

Глава
32МЕХАНИЗМЫ ВОЗБУДИМОСТИ
И ПРОВОДИМОСТИ В АВ-СОЕДИНЕНИИ*В. Хакер, Я. Гринер, Х. Добржински, М. Бойет,
И.Р. Ефимов

ВВЕДЕНИЕ

Во введении книги “Электрофизиология предсердий и атриовентрикулярного соединения: взгляд с высоты тысячелетия” Douglas Zipes так охарактеризовал АВ-узел: “душа сердца” и “загадка, окутанная тайной внутри загадки”, – тем самым, подчеркивая определяющее значение АВ-соединения в электрофизиологии сердца, обусловленное гетерогенностью вследствие сложности его структуры и функции [1]. Действительно, несмотря на более чем вековую историю изучения, многие аспекты физиологии АВ-узла остаются неизвестными до сегодняшнего дня. Тем не менее, развитие методик визуализации структур АВ-соединения и определение молекулярных механизмов их функционирования лишь предворают истинное понимание природы предсердно-желудочкового проведения. В частности, использование флуоресцентных красителей, изучение структур АВ-соединения с помощью таких высокотехнологичных методик, как оптическая когерентная томография, молекулярная иммунохимия и другие, внесли значительный вклад в развитие электрофизиологической теории АВ-соединения в последние годы. Комбинированное использование этих методик создает фундамент, в основании которого лежат характеристики структуры и функции АВ-узла и который, в конечном итоге, поможет открыть неразгаданные загадки АВ-соединения.

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ
АВ-СОЕДИНЕНИЯ

Более чем столетняя история исследования АВ-узла началась с его открытия в 1906 году Sunao Tawara, и многие его изысканные первоначальные описания в последующем были значительно расширены и рафинированы [2]. Ткань, окружающая описанный S. Tawara узел, состоит из слоев клеток с различной морфологией, отно-

сящихся преимущественно к жировой и фиброзной ткани. В эндокардиальном слое содержится сократительный (рабочий) миокард предсердий. Ниже этого поверхностного слоя миокардиальные клетки окутываются слоем переходных клеток, окружающих АВ-узел. Сам АВ-узел можно рассматривать на основании клеточной и структурной морфологии. Используя центральное фиброзное тело как границу между пучком Гиса и АВ-узлом, S. Tawara предположил (1906), что АВ-узел может разделяться на нижнюю ножку (*the lower nodal bundle*) и собственно компактную часть АВ-узла (*compact AV node*) [3]. В нижней ножке АВ-узла клетки длиннее и расположены более параллельно относительно друг друга, чем в компактной части. В компактной части АВ-узла размер клеток меньше, они имеют веретенообразную форму и отсутствует их четкая клеточная ориентация. Проксимально от нижней ножки в направлении к коронарному синусу располагается структура, известная как нижнее АВ-узловое расширение (*inferior nodal extension, INE*). В сердце кролика имеется только нижнее узловое расширение, тогда как у человека было обнаружено два компонента, правая и левая части нижнего узлового расширения (*rightward and leftward inferior nodal extension*). Левая часть нижнего узлового расширения простирается в направлении от компактной части АВ-узла к коронарному синусу и обычно несколько короче, чем правая часть [4]. Также заслуживает внимания тот факт, что кардиомиоциты, составляющие структуру АВ-узла, тесно окружены неоднородной сетью парасимпатических и симпатических нейронов, что еще в большей степени усложняет организацию этой структуры [5, 6].

В функциональном отношении неоднородность АВ-узла обусловлена формой потенциала действия в различных его отделах [7, 8]. Описано три основных типа клеток АВ-узла: атрионодальные (*atrionodal, AN*-клетки), узловые или нодальные (*nodal, N*-клетки) и *nodo-His (NH)*-клетки (рис. 32.1) [7, 8]. *N*-клетки характеризуются низкими значениями потенциала покоя, меньшей

* Интерпретация с английского Е.Г. Желякова, редакция – А.В. Ардашева.

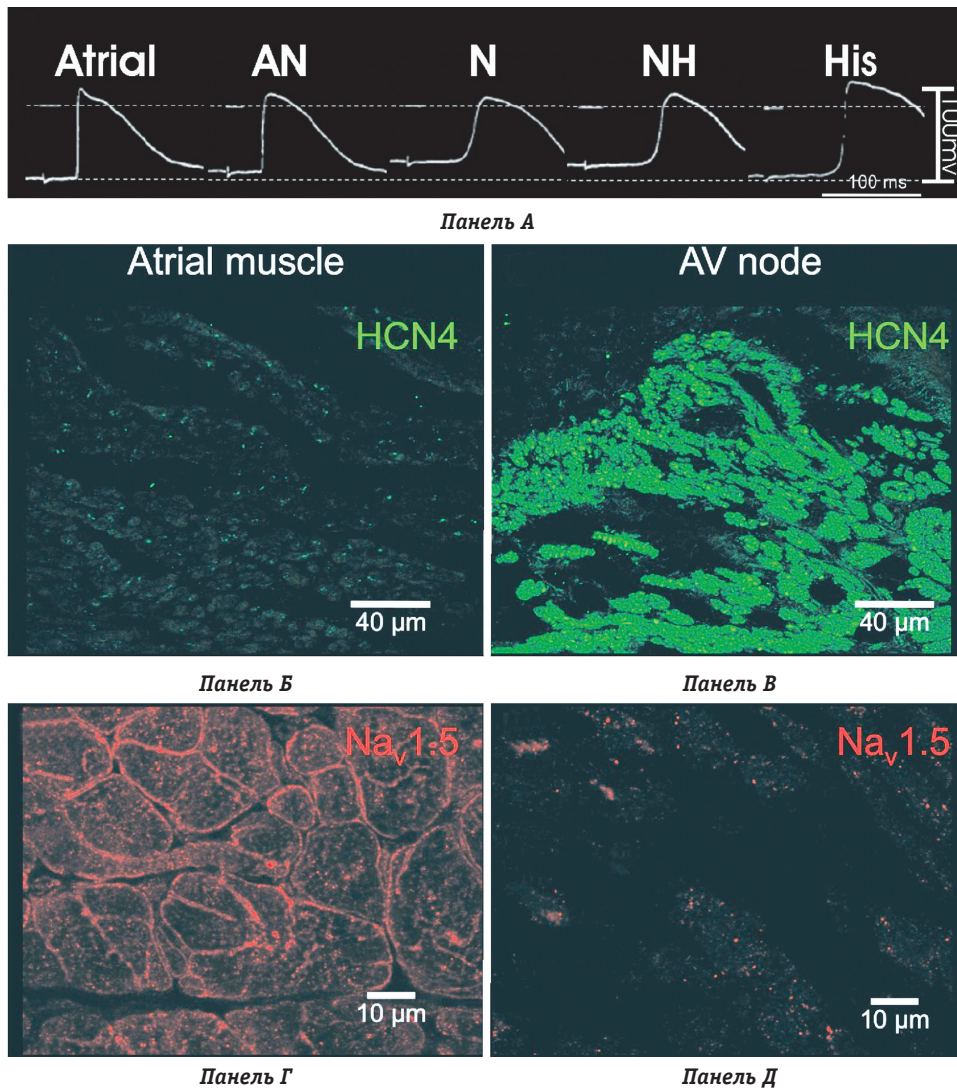


Рис. 32.1. Потенциалы действия из различных областей АВ-соединения кролика и результаты иммуногистохимического окрашивания экспрессии белков, формирующих ионные каналы в предсердной ткани и АВ-узловой ткани человека. *Панель А* – представлены микроэлектродные записи потенциалов действия из предсердной ткани (atria), атрионодальной (atrionodal, AN), узловой (nodal, N), nodo-His (NH) и пучка Гиса (His) в АВ-соединении кролика. *Панели Б и В* – иммуногистохимическое окрашивание экспрессии белка HCN4 (зеленый цвет), формирующий его пейсмекерный ток I_f . HCN4 экспрессирован в АВ-узле (преимущественно на клеточной мембране) и слабо экспрессирован в предсердной ткани. *Панели Г и Д* – иммуногистохимическое окрашивание экспрессии белка Na_v1.5 (красный цвет), формирующего натриевый ток, I_{Na} . Na_v1.5 экспрессирован в предсердной ткани (преимущественно на клеточной мембране) и слабо выражен в АВ-узле (публикуется с разрешения из работы A.P. De Carvalho [8])

амплитудой потенциала действия, замедленной фазой деполяризации и обладают пейсмекерной активностью. AN-клетки являются переходными клетками и обладают электрофизиологическими характеристиками, занимающими промежуточное место между предсердным сократительным миокардом и N-клетками: величина потенциала покоя несколько выше, чем в N-клетках, потенциал действия несколько выше и скорость фазы «0» потенциала действия выше. NH-клетки обладают электрофизиологическими характеристиками с промежуточными свойствами между N-клетками и клетками пучка Гиса: значения потенциала покоя выше, потенциал действия выше и скорость деполяризации выше, чем в N-клетках.

В отношении функциональных характеристик клеток АВ-соединения и их связи со специфическими морфологическими структурами существует разночтение, которое кратко сформулировали F. Meijler и M. Janse (1988): “Мы сталкиваемся с парадоксальной ситуацией, при которой большинство типичных для узловых клеток форм потенциала действия не связаны, собственно, с узловыми клетками” [3]. Тем не менее, при использовании результатов микроэлектродных исследований и гистологических данных, были сделаны попытки установить корреляцию между формой потенциала действия и морфологическими характеристиками клеток. Оказалось, что NH-клетки соответствуют ниж-

ним отделам компактной части АВ-узла, N -клетки преимущественно находятся в компактной части узла и AN -клетки являются переходными клетками [9]. Было сделано предположение, что гетерогенность формы потенциала действия в АВ-узле может быть обусловлена неоднородной экспрессией белков, формирующих ионные каналы, а также их различной кинетикой. Поэтому единственным методом, позволяющим соотносить такие функциональные особенности, как форма потенциала действия и собственно специфичность клеток АВ-соединения, является оценка уровня экспрессии белков ионных каналов в различных отделах узловой ткани.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ В АВ-СОЕДИНЕНИИ

Пейсмекерный ток I_f и HCN-каналы

АВ-узел является водителем ритма второго порядка. Пейсмекерный ток I_f проводится HCN-каналами и частично обуславливает медленную диастолическую деполяризацию в пейсмекерных клетках. Пейсмекерная активность в АВ-узле кролика или мыши чувствительна к блокированию I_f ионами Cs^{+2} [10, 11]. I_f был зарегистрирован в изолированных клетках, полученных из ткани АВ-узла кроликов и морских свинок [12–14]. В исследовании, выполненном J. Nanpoh и соавт. (1994), показано, что в 10–20% изолированных клеток, полученных из ткани АВ-узла кролика, регистрируется I_f [12]. A. Munk и соавт. (1996) установили, что в N -клетках имеется I_f , тогда как в AN - и NH -клетках пейсмекерный ток отсутствует [13]. В АВ-узле кролика значительно выражена экспрессия м-РНК HCN4, особенно в нижнем узловом расширении (INE) [10, 15]. Кроме того, экспрессия этих белков была обнаружена в АВ-узле человека и крысы [16, 17]. С помощью иммуногистохимических методов было показано, что белок HCN4 экспрессируется только в АВ-узле человека, в то время как в предсердном миокарде он не выявляется (рис. 32.1). У кроликов в АВ-узле отмечается высокий уровень экспрессии м-РНК HCN1 [15]. Возможно, ионный канал, обеспечивающий пейсмекерный ток (I_f), является гетеромультимером белков HCN1 и HCN4.

Натриевый ток I_{Na} и Na_v 1-каналы

I_{Na} отвечает за фазу быстрой деполяризации потенциала действия сократительного миокарда. По данным A. Munk и соавт. (1996), у кроликов I_{Na} представлен во всех AN - и NH -клетках и отсутствует в большинстве N -клеток [14]. В работе F. Ren с соавт. (2006) было показано, что в клетках, изолированных от АВ-узла кролика,

обнаруживается хорошая корреляция между плотностью I_{Na} и размером клетки [19]. Так, например, в маленьких клетках, обладающих свойствами N -клеток, отсутствует I_{Na} , а в больших клетках, обладающих свойствами AN - или NH -клеток, имеется I_{Na} . Изоформой натриевого канала, ответственного за проведение тока I_{Na} в сократительном миокарде, является $Na_v1.5$. У человека, кролика и крысы с помощью иммунохимического анализа выявлено, что изоформа белка $Na_v1.5$ мало представлена или вообще не определяется в компактной части АВ-узла (см. рис. 32.1) [16, 17, 19]. В АВ-соединении кролика $Na_v1.5$ м-РНК наименьше всего выражена в нижнем узловом соединении (INE) [15]. Эти данные свидетельствуют о том, что изоформа $Na_v1.5$ и, следовательно, I_{Na} отсутствуют в N -клетках, тогда как в AN - и NH -клетках может присутствовать изоформа $Na_v1.5$, что подтверждается наличием I_{Na} . Это объясняет, почему в N -клетках регистрируется низкая скорость деполяризации, а в AN - и NH -клетках – высокая (см. рис. 32.1, панель А). У гетерозиготных мышей с поврежденной изоформой $Na_v1.5$ имеются нарушения АВ-проведения [20]. Кроме того, установлено, что мутации изоформы $Na_v1.5$ у людей могут быть ассоциированы с различной степенью АВ-блокады [21]. В этих случаях нарушения АВ-проведения преимущественно возникают в результате снижения возбудимости, связанной с потерей функциональных характеристик $Na_v1.5$ в области AN - и NH -клеток.

Кроме сердечной изоформы натриевых каналов $Na_v1.5$, в сердце также присутствует их нейрональная изоформа [22, 23]; м-РНК изоформы $Na_v1.1$ наиболее выражена в АВ-узле кролика по сравнению с сократительным миокардом [15]. В АВ-узле мышей зарегистрирован высокий уровень м-РНК изоформ натриевых каналов $Na_v1.1$ и $Na_v1.7$ [24]. Однако у крыс экспрессия $Na_v1.1$ наиболее выражена в сократительном миокарде предсердий и нижнем узловом соединении и отсутствует в компактной части АВ-узла, где широко представлена изоформа белка $Na_v1.3$, которая чаще встречается в нервной ткани, чем в миокарде [16].

Кальциевые токи ($I_{Ca,L}$ и $I_{Ca,T}$) и кальциевые (Ca_v1 и Ca_v3) каналы

L -тип кальциевого тока ($I_{Ca,L}$) обеспечивает формирование фронта потенциала действия в N -клетках [25]. Основной изоформой кальциевых каналов L -типа является белок $Ca_v1.2$, который в большом количестве экспрессирован в сократительном миокарде. Однако в АВ-узле кроликов и мышей зарегистрирован небольшой уровень экспрессии м-РНК белка $Ca_v1.2$ по сравне-

нию с сократительным миокардом [15, 24]. Мутация гена, кодирующего синтез белка $Ca_v1.2$, приводит к развитию синдрома Тимоти, который проявляется АВ-блокадой 2:1 [26]. Установлено, что в АВ-узле имеется возможность трансформации изоформы белка $Ca_v1.2$ в изоформу $Ca_v1.3$ (альтернативная изоформа белка кальциевого канала L-типа). Экспериментальная экспрессия м-РНК последнего широко представлена в АВ-узле человека, кролика и мыши [15, 17, 24, 27]. Изоформа белка $Ca_v1.3$ имеет более негативные величины порога активации, чем изоформа $Ca_v1.2$, что может быть благоприятным в тканях с низким содержанием изоформы белка натриевого канала $Na_v1.5$ [28]. Значение $Ca_v1.3$ в проведении возбуждения через АВ-узел показано в экспериментальных моделях мышей с дисфункцией синтеза $Ca_v1.3$, что проявлялось удлинением интервала PR на ЭКГ. Более того, установлено, что у новорожденных детей с наличием антител к белку $Ca_v1.3$ на ЭКГ может регистрироваться АВ-блокада различной степени выраженности [27, 29].

Другой вид кальциевого тока (Т-тип, $I_{Ca,T}$) также играет важную роль в функционировании АВ-узла. $I_{Ca,T}$ определяется в клетках АВ-узла кролика. Предполагается, что он ответственен за определенный тип АВ-блокад, возникающих в результате скрытого проведения [30]. Т-тип кальциевого тока (сравнимый по амплитудным характеристикам с L-типом) регистрируется в АВ-соединении мышей. При нарушениях синтеза белка $Ca_v3.1$ в экспериментальных моделях мышей обнаруживаются серьезные расстройства АВ-проведения. Кроме этого, высокий уровень экспрессии м-РНК изоформы $Ca_v3.1$ определяется в АВ-узле мышей [24, 31].

Выходящий калиевый ток (I_{to}) и Kv1.4-, Kv4.2- и Kv4.3-каналы

Выходящий калиевый ток (I_{to}) является основным током, обеспечивающим первую фазу реполяризации. J. Mitcheson и J. Hancox (1999) регистрировали I_{to} в клетках АВ-узла кролика, а A. Munk и соавт. (1996) продемонстрировали, что калиевый ток имеется в большинстве клеток AN- и NH-типа, и не обнаруживается в N-клетках [33]. Тем не менее, даже в клетках AN- и NH-типа плотность калиевого тока ниже, чем в клетках миокарда предсердий [13].

В предсердиях кролика Kv1.4 является основным каналом, обеспечивающим ток I_{to} , а экспрессия м-РНК Kv1.4 менее выражена в АВ-узле, чем в сократительном миокарде предсердий [15]. Каналы Kv4.2 и Kv4.3 являются альтернативными каналами, обеспечивающими I_{to} . В АВ-узле кролика экспрессия м-РНК Kv4.2 и Kv4.3 такая же, как и в сократительном миокарде

предсердий. У кроликов в Kv4 канале присутствует поверхностная белковая субъединица KChIP2. Экспрессия этого белка зарегистрирована в сократительном миокарде предсердий и отсутствует в АВ-узле [15]. Эти данные согласуются с тем, что в АВ-узле кролика определяется низкая плотность или отсутствие I_{to} , который также не определяется в клетках АВ-узла морских свинок [14]. Изоформа калиевого канала, обеспечивающего I_{to} , является специфичной. Так, например, различают Kv1.4-, Kv4.2- и Kv4.3-варианты экспрессии белков калиевых каналов.

Калиевый ток задержанного выпрямления и Kv1.5-, ERG- и KvLQT1-каналы

Калиевые токи задержанного выпрямления (delayed rectifier) ($I_{K,ur}$, $I_{K,r}$ и $I_{K,s}$) являются основными ионными токами, обеспечивающими процесс реполяризации в сердце. Более того, при отсутствии $I_{K,1}$ (см. ниже) они определяют максимальное значение диастолического потенциала. В клетках АВ-узла морских свинок регистрируются $I_{K,r}$ и $I_{K,s}$ [14], тогда как в клетках АВ-узла кролика – только $I_{K,r}$ [33]. Белковые компоненты Kv1.5, ERG и KvLQT1 являются ответственными за формирование токов $I_{K,ur}$, $I_{K,r}$ и $I_{K,s}$ соответственно. У людей, мышей, кроликов экспрессия м-РНК белков Kv1.5, ERG и KvLQT1 одинаково представлена как в сократительном миокарде предсердий, так и в АВ-узле [24]. Тем не менее, относительное преобладание одной из м-РНК определяется видом. Так, например, у кроликов – $ERG \approx Kv1.5 > KvLQT1$, а у мышей – $ERG \approx KvLQT1 > Kv1.5$. [15, 17, 24].

Калиевый ток аномального (входящего) выпрямления и Kir-каналы

Выходящий (inward rectifier) калиевый ток ($I_{K,1}$) является определяющим в формировании потенциала покоя (~ -80 мВ) в клетках рабочего миокарда. В клетках АВ-узла кролика $I_{K,1}$ отсутствует, что обеспечивает возможность пейсмерной активности в этих клетках [13, 34, 35]. Имеются доказательства, что в АВ-узле мышей отсутствует экспрессия Kir2.1 [36]. Отсутствие $I_{K,1}$ и Kir2.1 в АВ-узле объясняет, почему в N-клетках деполяризация более выражена, чем в сократительном миокарде предсердий (см. рис. 32.1). В то же время ток $I_{K,1}$ обнаружен в клетках АВ-узла морских свинок [14].

Kir6.2 и SUR2A являются двумя субъединицами, составляющими структуру канала, обеспечивающего АТФ-зависимый калиевый ток ($I_{K,ATP}$). Интересно, что в АВ-узле кролика экспрессия м-РНК Kir6.2 и SUR2A значительно

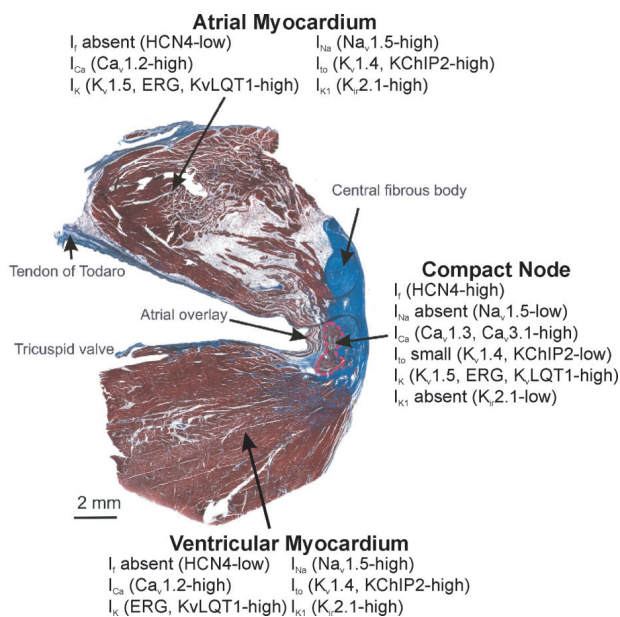


Рис. 32.2. Ионные каналы и ионные токи в предсердиях (atrial myocardium), желудочках (ventricular myocardium) и АВ-узле (compact node). Перечислены все ионные токи и соответствующие им ионные каналы для предсердной, желудочковой и АВ-узловой ткани. Показана фотография среза человеческого АВ-соединения, прокрашенного Masson's trichrome. Представленные ионные каналы и ионные токи не являются специфическими для сердца человека (детали см. в тексте)

уменьшена по сравнению с сократительным миокардом предсердий [15].

Ионные каналы (заключение)

Таким образом, неоднородная экспрессия специфических белков, формирующих ионные каналы в АВ-узле, может объяснять уникальность и разнообразие форм регистрируемых потенциалов действия в различных областях АВ-соединения. Так, отсутствие I_{Na} и наличие $I_{Ca,L}$ в этой структуре согласуется с медленной фазой деполаризации в *N*-клетках. Низкие значения потенциала покоя в *N*-клетках могут объясняться наличием HCN4 и отсутствием I_{K1} . По данным А. Munk и соавт. (1996), одинаковая морфология потенциала действия *AN*- и *NH*-клеток согласуется с наличием I_{Na} и I_{to} в этих клетках [14]. На рис. 32.2 показана экспрессия белков ионных каналов, а также ионные токи в АВ-узле, сократительном миокарде предсердий и желудочков. Для истинного понимания роли ионных каналов и ионных токов в различных типах клеток АВ-соединения (в нижнем узловом расширении, переходной зоне или в компактной части АВ-узла), а также для определения функционального значения экспрессии различных видов белков и м-РНК необходимо провести исследование в клетках *in situ* с использованием методики лазерной диссекции, которая позволя-

ет точно определить тип и локализацию изучаемых клеток.

МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ КОНТАКТЫ В АВ-СОЕДИНЕНИИ

В сердце млекопитающих присутствуют четыре вида коннексинов. Показано, что каждый из них экспрессирован в АВ-соединении [37]. У человека, кролика и крысы экспрессия м-РНК коннексина Сх40 или соответствующего белка наиболее выражена в АВ-узле [17]. У человека м-РНК Сх40 наиболее ярко представлена в АВ-узле и в меньшей степени – в сократительном миокарде [17]. Увеличенная экспрессия Сх40 в АВ-узле может свидетельствовать о его важной роли в проведении возбуждения по АВ-соединению. В соответствии с этим фактом было установлено, что у мышей с дефектным коннексином Сх40 возникает АВ-блокада [38]. м-РНК и белок Сх45 также экспрессируются в АВ-узле кролика, мыши и крысы [15, 39]. Сх30.2 в избытке представлен в АВ-узле мыши, и нарушение синтеза этого белка приводит к нарушениям в АВ-проведении [40]. Тем не менее, м-РНК Сх31.9 (у человека эквивалент Сх30.2) экспрессируется на низком уровне (по сравнению с м-РНК коннексинов Сх40, Сх43 и Сх45) в АВ-узле человека, что, по всей видимости, свидетельствует о незначительной роли Сх31.9 в АВ-соединении человека.

Данные иммунохимического исследования АВ-узла человека свидетельствуют о том, что существует значительная неоднородность экспрессии Сх43 [41]. Как показано на рисунке 32.3, в левой части нижнего узлового расширения (INE) и в компактной части АВ-узла экспрессируется небольшое количество Сх43, тогда как в его правой части, а также в нижней ножке АВ-узла и пучке Гиса уровень экспрессии Сх43 приблизительно одинаковый и при этом значительно выше по сравнению с компактной частью АВ-узла. Аналогичная картина наблюдается у кроликов, у которых Сх43 присутствует в нижнем узловом соединении АВ-узла (соответствует правому нижнему соединению у человека) и не определяется в компактной части АВ-узла [41]. В переходных клетках, которые окружают узловые структуры, обнаружен высокий уровень экспрессии Сх43. Нижняя часть переходных клеток зачастую тесно прилегает к правому нижнему узловому соединению и к сократительному миокарду предсердий. Рисунок 32.3 демонстрирует трехмерную реконструкцию АВ-соединения человека, полученную в результате сопоставления гистологических срезов окружающих тканей, помеченных иммунными метками к Сх43. Структуры АВ-соединения представлены

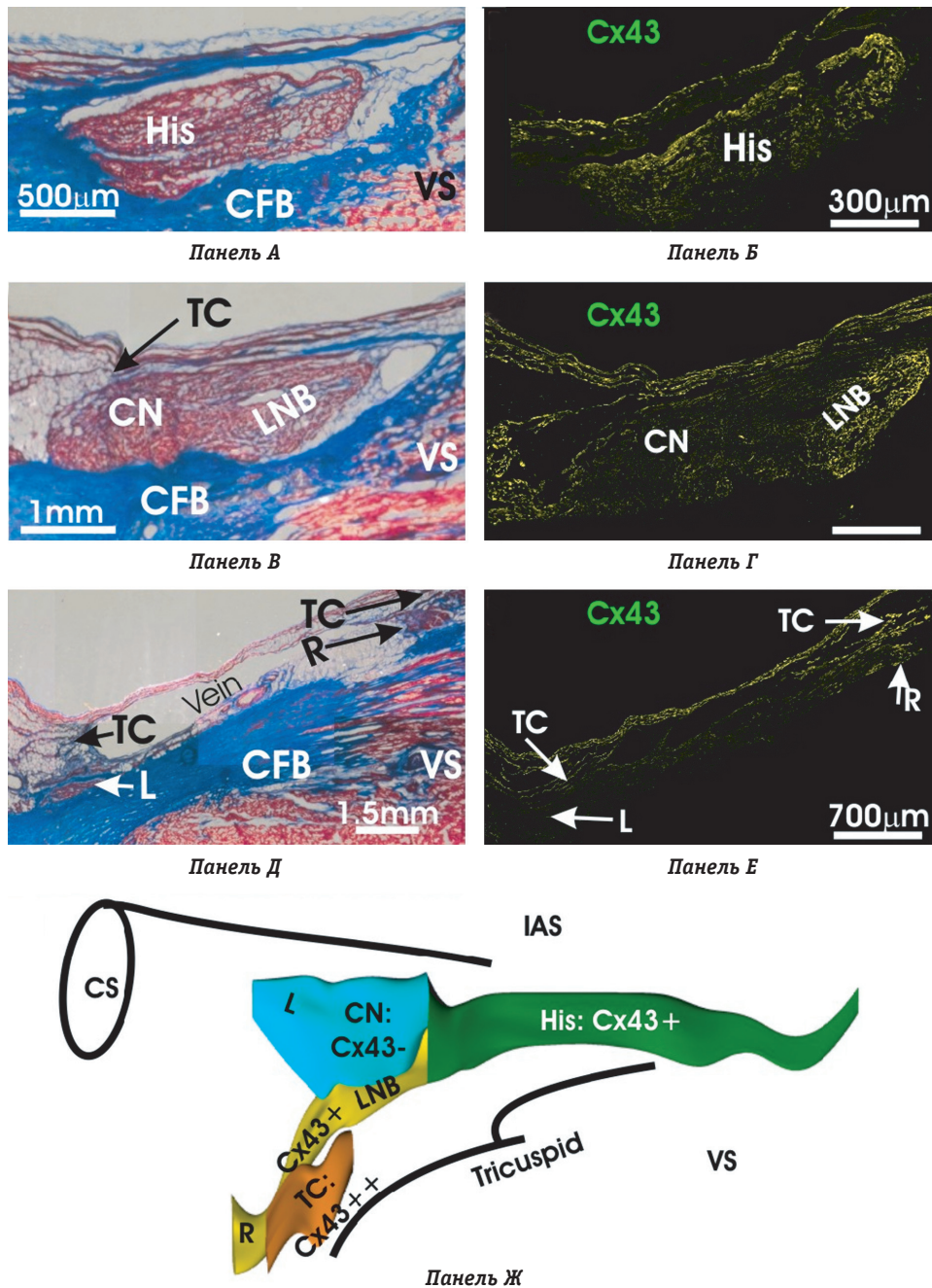


Рис. 32.3. Иммуногистохимические данные экспрессии коннексина Cx43 в АВ-соединении человека. *Панели А и Б* – пучок Гиса (А), полностью окруженный фиброзной тканью центрального фиброзного тела (central fibrous body, CFB). Экспрессия коннексина Cx43 представлена на всем протяжении пучка. *Панели В и Г* – основываясь на морфологических характеристиках и структуре ткани, АВ-соединение можно разделить на компактный узел (compact node, CN) и нижнюю ножку АВ-узла (the lower nodal bundle, LNB). Видно, как переходные (transitional, TC) клетки связывают внешние предсердные слои с компактным узлом (compact node, CN). Коннексин Cx43 обильно экспрессирован в нижней ножке АВ-узла (the lower nodal bundle, LNB) и в незначительных количествах – в компактном узле (compact node, CN). Cx43 также присутствует в переходных (TC) клетках и эндокардиальных предсердных слоях. *Панели Д и Е* – левое (L) и правое (R) нижнее узловое расширение (INE) разделены несколькими миллиметрами соединительной и жировой ткани, и каждое расширение имеет по соседству переходные (TC) клетки. Коннексин Cx43 экспрессирован в правом узловом расширении и переходных клетках, в то время как в левом узловом расширении Cx43 полностью отсутствует. *Панель Ж* – трехмерная реконструкция системы проведения через АВ-соединение создана на основе данных гистологии представленного препарата. Пучок Гиса показан зеленым цветом. Основываясь на низкой экспрессии коннексина Cx43 в этих областях, компактный узел и левое узловое расширение обозначены голубым цветом как одна структура. Нижняя ножка АВ-узла (the lower nodal bundle) и правое узловое расширение показаны желтым цветом как одна структура, основываясь на одинаково высоком уровне экспрессии Cx43 в этих областях. Переходные клетки, расположенные по соседству с правым узловым расширением, обозначены оранжевым цветом, что отражает их переходный характер между предсердной тканью и правым узловым соединением (приведено с изменениями и публикуется с разрешения М.М. Kreuzberg [41])

по их отношению к экспрессии Sx43. Правое нижнее узловое расширение и нижняя ножка АВ-узла представлены как одна непрерывная структура, равно как и левое нижнее узловое расширение и компактная часть АВ-узла, а и их связь основана на одинаковом уровне экспрессии Sx43.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ НЕОДНОРОДНОСТЬ АВ-СОЕДИНЕНИЯ

Молекулярная неоднородность клеток АВ-соединения лежит в основе некоторых особенностей АВ-проведения, таких как очень медленное проведение, свойства низкочастотной фильтрации и дискретная частотозависимость путей проведения [42, 43]. Эти пути формируют субстрат для существования атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардии (АВУРТ), являющейся наиболее распространенной среди всех пароксизмальных суправентрикулярных тахикардий, за исключением фибрилляции предсердий. Тем не менее, несмотря на клинический и научный интерес к этой аритмии и к АВ-проведению вообще, механизмы, лежащие в их основе, все еще остаются плохо изученными. К счастью, современные технологии создали множество новых методик, позволяющих соединить в единое целое представления о структуре и функциях АВ-узла. В частности, методика оптического картирования позволяет осуществлять сотни и тысячи одновременных регистраций электрических сигналов в АВ-соединении [44]. Недостатком этой методики является то, что по сравнению с микроэлектродной методикой оптический потенциал действия является средней суммой электрической активности множества клеток с различными морфологическими и молекулярными свойствами. Для определения вклада различных клеток и клеточных слоев в формирование регистрируемого оптического сигнала оптическое картирование может быть дополнено регистрацией снимков высокого разрешения, захватывающих структуру интактных тканей, генерирующих оптический сигнал. Одной из таких методик является оптическая когерентная томография (ОКТ) [45]. На сегодняшний день современные системы ОКТ позволяют получать изображение с пространственным разрешением 1–2 мкм и глубиной проникновения до 2 мм [46–49]. Другие методики, такие как фотоакустическая микроскопия или ультразвуковое исследование, дополняя оптическую томографию, позволяют преодолеть эти ограничения, сохраняя при этом адекватное пространственное разрешение [50, 51]. В заключение хотелось бы отметить,

что комбинация функциональных и структурных методик, таких как иммунохимическое исследование и анализ м-РНК различных функционально детерминированных участков, в конечном итоге позволит выяснить взаимосвязь между функцией и молекулярным строением АВ-соединения.

МЕХАНИЗМЫ АВ-ПРОВЕДЕНИЯ

Для объяснения медленного проведения в АВ-соединении В. Hoffman и Р. Cranefield (1960) предложили гипотезу декрементного проведения [54]. Декрементное проведение может быть обусловлено небольшим числом межклеточных контактов в АВ-узле по сравнению с миокардом предсердий и желудочков или отсутствием тока I_{Na} в клетках АВ-соединения [25]. Иная гипотеза, объясняющая возможность декрементного проведения, была ранее предложена А. Rosenblueth (1958), который постулировал пошаговую задержку проведения в особых участках узла. Данная задержка вызывала появление периодики Венкебаха во время частой предсердной стимуляции и медленное проведение в АВ-узле при нормальных условиях [55]. Успешное микроэлектродное исследование, проведенное J. Billette (1987), обеспечило экспериментальное доказательство этой теории, продемонстрировав, что АВ-задержка в основном происходит между AN- и N-клетками [7]. Анализ имеющихся данных показал, что низкий уровень межклеточного взаимодействия (такой, как в АВ-узле) может вызывать пошаговую задержку проведения, уменьшать скорость проведения по АВ-узлу, что странным образом увеличивает фактор надежности проведения через АВ-соединение [54]. Тем не менее, теория А. Rosenblueth не может полностью объяснить все частотозависимые свойства АВ-узла, хотя экспериментальные и теоретические исследования обеспечили доказательства важности пошаговой задержки в АВ-проведении [55–57].

На рис. 32.3 представлены данные экспрессии коннексина Sx43, резко уменьшающейся от переходных клеток, окружающих АВ-узел, в направлении к компактной части АВ-узла, где Sx43 практически отсутствует. Такой характер изменений количества межклеточных контактов может частично обуславливать пошаговое проведение в АВ-соединении [54]. Данные, полученные недавно при проведении ОКТ, подтверждают тот факт, что структурные особенности устройства АВ-узла могут также служить объяснением феномена пошагового проведения [58]. На рис. 32.4 приведен пример оптического картирования ретроградного проведения по АВ-соединению. Представлена трехмерная реконструкция активационной карты АВ-соедине-

ния (рис. 32.4, панель А), построенной на фоне ретроградного проведения от желудочков к предсердиям. На рис. 32.4, панель Б показано объемное отображение данных ОКТ, полученных в ходе проведения исследования. Как видно на рис. 32.4, панели В–Г, компоненты активационной карты, полученной при проведении ОКТ, могут коррелировать с различными слоями тканей в зависимости от скорости проведения и ориентации волокон. Так, на рис. 32.4, панель В, волна возбуждения распространяется справа от пучка Гиса к АВ-узлу и нижнему узловому расширению (ИНЕ) слева со скоростью 20 см/с. На этом рисунке также представлен оптический потенциал действия, в котором выделяют две различные компоненты: начальная, которая возникает после небольшой фазы плато, и затем вторая, большая, положительная компонента. Часть активационной карты, представленной на рис. 32.4, панель В, была построена для распространения первой компоненты данного оптического сигнала. В глубоких слоях тканей (700–1100 мкм) волокна проводящей системы ориентированы параллельно к направлению вектора скорости поведения (рис. 32.4, панель В, правая часть). При ОКТ сигнал получен из тканей проводящей системы, расположенных глубже 800 мкм, тогда как сигнал от окружающего сократительного миокарда значительно слабее. На рис. 32.4, панель Г, фронт деполяризации распространяется очень медленно (~2 см/с), и оптический сигнал не отражает каких-либо компонентов. Затем возникает небольшая начальная фаза деполяризации (рис. 32.4, панель Г), которая соответствует электротонической активации миокарда в этой области. Данные ОКТ демонстрируют, что на глубине ниже 400 мкм возникает переход тканей проводящей системы в сократительный миокард, где отмечается поперечное распространение фронта возбуждения по отношению к ориентации волокон. На рис. 32.4, панель Д, фронт деполяризации распространяется быстро (65 см/с) во всех направлениях. Активаци-

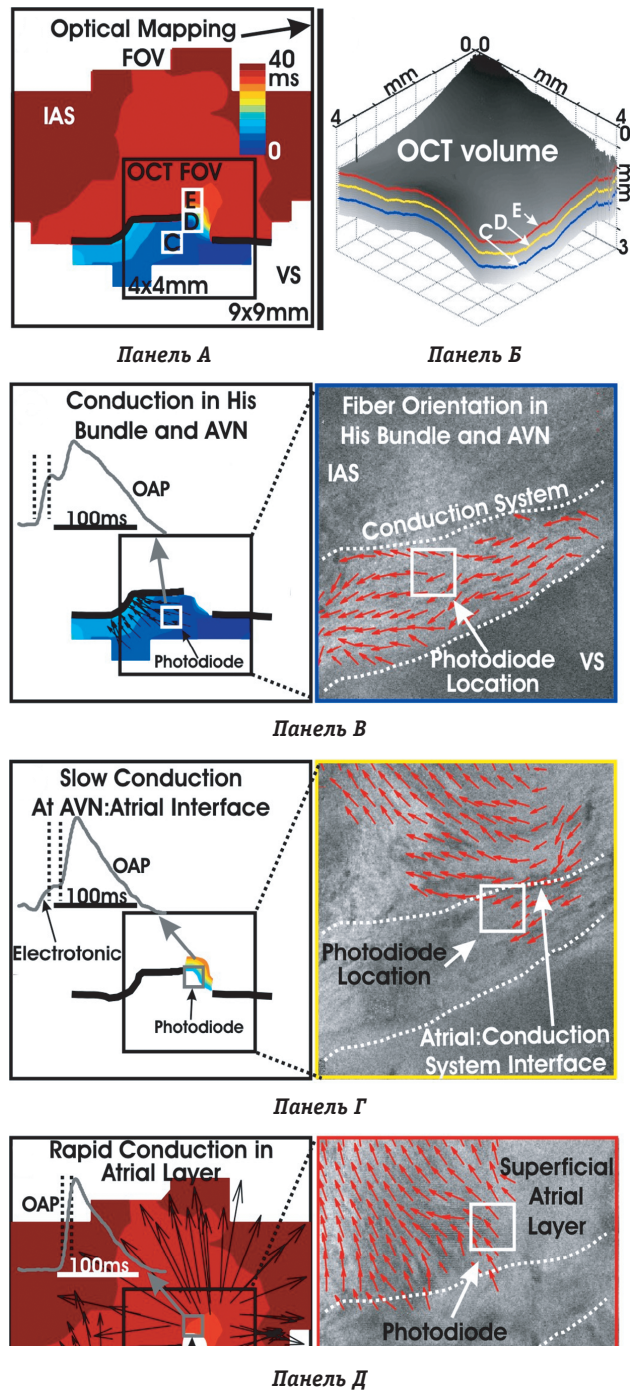


Рис. 32.4. Оптическое картирование ретроградного проведения через АВ-узел, представленное совместно с данными оптической когерентной томографии. *Панель А* – представлены карты активации ретроградного проведения через АВ-узел в сердце кролика. Синим цветом показано проведение в направлении пучок Гиса (His) – АВ-узел (AVN) – нижнее узловое расширение (ИНЕ). Красным цветом показана активация предсердия после ретроградного проведения через быстрый путь проведения в АВ-соединении. *Панель Б* – объемная картинка, записанная с помощью оптической когерентной томографии, демонстрирует три слоя ткани, изображенные на *панелях В, Г, Д*. *Панель В* – представлена карта проведения возбуждения и фотографии оптической томографии от глубокой структуры пучок Гиса (His) – АВ-узел (AVN) – нижнее узловое расширение (ИНЕ). На левой панели представлены двухкомпонентный оптический сигнал и соответствующая карта активации. Правая панель демонстрирует направление ориентации миокардиальных волокон, реконструированы на основе данных оптической томографии. Необходимо отметить, что возбуждение проводится вдоль волокна. *Панель Г* – представлены карты проведения возбуждения и ориентации волокон в средних слоях АВ-соединения, содержащих быстрый путь проведения. Необходимо отметить, что наиболее медленное проведение возбуждения происходит в направлении, поперечном ориентации волокон. *Панель Д* – проведение по предсердной ткани. Видно, что быстрое проведение возбуждения происходит вдоль волокон (воспроизведено с разрешения В.Р. Choi [58])

онная карта, представленная на *панели Д*, получена при распространении оптического сигнала, который содержал единственную положительную компоненту, соответствующую времени появления второй фазы потенциала действия, представленного на рис. 32.4, *панель Г*. Данные ОКТ поверхностного слоя предсердной ткани (50 мкм ниже поверхности эндокарда) показали, что ориентация волокон в предсердной ткани совпадает с начальным направлением быстрого проведения. Таким образом, данный рисунок демонстрирует методические возможности при комбинированном применении оптического картирования и ОКТ, которые позволяют объяснить значение структурной неоднородности в механизме АВ-проведения в трехмерном пространстве.

ДИССОЦИАЦИЯ АВ-СОЕДИНЕНИЯ НА ДВА КАНАЛА ПОВЕДЕНИЯ

Первое понятное и элегантное объяснение механизма циркуляции возбуждения (*re-entry*, *ре-ентри*) в АВ-узле было предложено G. Mines (1913), который описал продольную диссоциацию АВ-соединения, предрасполагающую к формированию *ре-ентри* и приводящую, в конечном итоге, к его возникновению [61]. Полвека спустя группой G. Moe (1956) *ре-ентри* было вызвано у собаки при нанесении преждевременного стимула [45]. P. Coumel с соавт. (1967) провели аналогичные эксперименты на сердце человека, а M. Janse с соавт. (1971) – в препаратах сердца кролика [62, 63]. Несмотря на обширную информацию, получаемую при использовании методик микроэлектродного картирования из различных участков АВ-соединения, оптическое картирование позволяет получать сотни записей и точно зарегистрировать архитектуру АВ-*ре-ентри*. Используя методику оптического картирования у кроликов, было показано, что быстрая часть АВ-соединения не является отдельным субстратом, а включает в себя слой клеток миокарда предсердий и переходных клеток, окружающих АВ-узел [62, 63]. Субстратом медленного проведения в сердце кроликов является нижнее узловое расширение [62, 63], в то время как анатомические структуры у человека, участвующие в поддержании *ре-ентри*, точно еще не известны [64]. На рис. 32.3 было показано, что коннексин Sx43 разграничивает две структуры в АВ-соединении человека, которые, вероятно, имеют различные характеристики проведения возбуждения и обеспечивают, таким образом, поддержание АВУРТ. Для полного понимания механизмов проведения в различных областях АВ-соединения, безусловно, необходимо более детальное изучение экспрессии других изоформ коннексинов и ионных каналов в зоне интереса.

ДЕПОЛЯРИЗАЦИЯ ПУЧКА ГИСА В КОНТЕКСТЕ ДИССОЦИАЦИИ АВ-УЗЛА НА ДВА ПУТИ ПРОВЕДЕНИЯ

Из-за очевидных недостатков методики паритетальной стимуляции правого желудочка широкое распространение в настоящий момент получили новые подходы к стимуляции, такие как бивентрикулярная ЭКС и прямая стимуляция пучка Гиса, которые позволяют синхронно сокращаться обоим желудочкам [65–69]. В результате проведения такого рода стимуляции возникает значительное сужение комплекса QRS. Отсюда становится актуальной задача по оптимизации места позиционирования стимуляционных электродов. В связи с этим необходимо понимание влияния диссоциации АВ-узла на два пути проведения и на деполяризацию пучка Гиса для выработки новых стратегий параксисальной стимуляции.

Общеизвестно, что активационный путь проведения в АВ-соединении определит, в конечном итоге, величину электрограммы пучка Гиса [70]. Величина активационного пути не ограничивается только одним АВ-узлом, а также определяется и особенностями деполяризации всего пучка Гиса и/или его отдельных компонентов. Также установлено, что картины активации медленного и быстрого путей проведения через АВ-соединение кролика могут быть верифицированы методом оптического картирования при нанесении экстрастимула [62, 63]. Визуализация активации этих путей может происходить при стимуляции из области треугольника Коха [71]. При типичной активации быстрого пути проведения АВ-соединения (рис. 32.5) фронт деполяризации распространяется в поперечном направлении относительно поверхностного слоя эндокарда с последующим периодом замедления проведения, определяемого при регистрации низкоамплитудного оптического сигнала, и отсроченной активацией пучка Гиса (показано оранжевым цветом). Соответствующая электрограмма пучка Гиса показана на рисунке, где интервал стимул–пучок Гиса составляет 70 мс.

Обычно медленное проведение верифицируется при введении программируемых экстрастимулов [62, 63]. Также оправдано использование методики прямой стимуляции медленного пути проведения. Характер активации структур АВ-соединения при такой стимуляции показан на рис. 32.5, *панель Б*. Активация медленного пути проведения происходит от стимулирующего электрода в направлении к пучку Гиса и далее к его разветвлению, а также ретроградно через межпредсердную перегородку. Спайк электрограммы пучка Гиса появляется через

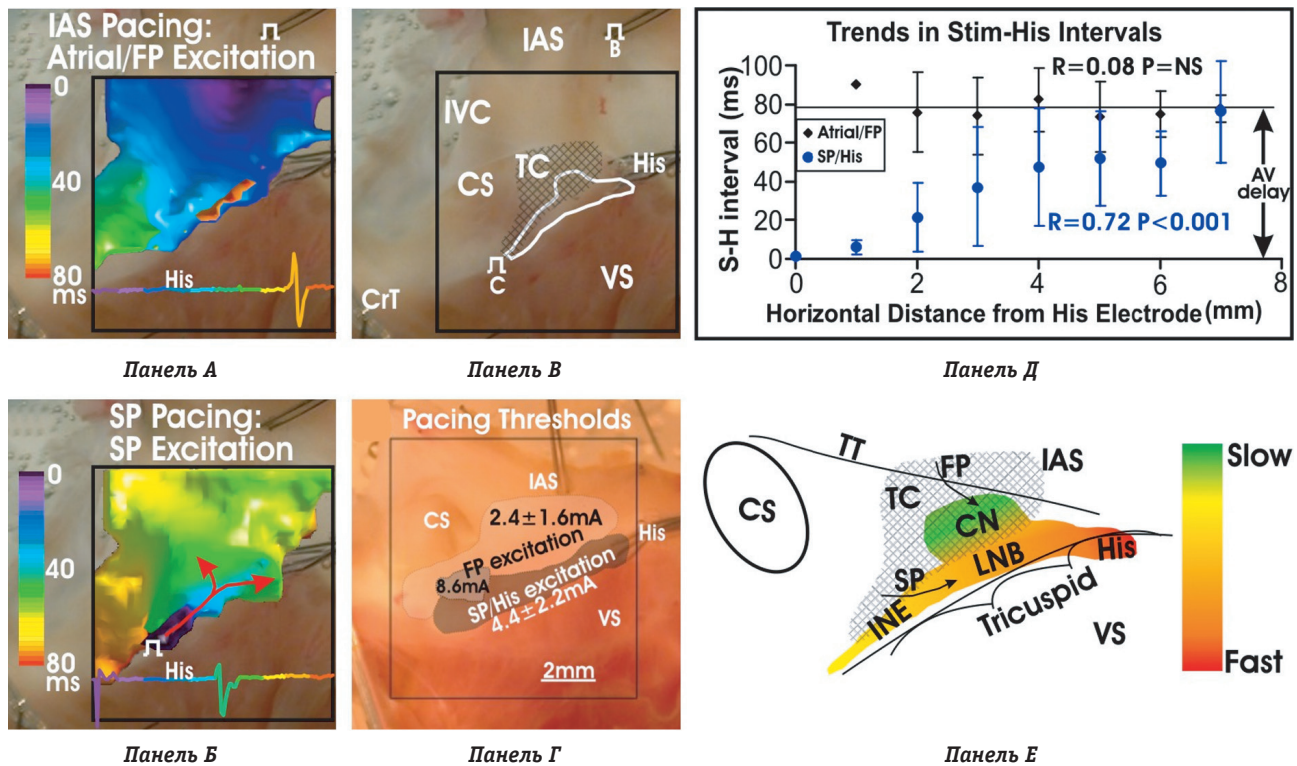


Рис. 32.5. Проведение возбуждения через АВ-узел при асинхронной и программированной стимуляции. *Панель А* – стимуляция межпредсердной перегородки вызывает распространение волны возбуждения через треугольник Коха и быстрый путь проведения (FP) в АВ-узле. После временной задержки возникает возбуждение пучка Гиса (показано оранжевым). Электрограмма, записанная от пучка Гиса (нижняя часть панели), показывает, что задержка между артефактом стимула и возбуждением пучка Гиса (S–H-интервал) составляет 70 мс. *Панель Б* – электрический стимул, приложенный около трикуспидального клапана рядом с треугольником Коха, вызывает линейное проведение по медленному пути проведения (SP) через АВ-узел, которое распространяется как ретроградно через треугольник Коха, так и достигает пучка Гиса (S–H-интервал) через 43 мс. Видно, что электрограмма от пучка Гиса имеет различную морфологию по сравнению с активацией от быстрого пути проведения (см. панель А). *Панель В* – схема проводящей системы АВ-соединения в препаратах, показанных на панелях А и Б, состоит из пучка Гиса His bundle), компактной части АВ-узла (compact AV node) и нижнего узлового расширения (inferior nodal extension) с приблизительным указанием локализации переходных клеток (ТС), обозначенных как заштрихованная область. *Панель Г* – проведение возбуждения через быстрый (FP) или медленный (SP) пути проведения в АВ-соединении было вызвано в различных областях треугольника Коха и обладало различными порогами возбуждения. Проведение через быстрый путь проведения имело более низкий порог возбуждения, однако одна из областей ниже коронарного синуса (CS) имела высокий порог стимуляции. Электрический стимул, приложенный рядом с пучком Гиса, непосредственно активировал пучок Гиса, при этом порог возбуждения был тем же, что и в случае стимуляции медленного пути проведения. *Панель Д* – интервал S–H измерялся для каждого положения стимулирующего электрода на всем протяжении треугольника Коха. Стимуляция, вызывающая активацию быстрого пути, характеризовалась стабильным S–H-интервалом вне зависимости от величины АВ-задержки и не зависела от расстояния от стимулирующего электрода до пучка Гиса. В то же время S–H-интервал при стимуляции медленного пути проведения в сильной степени зависел от расстояния до пучка Гиса и линейно уменьшался при перемещении стимулирующего электрода к регистрирующему в области пучка Гиса. *Панель Е* – мы предполагаем, что при активации медленного пути проведения в АВ-соединении возбуждение проходит через нижнее узловое расширение (inferior nodal extension, INE) и нижнюю ножку АВ-узла (the lower nodal bundle, LNB) напрямую к пучку Гиса. В то время как при активации быстрого пути проведения возбуждение проходит через переходные (ТС) клетки и компактный узел (CN), вследствие чего и возникает АВ-задержка (приведено с изменениями и с разрешения F. Zanon [71])

43 мс после нанесения экстрастимула с характерными для активации медленного пути проведения изменениями морфологии электрограммы [70]. Интересным является тот факт, что интервал между стимулом и электрограммой (ЭГ), регистрируемой в области пучка Гиса (S–H-интервал), короче в области активации медленного пути проведения АВ-соединения, чем в области быстрого. На рис. 32.5, панель Б, представлено схематическое изображение проводящей

системы в препарате АВ-соединения кролика. Область приблизительной локализации переходных клеток, окружающих проводящую систему, заштрихована.

Участок стимуляции медленного пути проведения АВ-соединения и пороги стимуляции представлены на рис. 32.5, панель Г. Когда значения S–H-интервалов для активации по быстрому и медленному путям проведения были сопоставимы (рис. 32.5, панель Д), значения S–H-ин-

тервалов при активации быстрого пути проведения оставались постоянными в области треугольника Коха, отражая АВ-задержку. В то же время S–H-интервал при стимуляции медленного пути проведения в значительной степени зависел от расстояния до пучка Гиса и линейно уменьшался при перемещении стимулирующего электрода к регистрирующему сигналу от пучка Гиса. Эти результаты показывают, что активация по медленному пути проведения не является схожей с активацией по быстрому пути. Таким образом, можно заключить, что медленный путь проведения через АВ-соединение связан с пучком Гиса иначе, чем быстрый путь. Мы предполагаем, что при активации медленного пути проведения возбуждение проходит через нижнее узловое расширение (*inferior nodal extension, INE*) и нижнюю ножку АВ-узла (*lower nodal bundle, LNB*) напрямую к пучку Гиса. В то время как во время активации быстрого пути проведения возбуждение проходит через компактную часть АВ-узла (*CN*) и лишь затем активирует пучок Гиса (рис. 32.5, панель E). Тем не менее, это объяснение оставляет открытым вопрос, почему при активации медленного пути проведения возбуждение доходит до пучка Гиса быстрее, чем при активации быстрого пути. Одним из объяснений является то, что в данном исследовании нижнее узловое расширение (*INE*) непосредственно стимулировалось при шунтировании области между предсердной тканью и узловым соединением. Таким образом, большая часть задержки в медленном пути проведения происходила на участке между предсердным миокардом и нижним узловым расширением.

ПЕЙСМЕЙКЕРНАЯ АКТИВНОСТЬ АВ-СОЕДИНЕНИЯ

Когда S. Tawara опубликовал исследование АВ-узла, его учитель Ludwig Aschoff постулировал, что АВ-узел может являться водителем ритма в сердце [2]. Действительно, во многих последующих исследованиях было подтверждено, что АВ-соединение обладает функцией водителя ритма [10, 72, 73]. F. Meijler и соавт. (1989) предположил, что изначальная функция АВ-соединения – это не проведение возбуждения. Чаще всего оно действует как осциллятор или пейсмейкер, который электротонически модулируется миокардом предсердий [76]. Исторически предполагалось, что пейсмейкер в АВ-соединении преимущественно находится в *NH*-клетках или пучке Гиса, так как при регистрации узлового ритма электрограмма пучка Гиса предшествует активации миокарда предсердий. Недавно нами было показано, что у кролика преимущественная локализация пейсмейкера второго по-

рядка находится в нижнем узловом расширении, где и наблюдается наиболее высокая в АВ-соединении экспрессия *HCN4* [6, 9, 15]. На рисунке 32.6, панель A, представлена типичная картина активации АВ-узловым пейсмейкером кролика. Активация начинается ниже коронарного синуса и распространяется вправо и вверх к пучку Гиса без явной задержки проведения, как на рис. 32.5, панель B, и вызывает появление спайка ЭГ пучка Гиса (рис. 32.6, панель B) приблизительно через 55 мс после начала активации. Ретроградная активация распространяется по межпредсердной перегородке, проходит вокруг коронарного синуса и активирует нижнюю часть *crista terminalis*. ОКТ позволила выявить соединение миокарда предсердий с проводящей системой на глубине 100–200 мкм (рис. 32.6, панель B). Направление волокон на этой глубине соответствует картине возбуждения на панели A. Проводящая система на этом препарате могла быть видна на ОКТ на глубине 800 мкм.

АВ-узловой водитель ритма контролируется вегетативной нервной системой. Использование высокочастотной подпороговой стимуляции является общепринятой методикой для стимуляции внутрисердечных постганглионарных нейронов, с помощью которой изучается ответ водителя ритма (в частности, АВ-соединения) на активацию вегетативной нервной системы [6, 42]. Подпороговая стимуляция вызывает изменения частоты ритма (в частности, из АВ-соединения) в зависимости от соотношения симпатического и парасимпатического компонентов. Как показано на рис. 32.6, панель G, подпороговая стимуляция вызывает транзиторное повышение частоты ритма АВ-соединения и последующее его снижение до исходных значений после прекращения стимуляции. Проведение подпороговой стимуляции после введения атропина приводит к удвоению частоты ритма АВ-соединения, а после введения β -блокаторов возникает уменьшение частоты ритма. Использование подпороговой стимуляции у кроликов вызывает учащение ритма АВ-соединения в среднем до значений длины цикла 412 ± 29 мс, которые сопоставимы с таковыми при синусовом ритме [6, 75, 76].

Наши исследования сердца кроликов показали, что функция АВ-соединения как водителя ритма второго порядка может быть недооценена. Классическое представление заключается в том, что АВ-соединение как водитель ритма начинает функционировать в случае повреждения синусового узла. Однако наши данные свидетельствуют о том, что в препарате правого предсердия кролика, содержащего как синусовый, так и АВ-узлы, основной водитель ритма в 30% случаев локализуется в нижнем узловом расширении АВ-узла. Также было установлено, что ак-

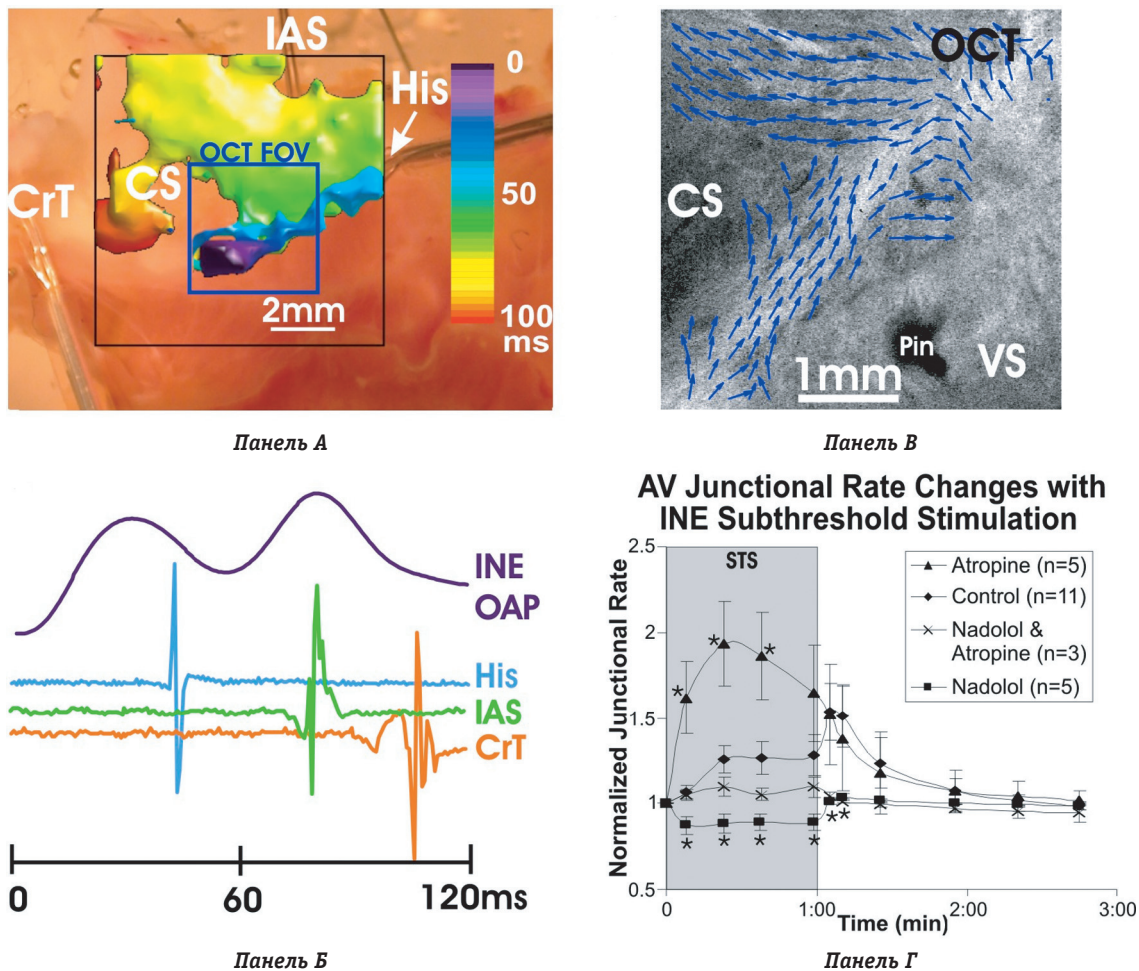


Рис. 32.6. Пейсмекерная активность в АВ-соединении. *Панели А и Б* – водитель ритма в АВ-соединении в большинстве случаев расположен ниже коронарного синуса (CS). Возбуждение распространяется линейно к пучку Гиса (аналогично тому, как представлено на рис. 5, *панель Б*) и активирует его. Возбуждение также распространяется ретроградно через треугольник Коха и межпредсердную перегородку (IAS). На *панели Б* приведены записи оптических потенциалов действия, зарегистрированные из области водителя ритма, и записи электрограмм от пучка Гиса, межпредсердной перегородки (IAS) и нижней части crista terminalis (CrT). *Панель В* – представлены результаты оптической когерентной томографии данного препарата. При сканировании слоя на расстоянии 150 мкм от поверхности обнаружена граница раздела между проводящей системой и поверхностной предсердной тканью. Причем ориентация волокон соответствовала картине активации, представленной на *панели А*. *Панель Г* – использование подпороговой стимуляции (STS) для активации внутрисердечных нервов при модуляции работы АВ-водителя ритма в нижнем узлом расширении (INE). Эффект подпороговой стимуляции можно было разделить с помощью фармакологической блокады. Атропин блокировал парасимпатическую стимуляцию, и активация внутрисердечных нервов на фоне атропина приводила к двукратному ускорению ритма в АВ-пейсмекере. Надолол блокировал симпатическую стимуляцию, и активация внутрисердечных нервов в этом случае замедляла ритм приблизительно на 13%

тивация парасимпатической нервной системы в области синусового узла приводит к тому, что доминирующим водителем ритма в большинстве случаев становится нижнее узловое расширение (INE).

Нами также были изучены молекулярные механизмы, лежащие в основе пейсмекерной активности в АВ-соединении. Как было сказано ранее, белок HCN4, обеспечивающий I_f , широко представлен в АВ-соединении, и наиболее высокий уровень его экспрессии наблюдается в нижнем узлом расширении АВ-узла [15]. Недавно было установлено, что высвобождение ионов кальция

из саркоплазматического ретикулума (через рианодинорные рецепторы, RYR2) играет важную роль в пейсмекерной активности в синусовом узле посредством активации входящего натриево-кальциевого обменного тока [77]. Этот механизм может также играть основополагающую роль и в АВ-узле: так, в изолированном препарате АВ-узла мышцы 2 мкМ рианодина (функциональный блокатор высвобождения ионов кальция из саркоплазматического ретикулума) уменьшает частоту спонтанной активации АВ-соединения на ~240% [11]. У кроликов уровень м-РНК кальцийтранспортирующих белков, таких как RYR2, RYR3 и

SERCA2A, является сниженным (по сравнению с рабочим миокардом) [15]. С другой стороны, экспрессия м-РНК NCX1 является такой же, как в рабочем миокарде предсердий [15]. Тем не менее, требуется проведение дополнительных исследований для определения роли кальцийтранспортирующих белков в механизме пейсмекерной активности АВ-соединения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новые инструментальные возможности и методики молекулярной биологии в некоторой степени уменьшили пропасть между традиционными представлениями о структуре АВ-узла и пониманием его функций. Успешная реконструкция АВ-соединения во время АВУРТ, изучение механизмов проведения по быстрому и медленному АВ-путям, исследование узлового ритма – все это улучшило наше понимание электрофизиологии АВ-соединения. Применение метода флуоресцентного картирования АВ-соединения человека в ближайшем будущем позволит ответить на ряд вопросов о механизмах АВУРТ. Использование метода ОКТ для исследования АВ-узла позволило визуализировать медленный и быстрый пути проведения в АВ-соединении, что может являться доказательством того, что именно эти участки непосредственно вовлечены в АВ-проведение. Кроме того, данный метод позволяет получить истинное трехмерное изображение электрической активности как в АВ-соединении, так и в других структурах сердца. Стремительное развитие методик молекулярной биологии позволяет получать новые знания об ионных механизмах проведения в АВ-соединении в нормальных и патологических условиях. Повышенный уровень понимания сложности трехмерной организации АВ-соединения сможет в ближайшем будущем стать основой для создания соответствующей всеобъемлющей математической модели. Такая модель позволит количественно осуществлять исследования патофизиологии АВ-узла и обеспечить развитие новых лечебных подходов. Однако, несмотря на такие впечатляющие достижения в изучении электрофизиологии АВ-узла, это структурное образование “все еще будоражит умы ученых” [78].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mazgalev TN, Tchou P. Atrial-AV Nodal Electrophysiology: A View from the Millennium. Futura Publishing Armonk, NY, 2000.
- Tawara S. Das Reizleitungssystem des Säugetierherzens: Eine Anatomische-Histologische Studie Über Das Atrioventrikularbündel Und Die Purkinjeschen Fäden. Verlag von Gustav, Fischer Jena, 1906.
- Meijler FL, Janse MJ. Morphology and electrophysiology of the mammalian atrioventricular node. [Review]. *Physiological Reviews* 1988; 68:608–647.
- Inoue S, Becker AE. Posterior extensions of the human compact atrioventricular node: a neglected anatomic feature of potential clinical significance. *Circulation* 1998; 97:188–193.
- Petrecce K, Shrier A. Spatial distribution of nerve processes and beta-adrenoreceptors in the rat atrioventricular node. *J Anat* 1998; 192(4):517–528.
- Hucker WJ, Nikolski VP, Efimov IR. Autonomic control and innervation of the atrioventricular junctional pacemaker. *Heart Rhythm* 2007; 4:1326–1335.
- Billette J. Atrioventricular nodal activation during periodic premature stimulation of the atrium. *Am J Physiol* 1987; 252:H163–H177.
- De Carvalho AP, De Almeida DF. Spread of Activity Through the Atrioventricular Node. *Circ Res* 1960; 8:801–809.
- Toyo S, Mino T, Taki S. Histologic Examination of the Origin of the Action Potential Characteristically Obtained from the Region Bordering the Atrioventricular Node. *Circ Res* 1959; 7:700–704.
- Anderson RH, Durrer D, Janse MJ, et al. Combined Morphological and Electrophysiological Study of the Atrioventricular Node of the Rabbit Heart. *Circ Res* 1974; 35:909–922.
- Dobrzynski H, Nikolski VP, Sambelashvili AT, et al. Site of Origin and Molecular Substrate of Atrioventricular Junctional Rhythm in the Rabbit Heart. *Circ Res* 2003; 93:1102–1110.
- Nikmaram MR, Liu J, Abdelrahman M, et al. Characterization of the effects of ryanodine, TTX, E-4031 and 4-AP on the sinoatrial and atrioventricular nodes. *Prog Biophys Molec Biol* 2007
- Hancox J, Levi A. The hyperpolarization-activated current, I_h , is not required for pacemaking in single cells from the rabbit atrioventricular node. *Pflügers Arch* 1994; 427:121–128.
- Munk AA, Adjemian RA, Zhao J, et al. Electrophysiological properties of morphologically distinct cells isolated from the rabbit atrioventricular node. *J Physiol* 1996; 493:801–818.
- Yuill KH, Hancox JC. Characteristics of single cells isolated from the atrioventricular node of the adult guinea-pig heart. *Pflügers Arch* 2002; 445:311–320.
- Greener ID, Tellez JO, Dobrzynski H, et al. Distribution of ion channel transcripts in the rabbit atrioventricular node as studied using in situ hybridisation and quantitative PCR. *J Mol Cell Cardiol* 2006; 40:982–983.
- Yoo S, Dobrzynski H, Fedorov VV, et al. Localisation of Na^+ channel isoforms at the atrioventricular junction and atrioventricular node. *Circulation* 2006; 114:1360–1371.
- Greener ID, Chandler NJ, Tellez JO, et al. Expression profile of ion channels and gap junctional proteins in the human atrioventricular node. *Heart Rhythm* 2007; 4(S):141–168.
- Ren FX, Niu XL, Ou Y, et al. Morphological and electrophysiological properties of single myocardial cells from Koch triangle of rabbit heart. *Chin Med J (Engl)* 2006; 119:2075–2084.
- Petrecce K, Amellal F, Laird DW, et al. Sodium channel distribution within the rabbit atrioventricular node as analysed by confocal microscopy. *J Physiol* 1997; 501:263–274.
- Papadatos GA, Wallerstein PM, Head CE, et al. Slowed conduction and ventricular tachycardia after targeted disruption of the cardiac sodium channel gene *Scn5a*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:6210–6215.
- Wang DW, Viswanathan PC, Balsler JR, et al. Clinical, genetic, and biophysical characterization of SCN5A mutations associated with atrioventricular conduction block. *Circulation* 2002; 105:341–346.
- Maier SK, Westenbroek RE, Schenkman KA, et al. An unexpected role for brain-type sodium channels in coupling of cell surface depolarization to contraction in the heart. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:4073–4078.

24. Maier SKG, Westenbroek RE, Yamanushi TT, et al. An unexpected requirement for brain-type sodium channels for control of heart rate in the mouse sinoatrial node. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:3507–3512.
25. Marionneau C, Couette B, Liu J, et al. Specific pattern of ionic channel gene expression associated with pacemaker activity in the mouse heart. *J Physiol* 2005; 562:223–234.
26. Zipes DP, Mendex CARL. Action of Manganese Ions and Tetrodotoxin on Atrioventricular Nodal Transmembrane Potentials in Isolated Rabbit Hearts. *Circ Res* 1973; 32:447–454.
27. Splawski I, Timothy KW, Decher N, et al. Severe arrhythmia disorder caused by cardiac L-type calcium channel mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:8089–8096.
28. Mangoni ME, Couette B, Bourinet E, et al. Functional role of L-type Cav1.3 Ca²⁺ channels in cardiac pacemaker activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:5543–5548.
29. Xu W, Lipscombe D. Neuronal Ca_v1.3a₁ L-type channels activate at relatively hyperpolarized membrane potentials and are incompletely inhibited by dihydropyridines. *J Neurosci* 2001; 21:5944–5951.
30. Qu Y, Baroudi G, Yue Y, Boutjdir M. Novel molecular mechanism involving alpha1D (Cav1.3) L-type calcium channel in autoimmune-associated sinus bradycardia. *Circulation* 2005; 111:3034–3041.
31. Liu Y, Zeng W, Delmar M, Jalife J. Ionic mechanisms of electronic inhibition and concealed conduction in rabbit atrioventricular nodal myocytes. *Circulation* 1993; 88:1634–1646.
32. Mangoni ME, Traboulsie A, Leoni AL, et al. Bradycardia and slowing of the atrioventricular conduction in mice lacking Ca_v3.1/a_{1G} T-type calcium channels. *Circ Res* 2006; 98:1422–1430.
33. Mitcheson JS, Hancox JC. Characteristics of a transient outward current (sensitive to 4-aminopyridine) in Ca²⁺-tolerant myocytes isolated from the rabbit atrioventricular node. *Pflugers Arch* 1999; 438:68–78.
34. Sato N, Tanaka H, Habuchi Y, Giles WR. Electrophysiological effects of ibutilide on the delayed rectifier K⁺ current in rabbit sinoatrial and atrioventricular node cells. *Eur J Pharmacol* 2000; 404:281–288.
35. Hancox JC, Yuill KH, Mitcheson JS, Convery MK. Progress and gaps in understanding the electrophysiological properties of morphologically normal cells from the cardiac atrioventricular node. *International Journal of Bifurcation and Chaos* 2003; 13:3675–3691.
36. Miake J, Marban E, Nuss HB. Gene therapy: Biological pacemaker created by gene transfer. *Nature* 2002; 419:132–133.
37. Dobrzynski H, Billeter R, Greener ID, et al. Expression of Kir2.1 and Kir6.2 transgenes under the control of the a-MHC promoter in the sinoatrial and atrioventricular nodes in transgenic mice. *J Mol Cell Cardiol* 2006; 41:855–867.
38. Boyett MR, Inada S, Yoo S, et al. Connexins in the sinoatrial and atrioventricular nodes. *Adv Cardiol* 2006; 42:175–197.
39. Simon AM, Goodenough DA, Paul DL. Mice lacking connexin40 have cardiac conduction abnormalities characteristic of atrioventricular block and bundle branch block. *Curr Biol* 1998; 8:295–298.
40. Coppen SR, Severs NJ, Gourdie RG. Connexin45 (a6) expression delineates an extended conduction system in the embryonic and mature rodent heart. *Dev Genet* 1999; 24:82–90.
41. Kreuzberg MM, Schrickel JW, Ghanem A, et al. Connexin30.2 containing gap junction channels decelerate impulse propagation through the atrioventricular node. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103:5959–5964.
42. Hucker WJ, McCain M, Laughner JI, Iuzzo P, Efimov I. Cx43 Expression Delineates Two Discrete Pathways in the Human Atrioventricular Junction. *Anat Rec* 2007; In press.
43. Ko YS, Yeh HI, Ko YL, et al. Three-dimensional reconstruction of the rabbit atrioventricular conduction axis by combining histological, desmin, and connexin mapping data. *Circulation* 2004; 109:1172–1179.
44. Mazgalev TN, Garrigue S, Mowrey KA, et al. Autonomic modification of the atrioventricular node during atrial fibrillation; role in the slowing of ventricular rate. *Circulation* 1999; 99:2806–2814.
45. Moe GK, Preston JB, Burlington H. Physiologic evidence for a dual A-V transmission system. *Circ Res* 1956; 4:357–375.
46. Efimov IR, Nikolski VP, Salama G. Optical imaging of the heart. *Circ Res* 2004; 95:21–33.
47. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254:1178–1181.
48. Fujimoto JG. Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nat Biotechnol* 2003; 21:1361–1367.
49. Bizheva K, Unterhuber A, Hermann B, et al. Imaging ex vivo healthy and pathological human brain tissue with ultra-high-resolution optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 2005; 10:11006.
50. Gupta M, Rollins AM, Izatt JA, Efimov IR. Imaging of the atrioventricular node using optical coherence tomography. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13:95.
51. Hucker WJ, Laughner JI, Efimov IR. Structure to Function: Optical Coherence Tomography as a Means to Interpret Complex Electrophysiological Recordings. *Heart Rhythm* 2007; 4:S8.
52. Zhang HF, Maslov K, Stoica G, Wang LV. Functional photoacoustic microscopy for high-resolution and noninvasive in vivo imaging. *Nat Biotech* 2006; 24:848–851.
53. Wang L, Jacques S, Zhao X. Continuous-wave ultrasonic modulation of scattered laser light to image objects in turbid media. *Opt Lett* 1995; 20:629–631.
54. Hoffman B, Cranefield P. *Electrophysiology of the Heart*. McGraw-Hill Book Company Inc, New York, 1960.
55. Rosenblueth A. Mechanism of the Wenckebach-Luciani Cycles. *AJP - Legacy* 1958; 194:491–494.
56. Shaw RM, Rudy Y. Ionic mechanisms of propagation in cardiac tissue. Roles of the sodium and L-type calcium currents during reduced excitability and decreased gap junction coupling. *Circ Res* 1997; 81:727–741.
57. McKinnie J, Avitall B, Caceres J, et al. Electrophysiological spectrum of concealed intranodal conduction during atrial rate acceleration in a model of 2:1 atrioventricular block. *Circulation* 1989; 80:43–50.
58. Choi BR, Salama G. Optical mapping of atrioventricular node reveals a conduction barrier between atrial and nodal cells [see comments]. *Am J Physiol* 1998; 274:H829–H845.
59. Malik M, Ward D, Camm AJ. Theoretical evaluation of the Rosenblueth hypothesis. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11:1250–1261.
60. Hucker WJ, Ripplinger C, Fleming C, Fedorov VV, Rollins AM, Efimov IR. Multimodal Biophotonic Imaging to Correlate Structure and Function in Cardiac Tissue. Submitted 2007.
61. Mines GR. On dynamic equilibrium in the heart. *J Physiol* 1913; 46:349–383.
62. Coumel P, Carbol C, Fabiato A, et al. Tachycardie permanente par rythme reciproque. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux* 1967; 60:1830–1864.
63. Janse MJ, Capelle Fv, Freud GE, Durrer D. Circus movement within the AV node as a basis for supraventricular tachycardia as shown by multiple microelectrode recording in the isolated rabbit heart. *Circ Res* 1971; 28:403–414.
64. Nikolski V, Efimov I. Fluorescent imaging of a dual-pathway atrioventricular-nodal conduction system. *Circ Res* 2001; 88:E23–E30.
65. Nikolski VP, Jones SA, Lancaster MK, Boyett MR, Efimov IR. Cx43 and Dual-Pathway Electrophysiology of the

- Atrioventricular Node and Atrioventricular Nodal Reentry. *Circ Res* 2003; 92:469–475.
66. Katritsis DG, Becker A. The atrioventricular nodal reentrant tachycardia circuit: A proposal. *Heart Rhythm* 2007; 4:1354–1360.
67. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002; 288:3115–3123.
68. Manolis AS. The deleterious consequences of right ventricular apical pacing: Time to seek alternate site pacing. *Pace-Pacing and Clinical Electrophysiology* 2006; 29:298–315.
69. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346:1845–1853.
70. Deshmukh PM, Romanyshyn M. Direct his-bundle pacing: Present and future. *Pace-Pacing and Clinical Electrophysiology* 2004; 27:862–870.
71. Zanon F, Baracca E, Aggio S, et al. A feasible approach for direct His-bundle pacing using a new steerable catheter to facilitate precise lead placement. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2006; 17:29–33.
72. Zhang Y, Bharati S, Mowrey KA, et al. His electrogram alternans reveal dual-wavefront inputs into and longitudinal dissociation within the bundle of His. *Circulation* 2001; 104:832–838.
73. Hucker WJ, Sharma V, Nikolski VP, Efimov IR. Atrioventricular conduction with and without AV nodal delay: two pathways to the bundle of His in the rabbit heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293:H1122–H1130.
74. Watanabe Y, Dreifus LS. Sites of impulse formation within the atrioventricular junction of the rabbit. *Circ Res* 1968; 22:717–727.
75. Wallick DW, Felder D, Levy MN. Autonomic control of pacemaker activity in the atrioventricular junction of the dog. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1978; 235:H308–H313.
76. Meijler FL, Fisch C. Does the atrioventricular node conduct? *Br Heart J* 1989; 61:309–315.
77. Fedorov VV, Hucker WJ, Dobrzynski H, Rosenshtraukh LV, Efimov IR. Postganglionic nerve stimulation induces temporal inhibition of excitability in rabbit sinoatrial node. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291:H612–H623.
78. Strohmer B, Hwang C, Peter CT, Chen PS. Selective atrionodal input ablation for induction of proximal complete heart block with stable junctional escape rhythm in patients with uncontrolled atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2003; 8: 49–57.
79. Swenne CA, Schalij MJ. Pacemaking in the AV node. *Heart Rhythm* 2007; 4:1336–1337.
80. Bogdanov KY, Vinogradova TM, Lakatta EG. Sinoatrial nodal cell ryanodine receptor and Na⁺-Ca²⁺ exchanger: molecular partners in pacemaker regulation. *Circ Res* 2001; 88:1254–1258.
81. Wit AL. Atrioventricular Nodal Electrophysiology: Still Exciting After All These Years. *Circ Res* 2003; 93:1018–1019.