



УДК 612.172.616.124.2]-073.432.19-073.4
DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-1-94-106

ЭВОЛЮЦИОНИРОВАНИЕ ТОРСИОННЫХ МЕХАНИЗМОВ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРИРОДУ ВРАЩАТЕЛЬНОЙ МЕХАНИКИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Е.Н. Павлюкова¹, М.В. Колосова², А.И. Унашева¹, Р.С. Карпов¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012; ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Московский тракт, 2, Томск, Российская Федерация, 634050

Основные положения

• Предложена гипотеза эволюционирования типов скручивания ЛЖ, которая основана на трансформации типов скручивания ЛЖ как обязательном условии постнатального роста и развития камер сердца у здоровых детей и подростков. В перспективе переход одного типа скручивания ЛЖ в другой позволит диагностировать преобладание роста и созревания фиброскелета, верхушки, vortex cordis, трабекулярного аппарата, а также создавать карты индивидуального темпа развития и роста сердца в детском и подростковом возрастах.

Резюме

Современные данные о характере механики левого желудочка (ЛЖ) в постнатальном онтогенезе у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными, имеют фундаментальный характер, поскольку позволяют не только определять онтогенетически обусловленные варианты индивидуального развития контрактильно-ротационных механизмов ЛЖ в процессе роста и развития, но и при необходимости дают возможность выявлять на ранних этапах субклиническую дисфункцию, контролировать эффективность комплексных терапевтических и реабилитационных мероприятий. В статье подробно проанализирован впервые установленный факт отсутствия статичности выделенных различных форм скручивания ЛЖ в систолу и способности их трансформации в процессе роста и развития. Данный факт положен в основу авторской оригинальной гипотезы эволюционирования моделей скручивания ЛЖ, обеспечивающего оптимальный темп индивидуального онтогенеза детского и подросткового сердца в постнатальный период. Гипотеза эволюционирования типов скручивания левого желудочка основана на современных знаниях о многогранных процессах на тканевом уровне, механике ЛЖ при индивидуальном темпе развития и роста сердца в детском и подростковом возрастах.

Ключевые слова

Скручивание левого желудочка • Апикальная ротация • Эволюционирования типов скручивания левого желудочка • Дети, рожденные доношенными

Поступила в редакцию: 15.10.2022; поступила после доработки: 27.11.2022; принята к печати: 13.12.2022

EVOLUTION OF TWISTING MECHANISMS IN CHILDHOOD: A MODERN VIEW ON THE NATURE OF LEFT VENTRICULAR ROTATIONAL MECHANISMS

E.N. Pavlyukova¹, M.V. Kolosova², A.I. Unasheva¹, R.S. Karpov¹

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences" (Tomsk NRMC), 111A, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012; ² Siberian State Medical University, 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation, 634050

Highlights

• The hypothesis of the evolution of LV twisting types is proposed, which is based on the gradual transformation of LV twisting types as a prerequisite for postnatal growth and development of heart

Для корреспонденции: Елена Николаевна Павлюкова, pavluk@cardio-tomsk.ru; адрес: ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012

Corresponding author: Elena N. Pavlyukova, pavluk@cardio-tomsk.ru; address: 111A, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012

chambers in healthy children and adolescents. In the future, the transition of one type of LV twist to another will enable us to diagnose the predominance of growth and maturation of the fibrous skeleton, apex, vortex cordis, trabecular apparatus, as well as creating projections of the individual development and growth of the heart in childhood and adolescence.

Abstract

Modern data on the nature of the mechanics of the left ventricle (LV) in postnatal ontogenesis in healthy children and adolescents born full-term are fundamental, since they allow not only to determine ontogenetically conditioned variants of individual development of contractile-rotational mechanisms of LV in the process of growth and development, but also, if necessary, make it possible to identify subclinical dysfunction in the early stages, monitor the effectiveness of complex therapeutic and rehabilitation measures. The article analyzes newly established fact of the absence of static character of the selected various forms of LV twisting into a systole and the ability of their transformation in the process of growth and development. This fact forms the basis of the author's original hypothesis of "the evolution of LV twisting models", which provides the optimal ontogenetic growth of the child and adolescent heart in the postnatal period. The hypothesis of "evolution of left ventricular twisting types" is based on modern knowledge about multifaceted processes at the tissue level, the mechanics of LV in the individual rate of development and growth of the heart in childhood and adolescence.

Keywords

Left ventricle twist • Apical rotation • Evolution of types of left ventricle twist • Children born full-term

Received: 15.10.2022; received in revised form: 27.11.2022; accepted: 13.12.2022

Список сокращений

ЛЖ – левый желудочек

Ротационные механизмы левого желудочка (ЛЖ) представляют собой серьезную составляющую, влияющую на функцию детского сердца (формирование фракции выброса, диастолических событий). Понимание природы торсионных процессов, лежащих в основе закономерностей становления механики вращения ЛЖ у здоровых детей, рожденных доношенными, имеет не только важное фундаментальное, но и прикладное значение [1, 2]. Разработка проблемы становления контрактильности в постнатальный период в детском возрасте находится на стадии накопления и систематизации фактических данных по нормативным показателям механики детского сердца для различных возрастных групп [3]. Особое значение для понимания принципов вращательной механики ЛЖ детского сердца имеет детализация теоретических представлений о генезе сигналов, полученных при применении неинвазивной ультразвуковой технологии «след пятна» (speckle tracking imaging – 2D Strain).

При рассмотрении происхождения многообразия вариантов скручивающего движения ЛЖ у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными, можно выделить ряд принципиальных для понимания проблемы аспектов. Важнейшую роль в формировании феномена одновременного сосуще-

ствования у здоровых детей и подростков различных нестатичных форм торсионных механизмов ЛЖ, без сомнения, играет собственно рост камер сердца, происходящий наиболее интенсивно у лиц мужского пола. Первая фаза (новорожденность, грудной возраст и раннее детство) характеризуется усиленным ростом сердца, во вторую фазу (раннее детство, первое и второе детство, подростковый возраст) отмечено уменьшение темпов прироста информативных показателей. В начале третьей фазы (юношеский возраст и первый период зрелого возраста) вновь происходит усиленный рост сердца. В период новорожденности масса сердца нарастает более чем на 100% независимо от пола, зарегистрирован прирост переднезаднего размера до 53%, длина органа увеличивается до 46%. Раннее детство, первый и второй периоды детства, подростковый возраст образуют вторую фазу формирования структур сердца в постнатальном онтогенезе, характеризующуюся увеличением всех макроразмеров сердца. Масса сердца увеличивается до 69%, длина – до 20%, ширина – до 27%. В юношеский период возобновляются темпы увеличения веса и макроразмеров сердца. Масса сердца возрастает на 50% и составляет в среднем 320 г; длина также возрастает и достигает 10 см, ширина увели-

чивается на 10% и достигает 9 см, переднезадний размер составляет 5 см (цит.) [4].

Теоретический постулат о росте детского и подросткового сердца, безусловно, связан с положением фундаментального характера об обороте и изменении количества кардиомиоцитов. Согласно современным представлениям, реализация данного положения сопряжена с рядом механизмов, обеспечивающих увеличение массы миокарда после рождения: гипертрофия кардиомиоцитов, образованных в пренатальный период; пролиферация и гипертрофия кардиомиоцитов, присутствующих при рождении; генерация новых кардиомиоцитов вследствие активации стволовых клеток сердца; сочетание вышеобозначенных процессов. Первый и второй сценарии не требуют участия стволовых клеток сердца [5–8]. Считается, что новые кардиомиоциты непрерывно рождаются в сердце взрослого млекопитающего. Обновление популяции кардиомиоцитов, при котором рождение новых клеток уравнивается их гибелью, поддерживает постоянное количество кардиомиоцитов на протяжении всей взрослой жизни человека [9, 10]. Клеточное ремоделирование миокарда представляет собой процесс, протекающий в течение жизни, при этом большая доля постнатального обмена кардиомиоцитов происходит в первое десятилетие жизни. Математически установлен наиболее интенсивный уровень постнатального оборота кардиомиоцитов ЛЖ в первом десятилетии жизни, который снижается до 0,8% в год в возрасте двадцати лет и до 0,3% в год в возрасте семидесяти пяти лет [9]. В течение жизни примерно 35% всех кардиомиоцитов образуются постнатально, причем большинство кардиомиоцитов появляются уже при рождении и в течение первых лет жизни. К семидесяти пяти годам 39% всех кардиомиоцитов генерируются постнатально, из них 36% – к десяти годам. Примерно 80% кардиомиоцитов в течение жизни никогда не будут обменены после десятилетнего возраста [9]. Количество кардиомиоцитов возрастает в неонатальный период [6, 11, 12], повышается двукратно в течение первого года жизни и далее до двадцати лет количество кардиомиоцитов увеличивается [7]. По мнению некоторых исследователей, между первым годом и двадцатилетним периодом жизни количество кардиомиоцитов в ЛЖ увеличивается в 3,4 раза, что подтверждает возможность регенерации миокарда у детей и подростков [6, 7]. Количество кардиомиоцитов в ЛЖ человека через месяц после рождения достигает значения $3,2 \pm 0,75$ млрд клеток [10].

В период раннего постнатального кардиомиогенеза за заметное расширение полости ЛЖ ответственна быстрая пролиферация кардиомиоцитов [13]. Воздействие гипероксии в неонатальный период приводит к продукции активных форм кислорода, окислительному повреждению ДНК и снижению

пролиферации кардиомиоцитов [11]. Теоретические расчеты показывают – на двадцать грамм ткани сердца человека генерируются порядка $6,9 \times 10^7$ новых кардиомиоцитов в год, что эквивалентно 1,9% дополнительных кардиомиоцитов [7].

Незрелые сократительные кардиомиоциты, пролиферирующие в перинатальный период, обычно мононуклеарные или диплоидные [14]. Популяции кардиомиоцитов плода человека составляют 75–80% общего числа клеток, популяция некардиомиоцитов – 20–25% общего числа клеток сердца. Профиль маркеров и пропорции клеток в популяции плода отличаются от таковых во взрослом сердце [15].

Вопрос регулирования количества кардиомиоцитов в процессе постнатального роста и развития неотъемлем от современных прогрессивных представлений о биологии стволовых клеток сердца [13, 16] и регенерации миокарда [17]. Образование кардиомиоцитов стволовыми клетками сердца является собой чрезвычайно важную детерминанту пренатального и раннего постнатального роста миокарда [18]. Фундаментальные постулаты декларируют основными свойствами стволовых клеток самообновление, клоногенность и мультипотентность *in vitro* и *in vivo* [6, 19]. Стволовые клетки локализуются в нишах, где структурно соединены с опорными клетками. Ниша представляет собой микроокружение, в рамках которого стволовые клетки сохраняют свое недифференцированное состояние и получают сигналы роста от опорных клеток. После активации роста стволовые клетки делятся симметрично или асимметрично, генерируя новые стволовые клетки и клетки, предназначенные для приобретения специализированных функций. В самообновляющихся органах (в том числе сердце) признана иерархическая организация клеток [19, 20]. Локализация ниш стволовых клеток сердца затруднена отсутствием типичной базально-апикальной ориентации в ткани миокарда [19, 20].

Однако большинство стволовых клеток в сердце взрослого человека обнаружены в предсердиях, верхушке, в частности в желудочках с плотностью одна клетка на каждые десять тысяч кардиомиоцитов [20–22]. Считается, что ниши стволовых клеток сердца [19] преимущественно локализуются в участках с наименьшей механической нагрузкой. Максимальная нагрузка приходится на базальную и среднюю части стенки желудочка. При приближении к верхушке ЛЖ нагрузка снижается, но самой низкой она становится в предсердиях. Регулирование обновления кардиомиоцитов стволовыми клетками неоднородно: быстрее происходит в предсердиях и верхушке, медленнее – в основании и срединной части желудочков. Размеры ниш, локализованных в предсердиях, примерно в два раза крупнее размеров ниш желудочков. При этом число ниш, приходящихся на один миллиметр в предсердном и апикальном отде-

лах, примерно в восемь раз больше, чем в средней части и в основании желудочка [20, 23].

По мнению K. Vukusic и соавт. (2019), атриовентрикулярное соединение может представлять собой регион локализации ниш, стволовые клетки сердца которых будут способствовать процессам регенерации как клапана и предсердий, так и желудочков [20]. Эпикард также является источником клеток-предшественников, способных дифференцироваться в различные типы клеток, такие как гладкомышечные клетки, кардиомиоциты, эндотелиальные клетки и интерстициальные фибробласты. Клетки-предшественники эпикарда в основном способствуют образованию кардиомиоцитов во время раннего развития, а не во взрослом сердце [20].

Известно, что во время беременности в сердцах плодов количество интрамиокардиальных ниш увеличивается, а субэпикардиальных ниш постепенно снижается [24]. Рассеянные вдоль эпикардиальной области Scal-экспрессирующие стволовые клетки сердца обнаруживаются преимущественно в предсердии, межпредсердной перегородке, на границе предсердия и желудочка [20].

Из тканей сердца у детей «получены пять линий стволовых клеток сердца, которые интенсивно пролиферировали, экспрессировали маркеры кардиогенного происхождения и имели потенциал к дифференцировке в нескольких направлениях. При сравнении по характеристикам с описанными ранее клетками, получаемыми из миокарда взрослого человека, были им идентичны» (цит.) [25]. Клетки-предшественники c-kit⁺ ранее обнаруживались в предсердии и верхушке желудочка в эксперименте [20]. У детей, перенесших операцию на «открытом» сердце, исследование локализации и способности к пролиферации стволовых клеток, выделенных из ткани сердца, показало, что экспрессия c-kit была более высокой в предсердии по сравнению с желудочком. Максимальная экспрессия c-kit отмечена у новорожденных. Снижение с возрастом отмечено у детей старше двух лет по сравнению с младенцами [26]. Клетки-предшественники c-kit⁺ человека в три раза чаще встречаются у новорожденных, чем у детей старше двух лет [26]. Именно с клетками-предшественниками c-kit⁺ связан основной вклад в формирование новых кардиомиоцитов [27].

Установлено, что стволовые клетки сосуществуют с вновь генерируемым потомством [18]. Падение содержания стволовых клеток сердца с периода новорожденности до младенческого и детского возрастов сопровождается частичной утратой их регенеративного потенциала для восстановления пострадавшего миокарда [16]. В нише между стволовыми клетками, поддерживающими клетками, внеклеточным матриксом и сигнальными путями происходят многочисленные взаимодействия, управляющие судьбой стволовых клеток, сохраняющие их пул, регулирую-

щие пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток [20]. Субэпикардиальные телоциты способствуют восстановлению сердца, взаимодействуя со стволовыми клетками сердца. Обнаружено большее количество телоцитов в предсердиях, чем в желудочках. Телоциты образуют прямые наноконтакты с эндотелиальными клетками, перицитами, макрофагами, тучными клетками, фибробластами, стволовыми клетками, клетками-предшественниками и кардиомиоцитами. Влияние телоцитов на стволовые клетки осуществляется через факторы роста (VEGF) и микроРНК [20].

Стволовые клетки сердца стимулируют эндогенный процесс восстановления посредством паракриной сигнализации, прямого взаимодействия между клетками и/или переноса микроРНК, экзосом [16, 26]. При поступлении в кровоток экзосомы определяются в течение временного промежутка от 10–30 мин до 5 ч и более [28, 29]. Предоставлены ультраструктурные доказательства секреции клетками-предшественниками сердца экзосом и микровезикул в норме. Зафиксирована возможность поглощения экзосом кардиомиоцитами [30]. Секретированные стволовыми клетками сердца экзосомы представляют собой внеклеточные пузырьки, имеющие размер до 30–150 нм и содержащие микроРНК (miR-210, miR-132 и miR-146a-3p). МикроРНК экзосом выполняют разнообразные функции: участие в воспалительных реакциях, пролиферации, апоптозе, миграции клеток [31]. Миграцию эндотелиальных клеток плода человека усиливают экзосомы, секретлируемые клетками сердца [32]. Экзосомы, выделяемые кардиосферами, останавливают неблагоприятное ремоделирование ЛЖ сердца, снижая содержание коллагена, уменьшая гипертрофию кардиомиоцитов и одновременно повышая плотность сосудов [31, 34]. Экзосомы, полученные из стволовых клеток сердца новорожденных, обеспечивают восстановление и регенерацию сердца более эффективно, чем экзосомы детей и взрослых [28, 29]. Подобные эффекты обуславливают перспективность использования экзосом в детской кардиологии [35].

В отличие от классической точки зрения представленные данные современной литературы свидетельствуют о том, что сердце не является постмитотическим органом; оно сохраняет способность генерировать новые кардиомиоциты на протяжении всей взрослой жизни [12, 27]. Особый вклад в понимание механики ЛЖ и формирование типов скручивания детского сердца играет строение миокарда в различные возрастные периоды. «В процессе постнатального роста и развития миокард ребенка проходят этапы созревания от недифференцированного синцития с тонкими мышечными волокнами без поперечной исчерченности с большим количеством ядер на фоне незрелой соединительной

и эластической ткани у новорожденного до этапов дифференцировки миокарда (утолщение мышечных волокон, появление поперечной исчерченности, формирования септальных перегородок и субэндокардиального слоя) у детей первых двух лет. Считается, что дифференцировка и рост миокарда продолжается медленно до шести – десяти лет, а созревание гистологических структур проводящей системы заканчивается лишь к четырнадцати – пятнадцати годам» (цит.) [36]. Этапы постнатального развития детского сердца отличаются разным уровнем и скоростью гистогенетических процессов. До двух лет характерен быстрый темп роста и дифференцировки. Мышечные волокна сердца очень тонкие, слабо ограничены друг от друга, что придает миокарду вид все еще малодифференцированного образования; недостаточно выражена продольная фибриллярность; поперечная исчерченность еще незначительна; мышечные клетки богаты ядрами и количество ядер уменьшается, но увеличивается их объем. От рождения до двух лет – период интенсивного роста ткани сердца и относительно более медленного развития и дифференцировки ее элементов. В это время мышечные волокна особенно увеличиваются в толщину от 8–9 мкм у детей до двух лет и до 15 мкм у взрослых. Мышечные волокна утолщаются за счет увеличения саркоплазмы и толщины миофибрилл, более отчетливо становится поперечнополосатая исчерченность миофибрилл. До двух лет окончательно оформляются мышечные пучки, мышечные волокна мало изолируются друг от друга с помощью соединительной ткани и жировых клеток (цит.) [37]. В период от двух до десяти лет жизни дифференцировка продолжается более медленным темпом. Увеличивается толщина мышечных волокон и количество соединительной ткани, усиливается эластический аппарат сердца, увеличивается толщина миокарда главным образом за счет развития циркулярного слоя. К пяти – шести годам заметно увеличивается количество соединительной ткани и начинается формирование сосудистой системы сердца по магистральному типу [37].

Современные знания в области физиологии сердечно-сосудистой системы детского возраста позволяют считать, что миокард эмбрионов имеет характерные особенности: мало миофибрилл, относительно мало митохондрий, имеющих незрелую ультраструктуру, отсутствие Т-каналцев и организованного саркоплазматического ретикулума [38]. В кардиомиоцитах плода также отсутствуют Т-каналцы [39]. Митохондрии в сердцах плода и новорожденного связаны с миофибриллами, имеют более зрелую и сложную структуру крист по сравнению с эмбриональными кардиомиоцитами. Однако отличие от кардиомиоцитов взрослых заключается в меньших размерах митохондрий, которые нерегулярно «выровнены» вдоль мио-

фибрилл [38]. Кардиомиоциты новорожденных и взрослых структурно различаются [33]. У новорожденных и детей раннего возраста незрелость кардиомиоцитов проявляется в меньшем количестве миофибрилл, незрелости саркоплазматического ретикулума, особом составе контрактильных белков, низкой активности АТФ- и Ca^{2+} -каналов, их меньшем количестве, смене анаэробного гликолиза в конце эмбрионального периода на аэробный тип митохондриального дыхания в постнатальном периоде, большом объеме стромы с низким содержанием эластических волокон, незрелости механизмов нейрогуморальной регуляции [33, 40, 41]. В неонатальный период выявляются нерегулярные Т-каналцы, которые простираются до внутренней части клетки. Примерно через месяц после рождения система Т-каналцев развивается и в основном имеет признаки строения взрослого кардиомиоцита [39]. Установлено отсутствие Т-каналцев в юных кардиомиоцитах [39]. В случае преждевременных родов постепенное развитие сократительных единиц, Т-каналцев, симпатической иннервации и увеличение массы миокарда внезапно прерываются [42]. Существенное значение в формировании контрактильности детского сердца могут играть «различия биохимических и электрофизиологических характеристик кардиомиоцитов в эндо- и эпикардиальных слоях, определяемых по доле быстрых и медленных изоформ механоферментов V1 и V3, влияющих на механические свойства и обеспечивающих в конечном итоге эффективную функцию сердечной мышцы как единого целого» [43].

В образовании контрактильно-ротационных механизмов ЛЖ принимают участие ионные каналы, комбинация которых определяет электрофизиологические свойства проводящей системы и контрактильность тканей сердца. Комбинация изоформ белковых молекул, представляющих собой ионные каналы и расположенных в мембране кардиомиоцитов, в значительной степени зависит от возраста [40]. Ионные каналы в миокарде как доношенных, так и недоношенных новорожденных являются незрелыми, имеют выраженные особенности электрофизиологических свойств, образуя отличную от параметров взрослого деполяризацию. При незрелом электрофизиологическом фенотипе в незрелых кардиомиоцитах выявляется меньшее количество натриевых каналов и кальциевых каналов L-типа [39]. Мембранный потенциал незрелых кардиомиоцитов (≈ -60 мВ) отличается от зрелых клеток (≈ -90 мВ). В фетальный и постнатальный периоды ионные каналы претерпевают изменения, приводящие к приобретению и поддержанию зрелого электрофизиологического фенотипа сердца. Во время развития детского сердца созревание ионных каналов происходит не одномоментно, а в течение некоторого промежутка времени [39].

Таким образом, по мере развития клеток, которые в конечном итоге формируют взрослый фенотип, сердце претерпевает сложную серию структурных изменений [39]. К фенотипическим признакам зрелости кардиомиоцитов относят развитие ионных каналов, появление физиологически значимых структур, таких как Т-каналы [44–46], зрелый сократительный аппарат [45], повышение количества миофибрилл в единице площади поперечного сечения, увеличение количества β -адренэргических рецепторов, изменение гомеостаза кальция и уровня тропонина Т, созревание саркоплазматического ретикулула [40, 46]. Белки коннексин 43 и N-кадгерин, расположенные в специфических щелевых контактах или соединениях, распределяются во время внутриутробной жизни по окружности кардиомиоцитов, но по мере созревания сердца в постнатальный период постепенно концентрируются в интеркарированных дисках [40]. Необходимо отметить, что сложный многоэтапный процесс созревания клеток миокарда предполагает дифференцировку митохондрий, изменение типа энергетического метаболизма клеток, повышение их потребности в кислороде (переход к более интенсивному аэробному метаболизму) [39, 46].

Ограниченные способности контрактильности кардиомиоцитов у плодов и детей раннего возраста обусловлены в том числе особенностями молекулярного состава контрактильных белков кардиомиоцитов [39, 40, 43, 45]. Во время развития сердца присутствие некардиальных клеток, таких как фибробласты, эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки, нейроны и иммунные клетки, способствует созреванию кардиомиоцитов посредством межклеточных взаимодействий и/или паракринных сигналов [40]. Кардиомиоцитам человека требуются годы, чтобы достичь взрослой формы с точки зрения размера, формы, молекулярного состава, метаболизма и физиологической функции *in vivo* [39].

Рост эмбрионального/фетального сердца в основном достигается за счет пролиферации кардиомиоцитов. В постнатальный период гипертрофический рост сердца становится преобладающим, а размеры кардиомиоцитов у человека увеличиваются от десяти – двадцати до тридцати – сорока раз [39, 40] в течение первых двадцати лет жизни [27]. На постнатальной стадии развития стенка миокарда созревает в многослойную спирально организованную структуру, формируя сердечный выброс со 120 мл/мин (на поздних сроках беременности) до 1 700 мл/мин в неонатальный период и до ~5 000 мл/мин у взрослых [40].

С учетом традиционных и прогрессивных современных представлений о строении сердечно-сосудистой системы [47–49] на формирование различных нестатичных моделей вращательной механики ЛЖ детского сердца в процессе постна-

тального онтогенеза, с нашей точки зрения, влияют продолжающиеся в физиологическом режиме тканевая дифференцировка и рост камер сердца, организация миоархитектоники, ЛЖ (включая апикальные отделы) [48], морфо-функциональные характеристики фиброзного скелета [49] (рис. 1). Данный тезис подтверждают обнаруженные корреляции между параметрами апикального вращения ЛЖ и размерами/функцией митрального клапана сердца у здоровых добровольцев, что расширяет традиционные знания о природе вращательной механики ЛЖ в норме [50].

По мнению Y. Notomi и соавт. [1], у детей и взрослых существуют различные модели апикального и базального вращения ЛЖ, претерпевающие изменения с возрастом. В период грудного возраста, в раннем, подростковом и юношеском возрастах базальное вращение осуществляется «по часовой стрелке» с относительно постоянным апикальным вращением, в то время как в зрелом возрасте апикальное вращение увеличивается при относительно постоянном базальном вращении [1]. Необходимо десять – пятнадцать лет, чтобы в процессе роста сердца «переключить» направление вращения на уровне базальных сегментов с формы «против часовой стрелки» на вращение «по часовой стрелке» [50]. G.H. Al-Naami при обследовании детей в возрасте от периода новорожденности до восемнадцати лет отметил, что во всех обследуемых им возрастных группах апикальное и базальное вращение ЛЖ всегда происходило «против часовой стрелки», а увеличение параметров апикальной ротации установлено по мере взросления детей [2].

Индивидуальный анализ ротации ЛЖ на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц у здоровых детей в возрасте от одного месяца до восемнадцати лет, рожденных доношенными, позволил нам описать и классифицировать четыре варианта скручивания ЛЖ, являющихся нестатичными моделями вращательного движения ЛЖ в систолу (рис. 2) [3]. Весьма уместно, с нашей точки

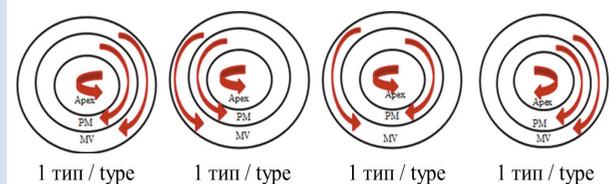


Рисунок 2. Направление движения апикальных, базальных сегментов ЛЖ и сегментов на уровне папиллярных мышц при различных типах скручивания ЛЖ у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными, в процессе постнатального роста и развития (проекция из апикальных сегментов) (собственные данные) [51]

Figure 2. Direction of movement of apical, basal LV segments and segments at the level of papillary muscles in various types of LV twisting in healthy children and adolescents born full-term during postnatal growth and development (projection from apical segments) (our own data) [51]

зрения, напомнить, что именно эти области детского сердца (на уровне базальных и верхушечных сегментов) характеризуются интенсивными процессами на тканевом уровне в период постнатального роста и развития [20, 24], а скручивание ЛЖ признано чувствительным индикатором не только систолической и диастолической функций, но и свойств

миокарда на молекулярном уровне [1]. Природа феномена трансформация вращательной механики ЛЖ в процессе роста детей и подростков может быть обусловлена фундаментальными изменениями миоархитектуры развивающегося сердца [1, 2].

Согласно собственным данным, 1-й тип («взрослый»), движение апикальных сегментов в систолу

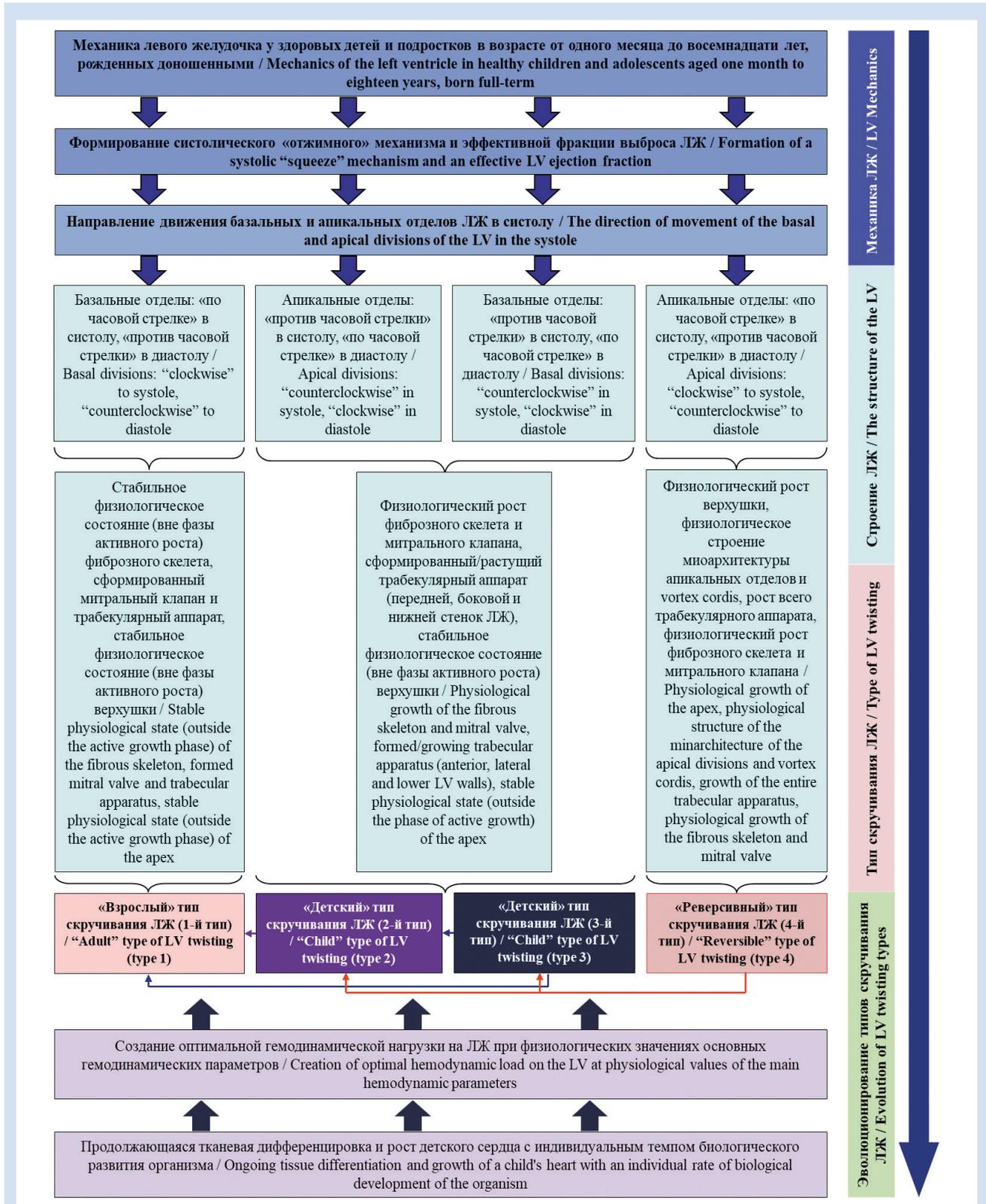


Рисунок 1. Механизмы формирования различных типов скручивания ЛЖ и их эволюционирование у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными, в процессе постнатального роста и продолжающейся тканевой дифференцировки сердца (гипотеза)
Figure 1. Mechanisms of formation of various types of LV twisting and their evolution in healthy children and adolescents born full-term during postnatal growth and ongoing tissue differentiation of the heart (hypothesis)

«против часовой стрелки», движение базальных сегментов и сегментов на уровне папиллярных мышц «по часовой стрелке») встречается у 58,33% детей и подростков; 2-й тип (однонаправленное вращение ЛЖ в систолу «против часовой стрелки» на уровне всех сегментов) – в 18,51% случаев; 3-й тип (однонаправленное вращение на уровне базальных и верхушечных сегментов «против часовой стрелки», а на уровне папиллярных мышц «по часовой стрелке») – в 13,88% случаев; 4-й тип («реверсивный», движение в систолу «по часовой стрелке» на уровне верхушечных сегментов и папиллярных мышц) – в 9,26% случаев [51].

Факт одновременного существования нестатичных вариантов механики ЛЖ у здоровых детей (рис. 2) [3], рожденных доношенными, позволяет нам предложить гипотезу эволюционирования торсионных процессов как обязательного условия постнатального роста и развития камер сердца. В основе данного эффекта лежит становление, поэтапное развитие ротационных механизмов и феномена «систолического отжима ЛЖ», обусловленных ростом сердца и сосудов, дифференцировкой тканей сердца.

Для подтверждения авторской гипотезы в течение пяти лет нашей исследовательской группой дважды в динамике (через три года) осмотрены 27 здоровых детей и подростков в возрасте от одного месяца до восемнадцати лет, рожденных доношенными. Выявленные закономерности трансформации типов скручивания ЛЖ в процессе постнатального развития представлены на рис. 3.

Установлено, что в процессе роста и развития детей и подростков меняется механика ЛЖ (см. рис. 3): третий тип скручивания ЛЖ может трансформироваться в первый и второй типы. Четвертый («реверсивный») тип скручивания ЛЖ может трансформироваться в третий и второй («детские») типы. В качестве доказательства вышесказанному на рис. 4 приведены два клинических примера, иллюстрирующих трансформацию скручивания ЛЖ из одного типа в другой [51]. Возможность иных вариантов трансформации типов скручивания ЛЖ (первого во второй, третий и т. д.) сегодня остается неизвестной. С нашей точки

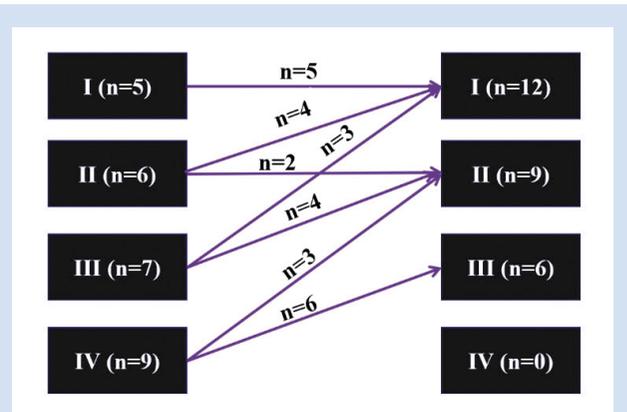
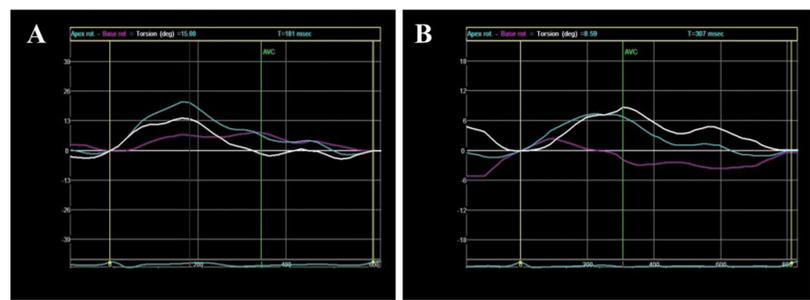


Рисунок 3. Эволюционирование типов скручивания ЛЖ у здоровых детей, рожденных доношенными, получавших естественное вскармливание, через три года после первого исследования (собственные данные) [51]

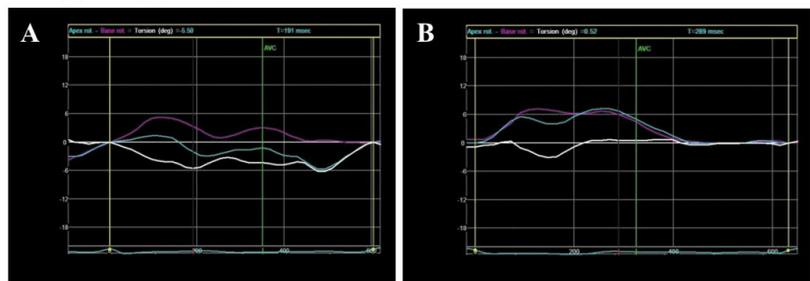
Figure 3. Evolution of LV twisting types in healthy full-term infants who received natural feeding three years after the first study (our own data) [51]



Кривые ротации на уровне базальных и верхушечных сегментов, скручивания ЛЖ в начале исследования и при повторном исследовании через 3 года ребенка *O.*, рожденного доношенным / Rotation curves at the level of the basal and apical segments, LV twisting at the baseline and during repeated examination 3 years later (child *O.*, born full-term)

A – исследование выполнено ребенку *O.* в возрасте 2 лет. Выявлен 2-й тип скручивания ЛЖ («детский» тип) / the examination was performed on the child *O.* at the age of 2 years. The 2nd type of LV twisting (“child” type) was revealed

B – исследование выполнено ребенку *O.* через 3 года после первого исследования в возрасте 5 лет. Зарегистрировано формирование 1-го типа скручивания ЛЖ («взрослый» тип) / the examination was performed on the child *O.* 3 years after the first one at the age of 5 years. The formation of the 1st type of LV twisting (“adult” type) was registered



Кривые ротации на уровне базальных и верхушечных сегментов, скручивания ЛЖ в начале исследования и при повторном исследовании через 3 года ребенка *K.*, рожденного доношенным / Rotation curves at the level of the basal and apical segments, LV twisting at the baseline and during repeated examination 3 years later (child *K.*, born full-term)

A – исследование выполнено ребенку *K.* в возрасте 1 года. Выявлен 4-й тип скручивания ЛЖ («реверсивный» тип) / the examination was performed on the child *K.* at the age of 1 year. Revealed the 4th type of LV twisting (“reversible” type)

B – исследование выполнено ребенку *K.* через 3 года после первого исследования в возрасте 4 лет. Зарегистрирован 2-й тип скручивания ЛЖ («детский» тип) / the examination was performed on child *K.* 3 years after the first examination at the age of 4 years. The 2nd type of LV twisting (“child” type) is registered

Рисунок 4. Трансформация типов скручивания ЛЖ у здоровых детей, рожденных доношенными, через 3 три года с момента первого исследования. Технология «след пятна» (speckle tracking imaging – 2D Strain). Кривые ротации на уровне базальных сегментов (окрашены в розовый цвет), на уровне верхушечных сегментов (окрашены в голубой цвет). Кривая скручивания ЛЖ окрашена в белый цвет

Figure 4. Transformation of LV twisting types in healthy children born full-term, 3 three years after the first observation. Speckle Tracking Imaging (2D Strain) technology. Rotation curves at the level of the basal segments (colored pink), at the level of the apical segments (colored blue). The LV twisting curve is painted white

зрения, очевидна практическая целесообразность применения новых полученных знаний, имеющих фундаментальное значение, поскольку в последнее время в результате действия комплекса факторов (биологических, экологических и социальных факторов, в том числе вследствие внедрения новых вспомогательных репродуктивных технологий) среди детей и подростков, рожденных доношенными, наблюдающихся амбулаторно в детских поликлиниках в группах здоровья I–II и не имеющих заболеваний сердца и сосудов, существенно возросла группа детей с индивидуальным темпом биологического развития организма.

Предложенная нами гипотеза эволюционирования типов скручивания ЛЖ подтверждает теоретический постулат о созревании вращательной механики ЛЖ в детстве, заключающийся в «изменении базального вращения, первоначально направленного «против часовой стрелки» в младенчестве до «нейтрального» в раннем детстве и демонстрирующего «взрослую» модель вращения «по часовой стрелке» у подростков» (цит.) [1, 2].

Таким образом, феномен формирования и одновременного существования различных нестатичных, трансформирующихся в иные варианты торсионной механики моделей эволюционно целесообразен, являет собой проявление общебиологической закономерности становления контрактильности детского и подросткового сердца в постнатальный период. Выявленные особенности ротационных механизмов ЛЖ, с нашей точки зрения, обусловлены «ростом, структурным и функцио-

нальным совершенствованием органов кровообращения, продолжающимися в течение всего периода детства и происходящими неравномерно, при неодинаковом созревании (тканевой дифференцировке) отдельных частей, на фоне интенсивно текущих процессов обмена, особенностей иннервации и нейрохимической регуляции» (цит.) [36]. Представленная выше информация подтверждает оригинальную гипотезу эволюционирования торсионных механизмов ЛЖ – важнейшую составляющую многогранных процессов постнатального онтогенеза, обеспечивающих эффективную работу детского и подросткового сердца в норме.

Конфликт интересов

Е.Н. Павлюкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.В. Колосова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.И. Унашева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.С. Карпов входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Публикация выполнена в соответствии с планом НИИ кардиологии Томского НИМЦ по фундаментальной теме «Фундаментальные аспекты формирования структурно-функциональных изменений сердца и сосудов в разных возрастных группах на доклинической, клинической стадиях и после гемодинамической коррекции сердечно-сосудистых заболеваний».

Информация об авторах

Павлюкова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор заведующая отделением атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3081-9477

Колосова Марина Владимировна, доктор медицинских наук профессор кафедры детских болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5550-5925

Унашева Аниса Исламгалиевна, аспирант Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7556-9379

Карпов Ростислав Сергеевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор научный руководитель Научно-исследовательского института кардиологии Федерального

Author Information Form

Pavlyukova Elena N., PhD, Professor, Head of the Department of Atherosclerosis and Ischemic Heart Disease of the Research Institute of Cardiology of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences" (Research Institute of Cardiology of the Tomsk NIMC), Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3081-9477

Kolosova Marina V., PhD, Professor at the Department of Pediatric Diseases of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5550-5925

Unasheva Anisa I., Postgraduate Student of the Research Institute of Cardiology of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences" (Research Institute of Cardiology of the Tomsk NIMC), Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7556-9379

Karpov Rostislav S., Academician of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Head of Science of the Research Institute of Cardiology of the Federal State Budgetary Scientific

государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), Томск, Российская Федерация; ORCID 0000-0002-7011-4316

Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences" (Research Institute of Cardiology of Tomsk NIMC), Tomsk, Russian Federation; ORCID 0000-0002-7011-4316

Вклад авторов в статью

ПЕН – вклад в концепцию исследования, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КМВ – вклад в концепцию исследования, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

УАИ – вклад в концепцию исследования, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КРС – вклад в концепцию исследования, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

PEN – contribution to the concept of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KMV – contribution to the concept of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

UAI – contribution to the concept of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KRS – contribution to the concept of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Notomi Y., Srinath G., Shiota T., Martin-Miklovic M. G., Beachler L., Howel, K., Thomas J. D. Maturation and adaptive modulation of left ventricular torsional biomechanics: Doppler tissue imaging observation from infancy to adulthood. *Circulation*. 2006; 113(21): 2534-2541. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537639.
2. Al-Naami G. H. Torsion of young hearts: a speckle tracking study of normal infants, children, and adolescents. *Europ. J. Echocardiogr*. 2010; 11(10):853–862. doi.org/10.1093/ejehocardiography/jeq078.
3. Павлюкова Е.Н., Колосова М.В., Унашева А.И., Карпов Р.С. Ротация и скручивание левого желудочка у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2017; 1:39-53.
4. Бородин Г.Н., Высоцкий Ю.А., Лебединский В.Ю., Поправко Е.М. Макроскопические изменения при формировании структур сердца на поздних этапах пренатального и всех этапах постнатального онтогенеза. *Бюллетень ВСИЦ РАМН*. 2010;3 (73): 202-205.
5. Urbanek K., Cabral-da-Silva M. C., Ide-Iwata N., Maestroni S., Delucchi F., Zheng H., Zerbin G. Inhibition of Notch1-Dependent Cardiomyogenesis Leads to a Dilated Myopathy in the Neonatal Heart. *Novelty and Significance. Circulation research*. 2010; 107(3): 429-44. doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.218487.
6. Leri A., Rota M., Pasqualini F. S., Goichberg P., Anversa P. Origin of cardiomyocytes in the adult heart. *Circulation research*. 2015; 116(1):150-166. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303595.
7. Mollova M., Bersell K., Walsh S., Savla J., Das L. T., Park S. Y., Kühn B. Cardiomyocyte proliferation contributes to heart growth in young humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013;110(4): 1446-1451. doi: 10.1073/pnas.1214608110.
8. Eschenhagen T., Bolli R., Braun T., Field L. J., Fleischmann B. K., Frisén J., Marbán E. Cardiomyocyte regeneration: a consensus statement. *Circulation*. 2017;136(7): 680-686. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029343.
9. Bergmann O., Zdunek S., Felker A., Salehpour M., Alkass K., Bernard S., Frisén J. Dynamics of cell generation and turnover in the human heart. *Cell*. 2015;161(7):1566-1575. doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.026.
10. Lázár E., Sadek H. A., Bergmann O. Cardiomyocyte renewal in the human heart: insights from the fall-out. *European heart journal*. 2017;38(30):2333-2342. doi.org/10.1093/eurheartj/ehx343.
11. Johnson J., Mohsin S., Houser S. R. Cardiomyocyte Proliferation as a Source of New Myocyte Development in the Adult Heart. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(15): 7764. doi: 10.3390/ijms22157764.
12. Jonker S.S., Louey S., Giraud G.D., Thornburg K.L., Faber J.J. Timing of cardiomyocyte growth, maturation, and attrition in perinatal sheep. *FASEB Journal*. 2015;29: 4346–4357. doi: 10.1096/fj.15-272013.
13. Vagnozzi R. J., Molkentin J. D., Houser S. R. New myocyte formation in the adult heart: endogenous sources and therapeutic implications. *Circulation research*. 2018; 123 (2): 159-176. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311208.
14. Jonker S.S., Zhang L., Louey S., Giraud G.D., Thornburg K.L., Faber J.J. Myocyte enlargement, differentiation, and proliferation kinetics in the fetal sheep heart. *Journal of Applied Physiology*. 2007a; 102: 1130–1142. doi.org/10.1152/jappphysiol.00937.2006.
15. Dewing J.M., Saunders V., O'Kelly I., Wilson D.I. Defining cardiac cell populations and relative cellular composition of the early fetal human heart. *PLoS One*. 2022;17(11):e0259477. doi: 10.1371/journal.pone.0259477.
16. Aguilar-Sanchez C., Michael M., Pennings S. Cardiac stem cells in the postnatal heart: lessons from development. *Stem Cells Int*. 2018;2018:1247857. doi: 10.1155/2018/1247857.
17. Chingale M., Zhu D., Cheng K., Huang K. Bioengineering Technologies for Cardiac Regenerative Medicine. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2021; 9: 361. doi. org/10.3389/fbioe.2021.681705.
18. Ferreira-Martins J., Ogórek B., Cappelletta D., Matsuda A., Signore S., D'Amario D., Iaffaldano G. Cardiomyogenesis in the Developing Heart Is Regulated by C-Kit-Positive Cardiac Stem Cells. *Novelty and Significance. Circulation research*. 2012;110(5):701-715. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.259507.
19. Leri A., Kajstura J., Anversa P. Role of cardiac stem cells in cardiac pathophysiology: a paradigm shift in human

- myocardial biology. *Circulation research*. 2011;109(8): 941-961. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.243154.
20. Mannino G., Russo C., Mauerer G., Musumeci G., Vicario N., Tibullo D., Lo Furno D. Adult stem cell niches for tissue homeostasis. *J Cell Physiol*. 2022;237(1):239-257. doi: 10.1002/jcp.30562.
21. Beltrami A.P., Barlucchi L., Torella D., Baker M., Limana F., Chimenti S. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell*. 2003;114:763-76. doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00687-1.
22. Leong Y. Y., Ng W. H., Ellison-Hughes G. M., Tan J. J. Cardiac Stem Cells for Myocardial Regeneration: They Are Not Alone. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2017; 4: 47. doi.org/10.3389/fcvm.2017.00047.
23. Голованова Т. А. Функциональные свойства культивируемых клеток сердца крыс: зрелых кардиомиоцитов, стволовых клеток и клеток-предшественников Автореф. дисс... канд. биол. наук. Санкт-Петербург; 2012.
24. Faa A., Podda E., Fanos V. Stem cell markers in the heart of the human newborn. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)*. 2016; 5 (2):e050204. doi.org/10.7363/050204.
25. Малашичева А. Б., Сабирова А. А., Козырев И. А., Головкин А. С., Худяков А. А., Костарева А. А. Сравнительная характеристика стволовых клеток сердца, полученных из миокарда детей и взрослых. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2015;14(3): 52-58.
26. Sano S., Sano T., Ishigami S., Ito T. Cardiac stem cell therapy: Does a newborn infant's heart have infinite potential for stem cell therapy?. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2022; 163(1): 242-247. doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.07.124.
27. Günthel M., Barnett P., Christoffels V. M. Development, proliferation, and growth of the mammalian heart. *Molecular Therapy*. 2018; 26(7):1599-1609. doi.org/10.1016/j.yth.2018.05.022.
28. Xu M. Y., Ye Z. S., Song X. T., Huang R. C. Differences in the cargos and functions of exosomes derived from six cardiac cell types: a systematic review. *Stem cell research & therapy*. 2019;10(1): 1-11. doi.org/10.1186/s13287-019-1297-7.
29. Garikipati V. N. S., Shoja-Taheri F., Davis M. E., Kishore R. Extracellular Vesicles and the Application of System Biology and Computational Modeling in Cardiac Repair. *Circulation research*. 2018;123(2):188. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311215.
30. Barile L., Gherghiceanu M., Popescu LM, Moccetti T, Vassalli G. Ultrastructural evidence of exosome secretion by progenitor cells in adult mouse myocardium and adult human cardiospheres. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:354605. doi: 10.1155/2012/354605
31. Zheng D., Huo M., Li, B., Wang W., Piao H., Wang Y., Liu, K. The role of exosomes and exosomal microRNA in cardiovascular disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021;1810. doi.org/10.3389/fcell.2020.616161.
32. Vrijnsen K. R., Sluijter J. P. G., Schuchardt M. W. L., Van Balkom B. W. M., Noort W. A., Chamuleau S. A. J., Doevendans P. A. F. M. Cardiomyocyte progenitor cell-derived exosomes stimulate migration of endothelial cells. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2010;14(5):1064-1070. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01081.x.
33. Vujic A., Natarajan N., Lee R. T. Molecular mechanisms of heart regeneration. *Seminars in cell & developmental biology*. Academic Press, 2020; 100:20-28. doi: 10.1016/j.semcdb.2019.09.003.
34. Gallet R., Dawkins J., Valle J., Simsolo E., De Couto G., Middleton R., Marbán L. Exosomes secreted by cardiosphere-derived cells reduce scarring, attenuate adverse remodeling, and improve function in acute and chronic porcine myocardial infarction. *European heart journal*. 2017;38(3): 201-211. doi.org/10.1093/eurheartj/ehw240.
35. Michel-Behnke I., Pavo I., Recla S., Khalil M., Jux C., Schranz D. Regenerative therapies in young hearts with structural or congenital heart disease. *Translational pediatrics*. 2019; 8(2):140. doi: 10.21037/tp.2019.03.01.
36. Детские болезни. Под ред. Л.А. Исаевой. М.: Медицина; 1986. 592 с.
37. Кузьменко Ю.Ю., Маликов А.В. Некоторые аспекты морфологических особенностей сердечно-сосудистой системы до и после рождения. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018;1 (143):17-43.
38. Porter G. A., Hom J. R., Hoffman D. L., Quintanilla R. A., de Mesy Bentley K. L., Sheu S. S. Bioenergetics, mitochondria, and cardiac myocyte differentiation. *Progress in pediatric cardiology*. 2011;31(2):75-81. doi: 10.1016/j.ppedcard.2011.02.002.
39. Yang X., Pabon L., Murry C. E. Engineering adolescence: maturation of human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Circulation research*. 2014;114(3): 511-523. doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.300558.
40. Karbassi E., Fenix A., Marchiano S., Muraoka N., Nakamura K., Yang X., Murry C. E. Cardiomyocyte maturation: advances in knowledge and implications for regenerative medicine. *Nature Reviews Cardiology*. 2020; 17(6):341-359. doi: 10.1038/s41569-019-0331-x.
41. Payan S. M., Hubert F., Rochais F. Cardiomyocyte proliferation, a target for cardiac regeneration. 2020;1867(3):118461. doi.org/10.1016/j.bbamcr.2019.03.008.
42. Tampakakis E., Mahmoud A. I. The role of hormones and neurons in cardiomyocyte maturation. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. Academic Press.2021;118: 136-143. doi.org/10.1016/j.semcdb.2021.03.026.
43. Никитина Л. В., Копылова Г. В., Щепкин Д. В., Набиев С. Р., Бершицкий С. Ю. Исследование молекулярных механизмов актин-миозинового взаимодействия в сердечной мышце. *Успехи биологической химии*. 2015; (55):255-288.
44. Sun Y., Jiang C., Hong H., Liu J., Qiu L., Huang Y., Ye L. Effects of hypoxia on cardiomyocyte proliferation and association with stage of development. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;118: 109391. doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109391.
45. Ronaldson-Bouchard K., Ma S. P., Yeager K., Chen T., Song L., Sirabella D., unjak-Novakovic G. Advanced maturation of human cardiac tissue grown from pluripotent stem cells. *Nature*. 2018;556(7700):239. doi: 10.1038/s41586-018-0016-3.
46. Vrancken S. L., van Heijst A. F., de Boode W. P. Neonatal Hemodynamics: From Developmental Physiology to Comprehensive Monitoring. *Frontiers in pediatrics*. 2018; 6: 87. doi.org/10.3389/fped.2018.00087.
47. MacIver D.H., Stephenson R.S., Jensen B., Agger P., Sánchez-Quintana D., Jarvis J.C., Partridge J.B., Anderson R.H. The end of the unique myocardial band: Part I. Anatomical considerations. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(1):112-119. doi: 10.1093/ejcts/ezx290.
48. Захарова В. П., Трёмбовецкая Е. М., Савчук Т. В., Бацик Б.В., Руденко К.В., Руденко Е.В. Новые аспекты строения миокарда желудочков сердца. *Серце и сосуди*. 2014; 47(3): 35-43.
49. Trainini J., Lowenstein J., Beraudo M. Myocardial torsion and cardiac fulcrum. *Morphologie*. 2021;105(348):15. doi.org/10.1016/j.morpho.2020.06.010.
50. Nemes A., Kovács Z., Kormányos Á., Domsik P., Kalapos A., Ajtay Z., Lengyel C. Left ventricular apical rotation is associated with mitral annular function in healthy subjects. Results from the three-dimensional speckle-tracking echocardiographic MAGYAR-Healthy study. *Physiology International*. 2020;107(1):145-154. doi.org/10.1556/2060.2020.00002.
51. Унашева А.И. Механика левого желудочка у детей и подростков, рождённых доношенными. Автореф. дисс... канд. мед. наук. Томск; 2021.

REFERENCES

1. Notomi Y., Srinath G., Shiota T., Martin-Miklovic M. G., Beachler L., Howel, K., Thomas J. D. Maturational and adaptive modulation of left ventricular torsional biomechanics: Doppler tissue imaging observation from infancy to adulthood. *Circulation*. 2006; 113(21): 2534-2541. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537639.
2. Al-Naami G. H. Torsion of young hearts: a speckle tracking study of normal infants, children, and adolescents. *Europ. J. Echocardiogr.* 2010; 11(10):853–862. doi.org/10.1093/ejehoccard/jeq078.
3. Pavlyukova E.N., Kolosova M.V., Unasheva A.I., Karpov R.S. Left Ventricle Rotation and Twist in children and adolescents born full-term. Functional and ultrasound diagnosis. 2017; 1: 39-53. (in Russian)
4. Borodina G.N., Vysotsky Y.A., Lebedinsky V.Y., Popravko E. M. Macroscopic changes to the formation of patterns of heart in late stage of prenatal and all stages of postnatal ontogenesis. *Bulletin ESSC RAMS*. 2010;3 (73): 202-205(in Russian)
5. Urbanek K., Cabral-da-Silva M. C., Ide-Iwata N., Maestroni S., Delucchi F., Zheng H., Zerbini G. Inhibition of Notch1-Dependent Cardiomyogenesis Leads to a Dilated Myopathy in the Neonatal Heart. *Novelty and Significance. Circulation research*. 2010; 107(3): 429-44. doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.218487.
6. Leri A., Rota M., Pasqualini F. S., Goichberg P., Anversa P. Origin of cardiomyocytes in the adult heart. *Circulation research*. 2015; 116(1):150-166. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303595.
7. Mollova M., Bersell K., Walsh S., Savla J., Das L. T., Park S. Y., Kühn B. Cardiomyocyte proliferation contributes to heart growth in young humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013;110(4): 1446-1451. doi: 10.1073/pnas.1214608110.
8. Eschenhagen T., Bolli R., Braun T., Field L. J., Fleischmann B. K., Frisén J., Marbán E. Cardiomyocyte regeneration: a consensus statement. *Circulation*. 2017;136(7): 680-686. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029343.
9. Bergmann O., Zdunek S., Felker A., Salehpour M., Alkass K., Bernard S., Frisén J. Dynamics of cell generation and turnover in the human heart. *Cell*. 2015;161(7):1566-1575. doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.026.
10. Lázár E., Sadek H. A., Bergmann O. Cardiomyocyte renewal in the human heart: insights from the fall-out. *European heart journal*. 2017;38(30):2333-2342. doi.org/10.1093/eurheartj/ehx343.
11. Johnson J., Mohsin S., Houser S. R. Cardiomyocyte Proliferation as a Source of New Myocyte Development in the Adult Heart. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(15): 7764. doi: 10.3390/ijms22157764.
12. Jonker S.S., Louey S., Giraud G.D., Thornburg K.L., Faber J.J. Timing of cardiomyocyte growth, maturation, and attrition in perinatal sheep. *FASEB Journal*. 2015;29: 4346–4357. doi: 10.1096/fj.15-272013.
13. Vagnozzi R. J., Molkentin J. D., Houser S. R. New myocyte formation in the adult heart: endogenous sources and therapeutic implications. *Circulation research*. 2018; 123 (2): 159-176. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311208.
14. Jonker S.S., Zhang L., Louey S., Giraud G.D., Thornburg K.L., Faber J.J. Myocyte enlargement, differentiation, and proliferation kinetics in the fetal sheep heart. *Journal of Applied Physiology*. 2007a; 102: 1130–1142. doi.org/10.1152/japplphysiol.00937.2006.
15. Dewing J.M., Saunders V., O'Kelly I., Wilson D.I. Defining cardiac cell populations and relative cellular composition of the early fetal human heart. *PLoS One*. 2022;17(11):e0259477. doi: 10.1371/journal.pone.0259477. .
16. Aguilar-Sanchez C., Michael M., Pennings S. Cardiac stem cells in the postnatal heart: lessons from development. *Stem Cells Int*. 2018;2018:1247857. doi: 10.1155/2018/1247857.
17. Chingale M., Zhu D., Cheng K., Huang K. Bioengineering Technologies for Cardiac Regenerative Medicine. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2021; 9: 361. doi.org/10.3389/fbioe.2021.681705.
18. Ferreira-Martins J., Ogórek B., Cappelletta D., Matsuda A., Signore S., D'amario D., Iaffaldano G. Cardiomyogenesis in the Developing Heart Is Regulated by C-Kit–Positive Cardiac Stem Cells. *Novelty and Significance. Circulation research*. 2012;110(5):701-715. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.259507.
19. Leri A., Kajstura J., Anversa P. Role of cardiac stem cells in cardiac pathophysiology: a paradigm shift in human myocardial biology. *Circulation research*. 2011;109(8): 941-961. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.243154.
20. Mannino G., Russo C., Maugeri G., Musumeci G., Vicario N., Tibullo D., Lo Furno D. Adult stem cell niches for tissue homeostasis. *J Cell Physiol*. 2022;237(1):239-257. doi: 10.1002/jcp.30562.
21. Beltrami A.P., Barlucchi L., Torella D., Baker M., Limana F., Chimenti S. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell*. 2003;114:763-76. doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00687-1.
22. Leong Y. Y., Ng W. H., Ellison-Hughes G. M., Tan J. J. Cardiac Stem Cells for Myocardial Regeneration: They Are Not Alone. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2017; 4: 47. doi.org/10.3389/fcvm.2017.00047.
23. Golovanova TA Functional properties of cultured rat heart cells: mature cardiomyocytes, stem cells and progenitor cells. (Dissertation). Sankt- Petersburg; 2012. (in Russian)
24. Faa A., Podda E., Fanos V. Stem cell markers in the heart of the human newborn. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)*. 2016; 5 (2):e050204. doi.org/10.7363/050204.
25. Malashicheva A. B., Sabirova A. A., Kozyrev I. A., Golovkin A. S., Khudyakov A. A., Kostareva A. A. Comparative characteristics of cardiac stem cells obtained from the myocardium of children and adults. *Regional circulation and microcirculation*. 2015;14(3):52-58. (in Russian)
26. Sano S., Sano T., Ishigami S., Ito T. Cardiac stem cell therapy: Does a newborn infant's heart have infinite potential for stem cell therapy?. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2022; 163(1): 242-247. doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.07.124.
27. Günthel M., Barnett P., Christoffels V. M. Development, proliferation, and growth of the mammalian heart. *Molecular Therapy*. 2018. 26(7):1599-1609. doi.org/10.1016/j.yth.2018.05.022.
28. Xu M. Y., Ye Z. S., Song X. T., Huang R. C. Differences in the cargos and functions of exosomes derived from six cardiac cell types: a systematic review. *Stem cell research & therapy*. 2019;10(1): 1-11. doi.org/10.1186/s13287-019-1297-7.
29. Garikipati V. N. S., Shoja-Taheri F., Davis M. E., Kishore R. Extracellular Vesicles and the Application of System Biology and Computational Modeling in Cardiac Repair. *Circulation research*. 2018;123(2):188. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311215.
30. Barile L, Gherghiceanu M, Popescu LM, Moccetti T, Vassalli G. Ultrastructural evidence of exosome secretion by progenitor cells in adult mouse myocardium and adult human cardiomyocytes. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:354605. doi: 10.1155/2012/354605
31. Zheng D., Huo M., Li, B., Wang W., Piao H., Wang Y., Liu, K. The role of exosomes and exosomal microRNA in cardiovascular disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021;1810. doi.org/10.3389/fcell.2020.616161.
32. Vrijnsen K. R., Sluijter J. P. G., Schuchardt M. W. L., Van Balkom B. W. M., Noort W. A., Chamuleau S. A. J., Doevendans P. A. F. M. Cardiomyocyte progenitor cell-derived

- exosomes stimulate migration of endothelial cells. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2010;14(5):1064-1070. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01081.x.
33. Vujic A., Natarajan N., Lee R. T. Molecular mechanisms of heart regeneration. *Seminars in cell & developmental biology*. Academic Press, 2020; 100:20-28. doi: 10.1016/j.semcdb.2019.09.003.
34. Gallet R., Dawkins J., Valle J., Simsolo E., De Couto G., Middleton R., Marbán L. Exosomes secreted by cardiosphere-derived cells reduce scarring, attenuate adverse remodelling, and improve function in acute and chronic porcine myocardial infarction. *European heart journal*. 2017;38(3): 201-211. doi.org/10.1093/eurheartj/ehw240.
35. Michel-Behnke I., Pavo I., Recla S., Khalil M., Jux C., Schranz D. Regenerative therapies in young hearts with structural or congenital heart disease. *Translational pediatrics*. 2019; 8(2):140. doi: 10.21037/tp.2019.03.01.
36. Детские болезни. Под ред. Л.А. Исаевой. М.: Медицина; 1986. 592 с. [Isaeva L.A., editor. *Children's diseases*. Moscow: Medicine; 1986. 592 p. (in Russian)]
37. Kuzmenko Yu.Yu., Malikov A.V. Some aspects of the morphological features of the cardiovascular system before and after birth. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 2018; 1(143):17-43. (in Russian)
38. Porter G. A., Hom J. R., Hoffman D. L., Quintanilla R. A., de Mesy Bentley K. L., Sheu S. S. Bioenergetics, mitochondria, and cardiac myocyte differentiation. *Progress in pediatric cardiology*. 2011;31(2):75-81. doi: 10.1016/j.ppedcard.2011.02.002.
39. Yang X., Pabon L., Murry C. E. Engineering adolescence: maturation of human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Circulation research*. 2014;114(3): 511-523. doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.300558.
40. Karbassi E., Fenix A., Marchiano S., Muraoka N., Nakamura K., Yang X., Murry C. E. Cardiomyocyte maturation: advances in knowledge and implications for regenerative medicine. *Nature Reviews Cardiology*. 2020; 17(6):341-359. doi: 10.1038/s41569-019-0331-x.
41. Payan S. M., Hubert F., Rochais F. Cardiomyocyte proliferation, a target for cardiac regeneration. 2020;1867(3):118461. doi.org/10.1016/j.bbamcr.2019.03.008.
42. Tampakakis E., Mahmoud A. I. The role of hormones and neurons in cardiomyocyte maturation. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. Academic Press.2021;118: 136-143. doi.org/10.1016/j.semcdb.2021.03.026.
43. Nikitina L. V., Kopylova G. V., Shchepkin D. V., Nabiev S. R., Bershtitsky S. Yu. Study of the molecular mechanisms of actin-myosin interaction in the heart muscle. *Advances in biological chemistry*. 2015; (55):255-288.(in Russian)
44. Sun Y., Jiang C., Hong H., Liu J., Qiu L., Huang Y., Ye L. Effects of hypoxia on cardiomyocyte proliferation and association with stage of development. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;118: 109391. doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109391.
45. Ronaldson-Bouchard K., Ma S. P., Yeager K., Chen T., Song L., Sirabella D., unjak-Novakovic G. Advanced maturation of human cardiac tissue grown from pluripotent stem cells. *Nature*. 2018;556(7700):239. doi: 10.1038/s41586-018-0016-3.
46. Vrancken S. L., van Heijst A. F., de Boode W. P. Neonatal Hemodynamics: From Developmental Physiology to Comprehensive Monitoring. *Frontiers in pediatrics*. 2018; 6: 87. doi.org/10.3389/fped.2018.00087.
47. MacIver D.H., Stephenson R.S., Jensen B., Agger P., Sánchez-Quintana D., Jarvis J.C., Partridge J.B., Anderson R.H. The end of the unique myocardial band: Part I. Anatomical considerations. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(1):112-119. doi: 10.1093/ejcts/ezx290.
48. Zakharova V.P., Trembovetskaya E.M., Savchuk T.V., Batsak B.V., Rudenko K.V., Rudenko O.V. New aspects of the heart ventricular myocardium structure. *Heart and vessels*. 2014; 47(3): 35-43. (In Ukraine)
49. Trainini J., Lowenstein J., Beraudo M. Myocardial torsion and cardiac fulcrum. *Morphologie*. 2021;105(348):15. doi.org/10.1016/j.morpho.2020.06.010.
50. Nemes A., Kovács Z., Kormányos Á., Domsik P., Kalapos A., Ajtay Z., Lengyel C. Left ventricular apical rotation is associated with mitral annular function in healthy subjects. Results from the three-dimensional speckle-tracking echocardiographic MAGYAR-Healthy study. *Physiology International*. 2020;107(1):145-154. doi.org/10.1556/2060.2020.00002.
51. Unasheva A.I. Mechanics of the left ventricle in children and adolescents born full-term. (Dissertation) Tomsk; 2021 (in Russian)

Для цитирования: Павлюкова Е.Н., Колосова М.В., Унашева А.И., Карпов Р.С. Эволюционирование торсионных механизмов в детском возрасте: современный взгляд на природу вращательной механики левого желудочка. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2023;12(1): 94-106. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-94-106

To cite: Pavlyukova E.N., Kolosova M.V., Unasheva A.I., Karpov R.S. Evolution of twisting mechanisms in childhood: a modern view on the nature of left ventricular rotational mechanisms. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2023;12(1): 94-106. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-94-106