с возрастным фиброзом, поэтому роль фибробластов в функционировании СУ требует дальнейшего изучения [3, 30, 42]. Также остается неизвестной функция сердечных макрофагов, обнаруженных в СУ [36]. Можно предположить, что макрофаги СУ аналогично макрофагам атриовентрикулярного узла облегчают проводимость. Не стоит исключать вероятность того, что макрофаги СУ могут выполнять схожую функцию с внутриузловыми проводящими путями, однако нам не удалось найти в доступной литературе исследований, посвященных макрофагам СУ. Не менее важным является открытие «новой околоузловой области» [14]. Функции данной области остаются неизученными, но некоторые исследователи предполагают, что она служит резервным или вспомогательным водителем ритма при нарушениях функций СУ [38, 39]. При этом есть данные о ее связи с пограничным гребнем и гребенчатыми мышцами, что может объяснять предрасположенность данных зон к инициации тахикардий [38]. Таким образом, для разработки лечения и диагностики СССУ и ДСУ требуется мультидисциплинарный подход и дальнейшее проведение анатомо-морфологических и физиологических исследований СУ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Keith A., Flack M. The form and nature of the muscular connections between the primary divisions of the vertebrate heart. *J. Anat. Physiol.* 1907;41(Pt3):172–189.

2. De Ponti R., Marazzato J., Bagliani G., Leonelli F.M., Padeletti L. Sick sinus syndrome. *Card. Electrophysiol. Clin.* 2018;10(2):183–195. DOI: 10.1016/j.ccep.2018.02.002
3. Вату́тин Н.Т., Тара́дин Г.Г. Синдром слабости синусового узла. *Университетская клиника.* 2020;4(37):122–130. [Vatutin N.T., Taradin G.G. Sick sinus node syndrome. *Universitetskaya klinika.* 2020;4(37):122–130. (In Russian)]. DOI: 10.26435/uc.v0i4(37).498
4. Jensen P.N., Gronroos N.N., Chen L.Y., Folsom A.R., deFilippi C., Heckbert S.R., Alonso A. Incidence of and risk factors for sick sinus syndrome in the general population. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;64(6):531–538. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.056
5. Chang W., Li G. Clinical review of sick sinus syndrome and atrial fibrillation. Klinischer Überblick über das Syndrom des kranken Sinusknotens und Vorhofflimmern. *Herz.* 2022;47(3):244–250. DOI: 10.1007/s00059-021-05046-x
6. Yang P.S., Kim D., Jang E., Yu H.T., Kim T.H., Sung J.H., Pak H.N., Lee M.H., Joung B. Risk of sick sinus syndrome in patients diagnosed with atrial fibrillation: A population-based cohort. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2021;32(10):2704–2714. DOI: 10.1111/jce.15202
7. Jackson L.R. 2nd., Rathakrishnan B., Campbell K., Thomas K.L., Piccini J.P., Bahnson T., Stiber J.A., Daubert J.P. Sinus node dysfunction and atrial fibrillation: a reversible phenomenon? *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2017;40(4):442–450. DOI: 10.1111/pace.13030
8. Ho S.Y., Sánchez-Quintana D. Anatomy and pathology of the sinus node. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2016;46(1):3–8. DOI: 10.1007/s10840-015-0049-6
9. Sánchez-Quintana D., Cabrera J.A., Farré J., Climent V., Climent V., Anderson R.H., Ho S.Y. Sinus node revisited in the era of electroanatomical mapping and catheter ablation. *Heart.* 2005;91(2):189–194. DOI: 10.1136/hrt.2003.031542
10. Pérez-Riera A.R., Barbosa-Barros R., Daminello-Raimundo R., de Abreu L.C., Nikus K. Current aspects of the basic concepts of the electrophysiology of the sinoatrial node. *J. Electrocardiol.* 2019;57:112–118. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2019.08.013
11. Hennis K., Biel M., Wahl-Schott C., Fenske S. Beyond pacemaking: HCN channels in sinoatrial node function. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2021;166:51–60. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2021.03.004
12. Kloesel B., DiNardo J.A., Body S.C. Cardiac Embryology and Molecular Mechanisms of Congenital Heart Disease: A Primer for Anesthesiologists. *Anesth. Analg.* 2016;123(3):551–569. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001451
13. van Weerd J.H., Christoffels V.M. The formation and function of the cardiac conduction system. *Development.* 2016;143(2):197–210. DOI: 10.1242/dev.124883
14. Mandla R., Jung C., Vedantham V. Transcriptional and Epigenetic Landscape of Cardiac Pacemaker Cells: Insights Into Cellular Specialization in the Sinoatrial Node. *Front Physiol.* 2021;12:712666. Published 2021 Jul 16. DOI: 10.3389/fphys.2021.712666
15. Hoekstra M., van Ginneken A.C.G., Wilders R., Verkerk A.O. HCN4 current during human sinoatrial node-like action potentials. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2021;166:105–118. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2021.05.006
16. Vedantham V. New Approaches to Biological Pacemakers: Links to Sinoatrial Node Development. *Trends Mol. Med.* 2015;21(12):749–761. DOI: 10.1016/j.molmed.2015.10.002
17. Zhao H., Wang F., Zhang W., Yang M., Tang Y., Wang X., Zhao Q., Huang C. Overexpression of TBX3 in human induced pluripotent stem cells (hiPSCs) increases their differentiation into cardiac pacemaker-like cells. *Biomed. Pharmacother.* 2020;130:110612. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110612
18. Petkova M., Atkinson A.J., Yanni J., Stuart L., Aminu A.J., Ivanova A.D., Pustovit K.B., Geraghty C., Feather A., Li N., Zhang Y., Oceandy D., Perde F., Molenaar P., D'Souza A., Fedorov V.V., Dobrzynski H. Identification of key small non-coding microRNAs controlling pacemaker mechanisms in the human sinus node. *J. Am. Heart Assoc.* 2020;9(20):e016590. DOI: 10.1161/JAHA.120.016590
19. Ishikawa T., Ohno S., Murakami T., Yoshida K., Mishima H., Fukuoaka T., Kimoto H., Sakamoto R., Ohkusa T., Aiba T., Nogami A., Sumitomo N., Shimizu W., Yoshiura K.I., Horigome H., Horie M., Makita N. Sick sinus syndrome with HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction [published correction appears in *Heart Rhythm.* 2020 Sep;17(9):1631]. *Heart Rhythm.* 2017;14(5):717–724. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.01.020
20. Milano A., Vermeer A.M., Lodder E.M., Barc J., Verkerk A.O., Postma A.V., van der Bilt I.A., Baars M.J., van Haelst P.L., Caliskan K., Hoedemaekers Y.M., Le Scouarnec S., Redon R., Pinto Y.M., Christians I., Wilde A.A., Bezzina C.R. HCN4 mutations in multiple families with bradycardia and left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;64(8):745–756. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.045
21. Li W., Yin L., Shen C., Ge J., Sun A. SCN5A Variants: Association With Cardiac Disorders. *Front Physiol.* 2018;9:1372. Published 2018 Oct 9. DOI: 10.3389/fphys.2018.01372
22. Timasheva Y., Badykov M., Akhmadishina L., Nasibullin T., Badykova E., Pushkareva A., Plechev V., Sagitov I., Zagidullin N. Genetic predictors of sick sinus syndrome. *Mol Biol Rep.* 2021;48(6):5355–5362. DOI: 10.1007/s11033-021-06517-4
23. Thoroldsdottir R.B., Sveinbjornsson G., Aegisdottir H.M., Benonis-dottir S., Stefansdottir L., Ivarsdottir E.V., Halldorsson G.H., Sigurdsson J.K., Torp-Pedersen C., Weeke P.E., Brunak S., Westergaard D., Pedersen O.B., Sorensen E., Nielsen K.R., Burgdorf K.S., Banasik K., Brumpton B., Zhou W., Oddsson A., Tragante V., Hjalteifsson K.E., Davidsson O.B., Rajamani S., Jonsson S., Torfason B., Valgardsson A.S., Thorgeirsson G., Frigge M.L., Thorleifsson G., Norddahl G.L., Helgadóttir A., Gretarsdottir S., Sulem P., Jonsdottir I., Willer C.J., Hveem K., Bundgaard H., Ullum H., Arnar D.O., Thorsteinsdottir U., Gudbjartsson D.F., Holm H., Stefansson K. Genetic insight into sick sinus syndrome. *Eur. Heart J.* 2021;42(20):1959–1971. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1108
24. Brennan J.A., Chen Q., Gams A., Dyavanapalli J., Mendelowitz D., Peng W., Efimov I.R. Evidence of Superior and Inferior Sinoatrial Nodes in the Mammalian Heart. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2020;6(14):1827–1840. DOI: 10.1016/j.jacep.2020.09.012
25. Fedorov V.V., Glukhov A.V., Chang R., Kostecki G., Aferol H., Hucker W.J., Wuskell J.P., Loew L.M., Schuessler R.B., Moazami N., Efimov I.R. Optical mapping of the isolated coronary-perfused human sinus node. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;56(17):1386–1394. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.098
26. Lang D., Glukhov A.V. Cellular and molecular mechanisms of functional hierarchy of pacemaker clusters in the sinoatrial node: new insights into sick sinus syndrome. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2021;8(4):43. Published 2021 Apr 13. DOI: 10.3390/jcdd8040043
27. Grainger N., Guarina L., Cudmore R.H., Santana L.F. The Organization of the Sinoatrial Node Microvasculature Varies Regionally to Match Local Myocyte Excitability. *Function (Oxf).* 2021;2(4):zqab031. DOI: 10.1093/function/zqab031
28. Li N., Hansen B.J., Csepe T.A., Zhao J., Ignozzi A.J., Sul L.V., Zakharkin S.O., Kalyanasundaram A., Davis J.P., Biesiadecki B.J., Kilic A., Janssen P.M.L., Mohler P.J., Weiss R., Hummel J.D., Fedorov V.V. Redundant and diverse intranodal pacemakers and conduction pathways protect the human sinoatrial node from failure. *Sci. Transl. Med.* 2017;9(400):eaam5607. DOI: 10.1126/scitranslmed.aam5607
29. Fedorov V.V., Glukhov A.V., Chang R. Conduction barriers and pathways of the sinoatrial pacemaker complex: their role in normal rhythm and atrial arrhythmias. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2012;302(9):H1773–H1783. DOI: 10.1152/ajpheart.00892.2011
30. Csepe T.A., Zhao J., Hansen B.J., Li N., Sul L.V., Lim P., Wang Y., Simonetti O.P., Kilic A., Mohler P.J., Janssen P.M., Fedorov V.V. Human sinoatrial node structure: 3D microanatomy of sinoatrial conduction pathways. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2016;120(1–3):164–178. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2015.12.011
31. Fenske S., Pröbstle R., Auer F., Hassan S., Marks V., Pauza D.H., Biel M., Wahl-Schott C. Comprehensive multilevel in vivo and in vitro analysis of heart rate fluctuations in mice by ECG telemetry and electrophysiology. *Nat. Protoc.* 2016;11(1):61–86. DOI: 10.1038/nprot.2015.139
32. Fenske S., Hennis K., Rötzer R.D., Brox V.F., Becirovic E., Scharr A., Gruner C., Ziegler T., Mehlfeld V., Brennan J., Efimov I.R., Pauza A.G., Moser M., Wotjak C.T., Kupatt C., Gönner R., Zhang R., Zhang H., Zong X., Biel M., Wahl-Schott C. cAMP-dependent regulation of HCN4 controls the tonic entrainment process in sinoatrial node pacemaker cells. *Nat. Commun.* 2020;11(1):5555. DOI: 10.1038/s41467-020-19304-9
33. Maltsev A.V., Stern M.D., Lakatta E.G., Maltsev V.A. Functional Heterogeneity of Cell Populations Increases Robustness of Pacemaker Function in a Numerical Model of the Sinoatrial Node Tissue. *Front Physiol.* 2022;13:845634. DOI: 10.3389/fphys.2022.845634
34. Linscheid N., Logantha S.J.R.J., Poulsen P.C., Zhang S., Schrölkamp M., Egerod K.L., Thompson J.J., Kitmitto A., Galli G., Humphries M.J., Zhang H., Pers T.H., Olsen J.V., Boyett M., Lundby A. Quantitative proteomics and single-nucleus transcriptomics of the

- sinus node elucidates the foundation of cardiac pacemaking. *Nat. Commun.* 2019;10(1):2889. DOI: 10.1038/s41467-019-10709-9
35. Karpaev A.A., Syunyaev R.A., Aliev R.R. Effects of fibroblast-myocyte coupling on the sinoatrial node activity: A computational study. *Int. J. Numer. Method. Biomed. Eng.* 2018;34(5):e2966. DOI: 10.1002/cnm.2966
36. Hulsmans M., Clauss S., Xiao L., Aguirre A.D., King K.R., Hanley A., Hucker W.J., Wülfers E.M., Seemann G., Courties G., Iwamoto Y., Sun Y., Savol A.J., Sager H.B., Lavine K.J., Fishbein G.A., Capen D.E., Da Silva N., Miquelot L., Wakimoto H., Seidman C.E., Seidman J.G., Sadreyev R.I., Naxerova K., Mitchell R.N., Brown D., Libby P., Weissleder R., Swirski F.K., Kohl P., Vinegoni C., Milan D.J., Ellinor P.T., Nahrendorf M. Macrophages facilitate electrical conduction in the heart. *Cell.* 2017;169(3):510–522.e20. DOI: 10.1016/j.cell.2017.03.050
37. Chandler N., Aslanidi O., Buckley D., Inada S., Birchall S., Atkinson A., Kirk D., Monfredi O., Molenaar P., Anderson R., Sharma V., Sigg D., Zhang H., Boyett M., Dobrzynski H. Computer three-dimensional anatomical reconstruction of the human sinus node and a novel paranodal area. *Anat. Rec. (Hoboken)*. 2011;294(6):970–979. DOI: 10.1002/ar.21379
38. Stephenson R.S., Atkinson A., Kottas P., Perde F., Jafarzadeh F., Bateman M., Iaizzo P.A., Zhao J., Zhang H., Anderson R.H., Jarvis J.C., Dobrzynski H. High resolution 3-Dimensional imaging of the human cardiac conduction system from microanatomy to mathematical modeling. *Sci. Rep.* 2017;7(1):7188. DOI: 10.1038/s41598-017-07694-8
39. Soattin L., Borbas Z., Caldwell J., Prendergast B., Vohra A., Saeed Y., Hoschitzky A., Yanni J., Atkinson A., Logantha S.J., Borbas B., Garratt C., Morris G.M., Dobrzynski H. Structural and Functional Properties of Subsidiary Atrial Pacemakers in a Goat Model of Sinus Node Disease. *Front Physiol.* 2021;12:592229. DOI: 10.3389/fphys.2021.592229
40. Kusumoto F.M., Schoenfeld M.H., Barrett C., Edgerton J.R., Ellenbogen K.A., Gold M.R., Goldschlager N.F., Hamilton R.M., Joglar J.A., Kim R.J., Lee R., Marine J.E., McLeod C.J., Oken K.R., Patton K.K., Pellegrini C.N., Selzman K.A., Thompson A., Varosy P.D. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society [published correction appears in *Circulation*. 2019;140(8):e506–e508]. *Circulation*. 2019;140(8): e382–e482. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000628
41. Weiss J.N., Qu Z. The Sinus Node: Still Mysterious After All These Years. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2020;6(14):1841–1843. DOI: 10.1016/j.jacep.2020.09.017
42. Moghtadaei M., Jansen H.J., Mackasey M., Rafferty S.A., Bogachev O., Sapp J.L., Howlett S.E., Rose R.A. The impacts of age and frailty on heart rate and sinoatrial node function. *J. Physiol.* 2016;594(23):7105–7126. DOI: 10.1113/JP272979

Поступила 27.06.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Миллюков Владимир Ефимович (Milyukov Vladimir E.) — д-р. мед. наук, профессор, профессор кафедры анатомии человека лечебного факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-8552-6727>

Брюханов Валерий Александрович (Bryukhanov Valery A.) — студент Международной школы «Медицина будущего», Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-8445-3688>

Нгуен Као Кыонг (Nguyen Cao Cuong) — канд. мед. наук, декан факультета фармако-медсестринского дела, Университет им. Йерсена, <https://orcid.org/0000-0003-2190-6648>