

<https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-08><https://elibrary.ru/MOAIIEA>

РОЛЬ ГРЕБЕНЧАТЫХ МЫШЦ СЕРДЦА В МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ
СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МИОКАРДА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В.Е.Милюков¹, В.А.Брюханов², Х.М.Шарифова², К.К.Нгуен³

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им.Н.И.Пирогова» МЗ РФ, Москва, ул. Островитянова, д.1; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» МЗ РФ, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ³Университет им. Йерсена, Вьетнам, Далат, ул. Тон Тхат Тунг, д. 27.

Гребенчатые мышцы расположены на внутренней поверхности правого и левого предсердий, но их функциональное значение остается неизвестным. В настоящем обзоре описывается развитие гребенчатых мышц на молекулярно-генетическом уровне, особенности ионных каналов и межклеточных соединений, которые позволяют гребенчатым мышцам осуществлять быстрое проведение возбуждения для координированной работы предсердий, а также рассматривается влияние гребенчатых мышц на развитие фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: гребенчатые мышцы; электрофизиология; предсердная аритмия; фибрилляция предсердий; анатомия сердца

Конфликт интересов: не заявляется.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 02.05.2022 **Исправленная версия получена:** 11.08.2022 **Принята к публикации:** 17.10.2022

Ответственный за переписку: Брюханов Валерий Александрович, E-mail: bryuhanov02@mail.ru

В.Е.Милюков - ORCID ID 0000-0002-8552-6727, В.А.Брюханов - ORCID ID 0000-0001-8445-3688, Х.М.Шарифова - ORCID ID 0000-0003-3966-0738, К.К.Нгуен - ORCID ID 0000-0003-2190-6648

Для цитирования: Милюков ВЕ, Брюханов ВА, Шарифова ХМ, Нгуен КК. Роль гребенчатых мышц сердца в морфофункциональной регуляции сократительной деятельности миокарда: обзор литературы. *Вестник аритмологии*. 2023;30(1): 61-67. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-08>.

ROLE OF PECTINATE MUSCLE IN THE MORPHOFUNCTIONAL REGULATION
OF THE CONTRACTILE ACTIVITY OF THE HEART: A REVIEW

V.E.Milyukov¹, V.A.Bryukhanov², Kh.M.Sharifova², C.C.Nguyen³

¹FSBEIHE «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov», Moscow, 1 Ostrovityanova str; ²FSBEIHE I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 8 Trubetskaya str, build. 2; ³Yersin University, Vietnam, Da Lat, 27 Ton That Tung str.

The pectinate muscles are located on the inner surface of the right and left atria, but their functional significance remains unknown. This review describes the development of pectinate muscles at the molecular-genetic level, the features of ion channels and intercellular connections that allow pectinate to provide rapid conduction of excitation for the coordinated work of the atria and examines the influence of pectinate muscles on the development of atrial fibrillation.

Key words: pectinate muscles; electrophysiology; atrial arrhythmia; atrial fibrillation; cardiac anatomy

Conflict of Interests: nothing to declare.

Funding: none.

Received: 02.05.2022 **Revision received:** 11.08.2022 **Accepted:** 17.10.2022

Corresponding author: Valeriy Bryukhanov, E-mail: bryuhanov02@mail.ru

V.E.Milyukov - ORCID ID 0000-0002-8552-6727, V.A.Bryukhanov - ORCID ID 0000-0001-8445-3688, Kh.M.Sharifova - ORCID ID 0000-0003-3966-0738, C.C.Nguyen - ORCID ID 0000-0003-2190-6648

For citation: Milyukov VE, Bryukhanov VA, Sharifova KhM, Nguyen CC. Role of pectinate muscle in the morphofunctional regulation of the contractile activity of the heart: a review. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(1): 61-67. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-08>.

На современном этапе развития медицинской науки фундаментальной проблеме изучения функциональной анатомии сердца уделяется большое внимание как теоретиками, так и клиницистами, так как заболевания сердечно-сосудистой системы ассоциируются с самыми распространенными причинами смертности в мире - ишемической болезнью сердца и инсультом [1, 2]. Особый интерес представляет проводящая система сердца, которая, выполняя роль ритмичной координации деятельности миокарда отдельных камер сердца, обеспечивает стабильную функционально оптимальную работу сердечной помпы на протяжении всей жизни организма [3]. Патология проводящей системы сердца может быть фактором развития заболеваний, приводящих к ухудшению качества жизни пациентов, их инвалидизации и, в тяжелых случаях, к летальному исходу.

Нарушение проводимости и возбудимости миокарда приводит к развитию фибрилляции предсердий (ФП), которая является самой часто встречающейся разновидностью наджелудочковой тахикардии с хаотической электрической активностью предсердий, исключающей возможность их координированного сокращения [4]. В 2010 году в Европейском союзе 8,8 миллиона взрослых старше 55 лет страдали ФП, а по прогнозам к 2060 году это число удвоится и составит 17,9 миллиона [5]. В России же в 2010 году было зарегистрировано 2,5 миллиона случаев ФП за год, а к 2017 году регистрация случаев увеличилась до 3,7 миллиона [6]. Известно, что ФП увеличивает риск инсульта в 5 раз и при этом течение заболевания имеет неблагоприятный прогноз [7]. На современном уровне изученности проблемы считается, что ФП развивается и сохраняется благодаря наличию триггера, запускающего аритмию, и электроанатомических субстратов, которые ее поддерживают, являясь очагом циркуляции повторного входа возбуждения [8]. Потенциально к таким структурам могут быть отнесены и гребенчатые мышцы, расположенные на внутренней поверхности правого предсердия, которые способны инициировать и поддерживать повторный вход возбуждения [9]. При этом их функциональное значение и взаимодействие с проводящей системой сердца остаются недостаточно исследованными.

Цель данного обзора современной доступной литературы, заключается в уточнении роли и степени влияния гребенчатых мышц на проведение возбуждения и регуляции сократительной деятельности правого предсердия, а также в определении особенностей анатомии этих структур, которые в патологических условиях могут приводить к возникновению ФП.

АНАТОМИЯ ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА

Сердце представляет собой полый мышечный орган, который принимает кровь из вен, впадающих в него, и изгоняет кровь в артериальную систему. Предсердия сердца имеют полые отростки - правое и левое ушки предсердий, которые охватывают основание аорты и легочного ствола. Важную роль в сократительной деятельности сердца и в координации работы

мускулатуры отдельных камер сердца играет его проводящая система, образованная специализированными кардиомиоцитами, структурные компоненты которых позволяют генерировать и проводить возбуждение. В проводящей системе сердца различают узлы и пучки. Центральными элементами проводящей системы сердца являются: 1) синусно-предсердный узел (синусовый узел, узел Кисса-Флека), который располагается в стенке правого предсердия возле отверстия верхней полой вены, он обеспечивает ритмичное сокращение предсердий, являясь водителем ритма первого порядка; 2) предсердно-желудочковый узел (узел Ашоффа-Тавары), расположенный над местом прикрепления септальной створки трёхстворчатого клапана. Волокна этого узла, непосредственно связанные с мускулатурой предсердия, продолжают в перегородку между желудочками, формируя предсердно-желудочковый пучок (пучок Гиса) - путь проведения возбуждения от предсердий к желудочкам, который в перегородке желудочков делится на две ножки, идущие к правому и левому желудочкам. Данные разветвления пучка Гиса проходят под эндокардом, широко ветвятся и заканчиваются сетью волокон Пуркинье [10].

ЩЕЛЕВЫЕ КОНТАКТЫ КАРДИОМИОЦИТОВ ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА

Важной особенностью волокон Пуркинье является способность к высокой скорости проведения возбуждения, что обеспечивает синхронное сокращение желудочков, при этом сначала возбуждается межжелудочковая перегородка, далее верхушка сердца и только после этого базальные отделы желудочков. Данная функциональная особенность обусловлена экспрессией уникальных ионных каналов в щелевых контактах клеток - коннексин 40 и коннексин 43 [11, 12]. Щелевые контакты (gap-junctions) - являются типом соединения клеток, которые состоят из двух белковых полуканалов, называемых коннексами. В свою очередь каждый коннексон представляет собой набор из шести белков - коннексинов, которые образуют поры для образования щелевого перехода между цитоплазмой двух соседних клеток. Этот канал обеспечивает двуправленный поток ионов и сигнальных молекул. Коннексины обозначаются аббревиатурой Сх, за которой следует обозначение молекулярной масса в кДа, например, коннексин с молекулярной массой 40 кДа, обозначается как Сх40 [13]. В сердце экспрессируется три основных изотипа коннексинов, это коннексин Сх40, Сх43 и Сх45. Отличаются они областью экспрессии и величиной проводимости ионов [14, 15]. В литературе описано, что мутации генов коннексинов и изменение экспрессии распределения Сх40, Сх43 могут быть факторами развития ФП [16, 17]. Основываясь на данных о снижении экспрессии коннексинов при ФП, O.Vikou et al. (2011), используя аденовирусный вектор с Сх43, увеличили экспрессию Сх43 в предсердии свиньи, что привело к увеличению проводимости и предотвращению развития ФП [18]. Исходя из данных этого исследования, вероятным представляется, что коннексины в будущем можно использовать в качестве терапии при ФП. Кроме того, говоря о проводящей системе серд-

ца стоит обязательно учитывать изотипы коннексинов, экспрессируемых в разных областях сердца.

ЭМБРИОЛОГИЯ ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА И ГРЕБЕНЧАТЫХ МЫШЦ

Для глубокой оценки взаимосвязи гребенчатых мышц и проводящей системы сердца также необходимо рассматривать более подробно эмбриогенез сердца. Сердце развивается из двух билатеральных полей в эмбриональной мезодерме, которые сливаются по средней линии и образуют первичную сердечную трубку, выстланную изнутри эндокардом, а снаружи миокардом, состоящим из двух слоев клеток. Между ними расположена толстая базальная мембрана, так называемый «сердечный гель (желе)» [19]. После того, как сердце начинает сокращаться на 21-22 день эмбриогенеза, происходит быстрый рост сердечной трубки, что приводит к изменению ее формы. На данном этапе в сердце различают: венозный синус, следующий за ним венозный отдел, артериальный отдел (первичный желудочек) и затем артериальный ствол [20, 21].

Как описывает D.Sedmera et al. (2008), развитие миокарда сердца происходит стадийно. На первой стадии, в раннем тубулярном сердце стенка сердца состоит из 2-3 слоев эпителиоподобного миокарда, «сердечного желе» и эндокарда. Во второй стадии, соответствующей концу четвертой недели беременности, наблюдается формирование характерных для полости выступов миокарда - трабекул. Третьим этапом является уплотнение базальных участков этих трабекул, что коррелирует с вращением коронарной сосудистой системы из эпикарда и соответствует 10-12 неделе беременности. Заключительным этапом является развитие многослойной спиральной системы волокон миокарда желудочков на 4 месяце беременности [21, 22]. Из трабекуляций в желудочках образуются мышечные тяжи - трабекулы, сосочковые мышцы и сети волокон Пуркинье. В предсердиях из трабекуляций развиваются гребенчатые мышцы, причем в правом предсердии трабекуляции появляются раньше, чем в левом предсердии [23].

D.Sedmera et al. (2008), на основе своих исследований описывает развитие гребенчатых мышц следующим образом: гребенчатые мышцы появляются в будущих ушках предсердий после образования перегородки предсердий и выполняют двойную роль. Они, во-первых, укрепляют довольно тонкую стенку предсердия, похожую на стойки зонтика, и, во-вторых, выполняют роль морфологического субстрата предпочтительных путей проводимости, которые, по-видимому, существуют для обеспечения синхронной активации и сокращения предсердий, а не для быстрой передачи импульсов между синусно-предсердным и предсердно-желудочковым узлами. Это же было подтверждено в исследованиях проведения возбуждения в предсердиях цыплят [21, 22, 24].

Из вышеописанного, можно сделать вывод, что гребенчатые мышцы выполняют схожую функцию с волокнами Пуркинье, но литературе не в полной мере обосновано данное мнение, что требует более подробного исследования и морфофункционального анализа

развития данных структур сердца в процессе эмбриогенеза на клеточном и молекулярном уровне.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ЭМБРИОГЕНЕЗА ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА

Клетки миокарда первичной сердечной трубки не имеют щелевых контактов и имеют плохо развитый саркоплазматический ретикулум, поэтому они обладают автоматизмом, медленной проводимостью и плохой сократимостью. В процессе роста и деления сердечной трубки на камеры происходит дифференцировка клеток миокарда вследствие экспрессии характерной для сердечных камер генетической программы. Данная программа контролирует развитие миокарда камер сердца, в результате чего клетки приобретают белки щелевых контактов (Cx40, Cx43) и натриевые каналы (Scn5a), направленные на обеспечение высокой проводимости и сократимости миокарда [25]. Важную роль в дифференцировке кардиомиоцитов играют T box (Tbx) факторы транскрипции, которые экспрессируются в различных частях сердца. Так, факторы Tbx5 и Tbx20 функционируют в ранней сердечной трубке, активируя генетическую программу дифференцировки миокарда камер сердца, тогда как факторы Tbx2 и Tbx3 способствуют развитию проводящей системы [26-28]. Большинство аритмогенных областей в сердце взрослого человека возникают из тех областей эмбрионального сердца, где данная генетическая программа не обеспечивает правильную дифференцировку, в особенности этому подвержены области экспрессии Tbx3 [29, 30].

Как описывают D.S.Park et al. (2017), быстрая проводимость является отличительной чертой формирования камер сердца, где гребенчатые мышцы предсердий и трабекулированный миокард в желудочках «получают фенотип быстрой проводимости». Субэндокардиальные кардиомиоциты трабекул в желудочках подвергаются дальнейшей дифференцировке с последующим формированием высокоспециализированных волокон Пуркинье, тогда как в предсердиях гребенчатые мышцы предсердий сохраняет фенотип быстрой проводимости без дополнительной дифференцировки. Известно, что свойства медленной проводимости узлов проводящей системы сердца определяются почти полным отсутствием порообразующей субъединицы сердечного натриевого канала NaV1.5 (кодируемой Scn5a) и преимущественной экспрессией белков с низкой проводимостью Cx30.2 и Cx45 (кодируемых Gjd3 и Gja7 соответственно) [31]. Тогда как, ткани с быстрой проводимостью, такие как гребенчатые мышцы миокарда предсердий и волокна Пуркинье, обогащены NaV1.5 и белками Cx40 и Cx43 с высокой проводимостью и щелевыми соединениями (кодируемыми Gja5 и Gjal соответственно) [31].

Исследование M.C.Bressan et al. (2014) подтверждает, что развитие гребенчатых мышц коррелирует с увеличением общей скорости проведения возбуждения, при этом области с гребенчатыми мышцами сопровождались экспрессией Cx40 и Nav 1.5, благодаря чему происходит образование каналов

большого диаметра для распространения потенциала действия. Аналогичная экспрессия Cx40 и Nav 1.5 наблюдается в развитии сети Пуркинье в желудочках. В этом же исследовании было обнаружено, что растяжение миокарда развивающихся предсердий приводит к увеличению экспрессии белков быстрой проводимости (Cx40, Nav 1.5) [32].

В исследовании A.Shekhar et al. (2016) было обнаружено, что в области гребенчатых мышц в предсердиях и волокон Пуркинье в желудочках экспрессируется один и тот же фактор транскрипции ETV1, который регулирует экспрессию Nkx2-5, Gja5 и Scn5a, ключевых сердечных генов, необходимых для быстрой проводимости. Мыши с дефицитом ETV1 демонстрировали выраженные дефекты сердечной проводимости в сочетании с аномалиями развития волокон Пуркинье, включая блокаду ножек пучка Гиса [33].

Таким образом, функциональным значением гребенчатых мышц в развивающемся сердце является регуляция синхронной сократительной деятельности предсердий, которая коррелирует с экспрессией белков клеточных соединений и каналов Cx40, Cx43 и Nav 1.5, обеспечивающих быструю проводимость возбуждения.

СВЯЗЬ ГРЕБЕНЧАТЫХ МЫШЦ С ПОГРАНИЧНЫМ ГРЕБНЕМ

Говоря о взаимоотношении проводящей системы с гребенчатыми мышцами, необходимо упомянуть другую важную анатомическую структуру - пограничный гребень или же *crista terminalis*, от которого начинаются гребенчатые мышцы. В данной области могут инициироваться тахикардии, получившие название «Cristal Tachycardias» [34]. В нормальном предсердии пограничный гребень функционально и морфологически отличается от гребенчатых мышц большим количеством коллагена, другим типом экспрессируемых коннексинов и другими клеточными соединениями [35]. Однако в ряде исследований на животных были обнаружены клетки с пейсмейкерной активностью в пограничном гребне, которые в патофизиологических условиях могут стать доминирующими [36, 37]. Интересным является и тот факт, что некоторые исследователи относят данные скопления клеток с функциональными характеристиками, такими же как в синусно-предсердном узле к «паранодальной области» (*paranodal area*) или называют «вспомогательными водителями ритма» (*subsidiary atrial pacemaker*) [36, 38]. По данным R.S.Stephenson et al. (2017) существует связь паранодальной области с гребенчатыми мышцами, что и было показано на снимках компьютерной томографии образцов предсердий человека [39].

Другая важная особенность пограничного гребня заключается в том, что он является анизотропной областью, за счет обнаруженной разницы направлений щелевых соединений, что приводит к нарушению проведения импульса в поперечном направлении, в отличие от сохраняющиеся проводимости в продольном направлении [40]. Анизотропия сердечной ткани проявляется в зависимости скорости проведения возбуждения от направления, и определяется направле-

нием кардиомиоцитов, при этом анизотропная проводимость усиливается в патологических условиях, что является фактором развития аритмий [41].

Исходя из этого, область соединения гребенчатых мышц и пограничного гребня потенциально является аритмогенной, а также здесь располагается паранодальная область, функциональное значение которой как при нормальных условиях, так и в патологических условиях требует уточнения.

ГРЕБЕНЧАТЫЕ МЫШЦЫ КАК СУБСТРАТ И ТРИГГЕР ФП

В литературе существует достаточно много исследований, где с помощью методов электрофизиологического картирования доказано, что гребенчатые мышцы могут создавать «повторный вход» возбуждения в предсердиях, что приводит к развитию ФП [42, 43]. Так в исследовании, которое проводили на изолированных образцах тканей предсердий собак, определили, что крупные гребенчатые мышцы формируют морфологическую основу для инициации повторного входа возбуждения в предсердиях и пролонгируют продолжительность жизни волн возбуждения повторного входа (*anchoring*), что может приводить к фибрилляционной активности [9]. В другом исследовании на образцах предсердий человека считают, что созданная неоднородность поверхности из-за гребенчатых мышц, создает электроанатомические субстраты для повторного входа возбуждения. Стоит отметить, то, что в данном исследовании также выяснили, что в областях предсердия подверженных фибрилляции наблюдается увеличение процента фиброза в гребенчатых мышцах [44].

В целом, многие исследователи связывают способность гребенчатых мышц создавать повторный вход возбуждения с утолщением предсердной ткани в данной области и сложным ветвящимся строением гребенчатых мышц, что приводит к возникновению предпочтительных путей быстрого проведения возбуждения вдоль гребенчатых мышц, связанных с пограничным гребнем [45, 46].

В доступной нам литературе мы также нашли информацию о способности гребенчатых мышц к автоматизму: Z.G.Guo et al. (1983) в своем исследовании выделили гребенчатые мышцы из ушка правого предсердия человека для изучения их физиологических свойств. Для сравнения были взяты мышечные образцы из правого предсердия человека. В данном исследовании установили, что изолированные образцы гребенчатых мышц способны к сокращениям и автоматизму и, также, они развивают стабильную большую амплитуду сокращений при меньшем размере по сравнению с образцами из предсердия, что можно связать с когерентным расположением мышечных волокон и относительно большей площадью поверхности [47]. Однако остается неясным, что может быть причиной автоматизма гребенчатых мышц, так как в литературе нет данных о наличии кардиомиоцитов, генерирующих возбуждение. Мы считаем данное свойство патологическим, так как нет данных о наличии в нормальных условиях специальных клеток и ионных каналов

для генерации возбуждения. Особенностью данной области является отсутствие экспрессии ионного канала hcn4 (Potassium/sodium hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 4), который необходим для генерации возбуждения в водителях ритма сердца [48]. При этом доказано, что экспрессия hcn4 вне водителей ритма в ушке правого предсердия, где расположены гребенчатые мышцы увеличивается с возрастом, но еще сильнее увеличивается экспрессия у пациентов с ФП, по сравнению со здоровыми людьми [49]. Другими словами, обнаруженные свойства автоматизма в гребенчатых мышцах может являться источником эктопической стимуляции, что в свою очередь инициирует ФП. Однако исследований, подтверждающих возможность гребенчатых мышц проявлять автоматизм в доступной литературе крайне мало, что определяет необходимость проведения дальнейших исследований.

ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

В последнее время на основе использования так называемой “upstream therapy” (упреждающая терапия) предпринимались многочисленные попытки замедлить или остановить прогрессирование ФП за счет воздействия на основное сердечно-сосудистого заболевания и естественное течение самой аритмии. Однако успехи в этой области оказались ограниченными. Обнаружение электроанатомических субстратов и зон эктопической активности за пределами устьев легочных вен в предсердиях и гребенчатых мышцах, может объяснять малую эффективность операции абляции устьев легочных вен у пациентов с персистирующей ФП. Дальнейшие исследования морфофункционального значения гребенчатых мышц и их взаимодействия

с проводящей системой сердца могут выявить ранее неизвестные звенья патогенеза данного заболевания, способствовать коррекции лечебной тактики и улучшению результатов лечения, позволяющее защитить пациента не только от последствий аритмии, но и от прогрессирования ФП от стадии, легко поддающейся лечению, к состоянию, рефрактерному к терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя все вышеизложенное, можно заключить, что одной из главных функций гребенчатых мышц является способность к быстрому проведению возбуждения, за счет чего осуществляется синхронная регуляция сократительной деятельности предсердий. Это функциональное свойство имеет важное значение в эмбриогенезе сердца, так как развитие гребенчатых мышц коррелирует с увеличением скорости проведения возбуждения в предсердиях. Данная функция возможна из-за наличия специальных белков Sx 40, Sx 43, NaV1.5, которые также обнаруживаются в волокнах Пуркинье и являются необходимым условием для быстрого проведения возбуждения. При этом сложная архитектура гребенчатых мышц создает условия для возникновения повторного входа возбуждения и развития ФП. Тем не менее, остаются недостаточно исследованными ряд вопросов, связанных с автоматизмом гребенчатых мышц и их взаимодействием с другими анатомическими структурами, что может являться инициирующим механизмом возникновения и развития ФП. Для получения ответов на данные вопросы в целях улучшения результатов лечения этой категории больных требуется проведение дальнейших морфоанатомических и электроанатомических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, et al. Mortality From Ischemic Heart Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12(6): e005375. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375>.
2. Donkor ES. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Res Treat*. 2018;2018: 3238165. <https://doi.org/10.1155/2018/3238165>.
3. van Weerd JH, Christoffels VM. The formation and function of the cardiac conduction system. *Development*. 2016;143(2): 197-210. <https://doi.org/10.1242/dev.124883>.
4. Аракелян МГ, Бокерия ЛА, Васильева ЕЮ, и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7): 190-260. [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7): 190-260. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>.
5. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34(35): 2746-2751. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd280>.
6. Колбин АС, Мосикян АА, Татарский БА. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010-2017 годы). *Вестник аритмологии*. 2018; (92): 42-48. [Kolbin AS, Mosikyan AA, Tatarsky BA. Socioeconomic Burden of Atrial Fibrillations in Russia: Seven-Year Trends (2010-2017). *Journal of Arrhythmology*. 2018;(92): 42-48. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25760/VA-2018-92-42-48>.
7. Alkhouli M, Alqahtani F, Aljohani S, et al. Burden of Atrial Fibrillation-Associated Ischemic Stroke in the United States. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(5): 618-625. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.02.021>.
8. Wijesurendra RS, Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart*. 2019;105(24): 1860-1867. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314267>.
9. Wu TJ, Yashima M, Xie F, et al. Role of pectinate muscle bundles in the generation and maintenance of intra-atrial reentry: potential implications for the mechanism of conversion between atrial fibrillation and atrial flutter. *Circ Res*. 1998;83(4): 448-462. <https://doi.org/10.1161/01.res.83.4.448>.
10. Padala SK, Cabrera JA, Ellenbogen KA. Anatomy of the cardiac conduction system. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2021;44(1): 15-25. <https://doi.org/10.1111/pace.14107>.
11. Sedmera D, Gourdie RG. Why do we have Purkinje fibers deep in our heart? *Physiol Res*. 2014;63(Suppl 1):

- S9-S18. <https://doi.org/10.33549/physiolres.932686>.
12. Olejnickova V, Kocka M, Kvasilova A, et al. Gap Junctional Communication via Connexin43 between Purkinje Fibers and Working Myocytes Explains the Epicardial Activation Pattern in the Postnatal Mouse Left Ventricle. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5): 2475. <https://doi.org/10.3390/ijms22052475>.
 13. Rodríguez-Sinovas A, Sánchez JA, Valls-Lacalle L, et al. Connexins in the Heart: Regulation, Function and Involvement in Cardiac Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9): 4413. <https://doi.org/10.3390/ijms22094413>.
 14. Johnson RD, Camelliti P. Role of Non-Myocyte Gap Junctions and Connexin Hemichannels in Cardiovascular Health and Disease: Novel Therapeutic Targets? *Int J Mol Sci.* 2018;19(3): 866. <https://doi.org/10.3390/ijms19030866>.
 15. Jindal S, Chockalingam S, Ghosh SS, et al. Connexin and gap junctions: perspectives from biology to nanotechnology-based therapeutics. *Transl Res.* 2021;235: 144-167. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.02.008>.
 16. Guo YH, Yang YQ. Atrial Fibrillation: Focus on Myocardial Connexins and Gap Junctions. *Biology (Basel).* 2022;11(4): 489. <https://doi.org/10.3390/biology11040489>.
 17. Kanthan A, Fahmy P, Rao R, et al. Human Connexin40 Mutations Slow Conduction and Increase Propensity for Atrial Fibrillation. *Heart Lung Circ.* 2018;27(1): 114-121. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2017.02.010>.
 18. Bikou O, Thomas D, Trappe K, et al. Connexin 43 gene therapy prevents persistent atrial fibrillation in a porcine model. *Cardiovasc Res.* 2011;92(2): 218-225. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvr209>.
 19. Gittenberger-de Groot AC, Bartelings MM, Poelmann RE, et al. Embryology of the heart and its impact on understanding fetal and neonatal heart disease. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013;18(5): 237-244. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2013.04.008>.
 20. Kloesel B, DiNardo JA, Body SC. Cardiac Embryology and Molecular Mechanisms of Congenital Heart Disease: A Primer for Anesthesiologists. *Anesth Analg.* 2016;123(3): 551-569. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001451>.
 21. Sedmera D, McQuinn T. Embryogenesis of the heart muscle. *Heart Fail Clin.* 2008;4(3): 235-245. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2008.02.007>.
 22. Sedmera D, Pexieder T, Vuillemin M, et al. Developmental patterning of the myocardium. *Anat Rec.* 2000;258(4): 319-337. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0185\(20000401\)258:4<319::AID-AR1>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0185(20000401)258:4<319::AID-AR1>3.0.CO;2-O).
 23. Faber JW, Hagoort J, Moorman AFM, et al. Quantified growth of the human embryonic heart. *Biol Open.* 2021;10(2): bio057059. <https://doi.org/10.1242/bio.057059>.
 24. Sedmera D, Wessels A, Trusk TC, et al. Changes in activation sequence of embryonic chick atria correlate with developing myocardial architecture. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291(4): H1646-H1652. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01007.2005>.
 25. Moorman AF, Christoffels VM. Cardiac chamber formation: development, genes, and evolution. *Physiol Rev.* 2003;83(4): 1223-1267. <https://doi.org/10.1152/physrev.00006.2003>.
 26. Sylva M, van den Hoff MJB, Moorman AFM. Development of the human heart. *American Journal of Medical Genetics.* 2014;6: 1347-71. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35896>.
 27. Park DS, Fishman GI. T for Two: T-Box Factors and the Functional Dichotomy of the Conduction System. *Circ Res.* 2020;127(3): 357-359. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317421>.
 28. Christoffels VM, Hoogaars WM, Tessari A, et al. T-box transcription factor Tbx2 represses differentiation and formation of the cardiac chambers. *Dev Dyn.* 2004;229(4): 763-770. <https://doi.org/10.1002/dvdy.10487>.
 29. Christoffels VM, Moorman AF. Development of the cardiac conduction system: why are some regions of the heart more arrhythmogenic than others? *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2(2): 195-207. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.108.829341>.
 30. Lu A, Kamkar M, Chu C, et al. Direct and Indirect Suppression of Scn5a Gene Expression Mediates Cardiac Na⁺ Channel Inhibition by Wnt Signalling. *Can J Cardiol.* 2020;36(4): 564-576. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.09.019>.
 31. Park DS, Fishman GI. Development and Function of the Cardiac Conduction System in Health and Disease. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2017;4(2): 7. <https://doi.org/10.3390/jcdd4020007>.
 32. Bressan MC, Louie JD, Mikawa T. Hemodynamic forces regulate developmental patterning of atrial conduction. *PLoS One.* 2014;9(12): e115207. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115207>.
 33. Shekhar A, Lin X, Liu FY, et al. Transcription factor ETV1 is essential for rapid conduction in the heart. *J Clin Invest.* 2016;126(12): 4444-4459. <https://doi.org/10.1172/JCI87968>.
 34. Kalman JM, Olgin JE, Karch MR, et al. "Cristal tachycardias": origin of right atrial tachycardias from the crista terminalis identified by intracardiac echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(2): 451-459. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)00492-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00492-0).
 35. Morris GM, Segán L, Wong G, et al. Atrial Tachycardia Arising From the Crista Terminalis, Detailed Electrophysiological Features and Long-Term Ablation Outcomes. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019;5(4): 448-458. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.01.014>.
 36. Morris GM, D'Souza A, Dobrzynski H, et al. Characterization of a right atrial subsidiary pacemaker and acceleration of the pacing rate by HCN over-expression. *Cardiovasc Res.* 2013;100(1): 160-169. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt164>.
 37. Soattin L, Borbas Z, Caldwell J, et al. Structural and Functional Properties of Subsidiary Atrial Pacemakers in a Goat Model of Sinus Node Disease. *Front Physiol.* 2021;12: 592229. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.592229>.
 38. Chandler N, Aslanidi O, Buckley D, et al. Computer three-dimensional anatomical reconstruction of the human sinus node and a novel paranodal area. *Anat Rec (Hoboken).* 2011;294(6): 970-979. <https://doi.org/10.1002/ar.21379>.
 39. Stephenson RS, Atkinson A, Kottas P, et al. High resolution 3-Dimensional imaging of the human cardiac conduction system from microanatomy to mathematical

- modeling. *Sci Rep*. 2017;7(1): 7188. Published 2017 Aug 3. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07694-8>.
40. Houck CA, Lanters EAH, Heida A, et al. Distribution of Conduction Disorders in Patients With Congenital Heart Disease and Right Atrial Volume Overload. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(5): 537-548. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.12.009>.
41. Kotadia I, Whitaker J, Roney C, et al. Anisotropic Cardiac Conduction. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2020;9(4): 202-210. <https://doi.org/10.15420/aer.2020.04>.
42. Ramlugun GS, Thomas B, Biktashev VN, et al. Dynamics of cardiac re-entry in micro-CT and serial histological sections based models of mammalian hearts. Published online September 4, 2018. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1809.01186>.
43. Kharche SR, Biktasheva IV, Seemann G, et al. A Computer Simulation Study of Anatomy Induced Drift of Spiral Waves in the Human Atrium. *Biomed Res Int*. 2015;2015: 731386. <https://doi.org/10.1155/2015/731386>.
44. Hansen BJ, Zhao J, Csepe TA, et al. Atrial fibrillation driven by micro-anatomic intramural re-entry revealed by simultaneous sub-epicardial and sub-endocardial optical mapping in explanted human hearts. *Eur Heart J*. 2015;36(35): 2390-2401. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv233>.
45. Castaño-Vélez AP, Ruiz-Villa CA, Castillo-Sanz A. Implication of the inferior vena cava in the generation of reentry in the pectinate muscles. *Revista Facultad de Ingeniería*. 2015;1(75): 15-23. <https://doi.org/10.17533/udea.redin.n75a03>.
46. Kharbanda RK, Knops P, van der Does LJME, et al. Simultaneous Endo-Epicardial Mapping of the Human Right Atrium: Unraveling Atrial Excitation. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(17): e017069. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017069>.
47. Guo ZG, Levi R, Aaronson LM, et al. The isolated human pectinate muscle: a reliable preparation of human cardiac tissue. *J Pharmacol Methods*. 1983;9(2): 127-135. [https://doi.org/10.1016/0160-5402\(83\)90004-9](https://doi.org/10.1016/0160-5402(83)90004-9).
48. Kahr PC, Tao G, Kadow ZA, et al. A novel transgenic Cre allele to label mouse cardiac conduction system. *Dev Biol*. 2021;478: 163-172. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2021.07.005>.
49. Li YD, Hong YF, Yusufuaji Y, et al. Altered expression of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels and microRNA-1 and -133 in patients with age-associated atrial fibrillation. *Mol Med Rep*. 2015;12(3): 3243-3248. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3831>.