



Развитие детского сердца и контрактильность от внутриутробного до постнатального периода

Павлюкова Е. Н.¹, Колосова М. В.², Унашева А. И.¹, Неклюдова Г. В.¹, Карпов Р. С.¹

Обзор литературы посвящен анализу современных данных об основных этапах развития и становления контрактильности детского сердца от внутриутробного до постнатального периода. Представленная информация позволит расширить традиционные представления по возрастной физиологии сердечно-сосудистой системы детского возраста, дополнив актуальными знаниями о закономерностях становления механики левого желудочка, о механизмах, влияющих на морфологию детского сердца, о генезе многообразия, эволюционной целесообразности одновременного существования различных контрактильно-ротационных моделей левого желудочка, обеспечивающих эффективную функцию сердца в процессе постнатального роста и развития, что весьма важно для работы неонатологов, педиатров, детских кардиологов и терапевтов.

Ключевые слова: дети, развитие сердца, контрактильность, скручивание левого желудочка.

Отношения и деятельность: нет.

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; ²Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия.

Павлюкова Е. Н.* — д.м.н., профессор, зав. отделением атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, ORCID: 0000-0002-3081-9477, Колосова М. В. — д.м.н., профессор кафедры детских болезней, ORCID: 0000-0002-5550-5925, Унашева А. И. — аспирант, ORCID: 0000-0002-8230-9583, Неклюдова Г. В. — аспирант, ORCID: 0000-0002-7556-9379, Карпов Р. С. — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель, ORCID: 0000-0002-7011-4316.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): pavluk@cardio-tomsk.ru

ЛЖ — левый желудочек.

Рукопись получена 03.09.2021

Рецензия получена 09.09.2021

Принята к публикации 26.11.2021



Для цитирования: Павлюкова Е. Н., Колосова М. В., Унашева А. И., Неклюдова Г. В., Карпов Р. С. Развитие детского сердца и контрактильность от внутриутробного до постнатального периода. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(1):4669. doi:10.15829/1560-4071-2022-4669

Child's heart development and contractility from prenatal to postnatal period

Pavlyukova E. N.¹, Kolosova M. V.², Unasheva A. I.¹, Neklyudova G. V.¹, Karpov R. S.¹

This literature review analyzes current data on the main stages of child's heart contractility development from prenatal to postnatal period. The presented information will expand the conventional ideas on the age-related cardiovascular physiology in children, supplementing with relevant knowledge about the patterns of left ventricular mechanics, and the mechanisms affecting child's heart morphology. In addition, we consider the evolutionary feasibility of the simultaneous existence of various left ventricular mechanics models, which ensure the effective cardiac function in the postnatal period. This is very important for the work of neonatologists, pediatricians, pediatric cardiologists and therapists.

Keywords: children, heart development, contractility, left ventricular twist.

Relationships and Activities: none.

Существенный вклад в понимание проблемы становления контрактильности детского сердца [1, 2] вносят современные знания о морфологических проявлениях продолжающегося в постэмбриональном периоде кардиального миогенеза [3, 4], об ультраструктурных изменениях в постнатальный период не завершившего морфогенез миокарда [5, 6] с точки зрения соотношения процессов гистогенеза — пролиферации, дифференцировки, миграции и клеточной гибели, последовательное протекание которых приводит к формированию миокарда в норме [7].

Традиционно длительное время сердце человека считалось постмитотическим органом, но новейшие

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; ²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

Pavlyukova E. N.* ORCID: 0000-0002-3081-9477, Kolosova M. V. ORCID: 0000-0002-5550-5925, Unasheva A. I. ORCID: 0000-0002-8230-9583, Neklyudova G. V. ORCID: 0000-0002-7556-9379, Karpov R. S. ORCID: 0000-0002-7011-4316.

*Corresponding author: pavluk@cardio-tomsk.ru

Received: 03.09.2021 **Revision Received:** 09.09.2021 **Accepted:** 26.11.2021

For citation: Pavlyukova E. N., Kolosova M. V., Unasheva A. I., Neklyudova G. V., Karpov R. S. Child's heart development and contractility from prenatal to postnatal period. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1):4669. doi:10.15829/1560-4071-2022-4669

достижения биологии стволовых клеток свидетельствуют об определённом потенциале самообновления во взрослом [8, 9] и детском [10, 11] возрастах. Доказана возможность роста сердца у детей до 2 лет за счёт увеличения количества кардиомиоцитов (при отсутствии признаков гипертрофии) [7]. Получены данные, подтверждающие возможность пролиферации кардиомиоцитов с момента рождения и до 20 лет [7], пока сердце не достигнет параметров взрослого возраста [12].

Однако большая часть пролиферации кардиомиоцитов происходит во время пренатального развития для увеличения массы сердца, соответствующую

щего возрастающим потребностям развивающегося эмбриона и плода. Существенным эпигенетическим фактором, влияющим на рост миокарда, признана механическая нагрузка [13]. В процессе развития сердце подвергается воздействию различных биомеханических сил [14]: сил, действующих на стенку со стороны потока крови (пульсирующее ламинарное напряжение сдвига, сила трения, параллельная стенке сосуда), давление внутри стенки миокарда — сила сокращения, формирующая напряжение на миокардиальных и эндотелиальных клеточно-клеточных соединениях; сил, влияющих на стенку миокарда — экстракардиального давления [15, 16]. Морфологические изменения, происходящие в процессе роста и развития сердца [17], определяются как механическими силами, оказывающими воздействие на стенку миокарда потоком крови [18, 19], так и наличием энергетических субстратов, таких как кислород и источники углерода, обуславливающих кардио-генез на клеточном и молекулярном уровнях [4].

Известно, что начало функционирования сердечно-сосудистой системы человека, представленной трубчатым образованием (tubular heart) [17, 18], соотносится с периодом (середина 4 нед. беременности), когда у эмбриона начинаются первые сокращения сердца [4]. Механизм работы сердца в эмбриональный период связывают с перистальтическими движениями, в которых волна сжатия, порождённая электрической активацией клеток миокарда, распространяется вдоль трубчатого сердца от каудальной части к краниально расположенному оттоку, вызывая движение крови [16, 20] и при этом оказывая наибольшую нагрузку в процессе сокращения на внутренние слои мышечной трубки в сравнении с концентрическими наружными слоями [21], что моделирует гистологическую структуру и функцию созревающего сердца [22]. Эмбриональное сердце начинает перекачивать кровь задолго до развития различных камер и клапанов, при этом на ранних стадиях сердечная трубка, имеющая форму подобно шланговому насосу, реализует вариант сердечной динамики, при которой присасывающее действие производится из-за распространения упругих волн в сердечной трубке [23]. Бесспорно, важный вклад в работу сердца в эмбриональный период вносит образование трабекул, значительно увеличивающих площадь поверхности, массу миокарда и жёсткость стенок, способствующих пассивной диффузии кислорода при отсутствии на ранней стадии коронарных сосудов, сердечным сокращениям, направлению движения крови из желудочка [16, 24]. Доказано влияние морфологии трабекул (в т.ч. уменьшение сложности организации) и в дальнейшем (в постнатальный период развития) на функцию взрослого сердца — трабекулы оказывают независимое от нагрузки влияние на диастолическое наполнение левого желудочка (ЛЖ), сокра-

тельную способность и системное давление [25]. Клетки эпикарда, для миграции которых необходим генерируемый при сердцебиении поток жидкости, проникают в субэпикардиальный компартмент и колонизируют лежащий в его основе миокард, способствуя дальнейшему росту развивающейся сердечной мышцы и коронарных сосудов, действуя в качестве важного источника митогенов для кардиомиоцитов и сосудов [26].

Наличие клеток крови (гематокрита) [18] и формирование собственно потока крови [22] оказывают комплексное воздействие на регуляцию процессов роста и развития эмбрионального сердца [27]. Возникающая механическая нагрузка [28, 29] определяет рост желудочков, процессы формообразования (способствуя созреванию, организации оптимальной архитектуры, спиральному расположению миофибрилл) и функцию на данном этапе развития [30, 31].

Изменение в дальнейшем формы сердца до вида “изогнутой трубки” сопровождается не только переменной типа движений, приближающихся к образцу скручивающейся модели, но и постепенным возрастанием скорости распространения импульсов с последующим изменением характера электромеханической активации к последовательности, встречающейся в зрелой модели, — от “верхушки к основанию” [20, 32]. Возникающий в данных условиях внутриутробный поток влияет на эмбриональное развитие сердца через трансдукцию сил сдвига на эндотелиальные слои [32]. Изменения картины течения вызывают макроскопические трансформации геометрии сердца, поскольку формирование вихревого кольца обеспечивает стабильное, повторяющееся и предсказуемое движение потока, регулирующего и оптимизирующего кардио-генез [22, 33].

Необходимо отметить, что ранние кардиомиоциты содержат мало миофибрилл и митохондрий (с незрелой ультраструктурой), не имеют Т-трубочек и организованного саркоплазматического ретикулума. С течением времени сократительный аппарат заполняет миоплазму, а миофибриллярная структура становится более зрелой, увеличивается содержание саркоплазматического ретикулума, Т-трубочек и митохондрий. При этом даже после рождения структура кардиомиоцитов детского сердца остаётся незрелой [3, 9]. В образцах, полученных из сердец плодов человека на 11-21 нед. гестации, обнаруживаются ниши стволовых клеток сердца, локализованные в субэпикардиальной и интрамиокардиальной областях [10], выделена популяция примитивных мезенхимальных стволовых клеток, способных дифференцироваться *in vitro* в кардиомиоциты [11].

Анализ организации кардиомиоцитов сердец здоровых плодов человека позволил сделать заключение об отсутствии “полного сходства с моделью упло-

щенной ленты Torrent-Guasp” [34], формирующейся спиральной ориентации миофибрилл (19 нед. гестации) [35], изотропности (10-14 нед. гестации), трансформирующейся в анизотропность (14-19 нед. гестации) и созревающей лишь после рождения ламинарной структуре [30, 35].

Исследование контрактильно-ротационных механизмов ЛЖ с использованием технологии “след пятна” (Speckle Tracking Imaging — 2D Strain) у плодов человека на сроке гестации 38-39 нед. выявило несколько вариантов контрактильно-ротационных моделей движения [36]. В 30% наблюдений обнаружен “реверсивный” тип движения ЛЖ (апикальные отделы вращаются в систолу “по часовой стрелке”) [36], что может быть следствием интенсивного роста сердца в большей степени в длину за счет роста апикальных отделов, согласуется с данными оригинальных публикаций [8, 37] и не противоречит современным представлениям о процессах продолжающейся тканевой дифференцировки миокарда [10, 38]. Формирование “детского” типа скручивания ЛЖ в систолу у плодов на поздних сроках гестации, вероятно, связано с активным ростом фиброзного остова сердца [36, 39].

Изучение характеристик потока крови ЛЖ здоровых плодов человека, воздействующих на процессы роста и развития детского сердца во внутриутробный период, свидетельствует о значительных различиях по сравнению с потоками в сердцах взрослых добровольцев из-за особенностей морфологии сердца и повышенной частоты сердечных сокращений. Вращательное течение крови с образованием вихрей и близость стенок к вихревому потоку подвергают структуру сердца воздействию усиленного напряжения сдвига, достигающего 0,4-1,2 Па в фазу диастолы и 1,5-3,9 Па в фазу систолы [22].

Переход от внутриутробной жизни к внематочному периоду представляет собой самый сложный период адаптации, присутствующий в опыте человеческого развития. При рождении потеря плаценты лишает плод важного источника энергетических субстратов и гормонов, а удаление пуповины и вовлечение в дыхание лёгких вместе с воздействием на новорожденного относительно холодной окружающей среды запускают как физические, так и эндокринные сигналы (кортизол, гормоны щитовидной железы, катехоламины), обеспечивающие выживание после рождения [4]. Исследованные образцы сердца с использованием маркеров CD44, CD117 (c-kit), Isl1, WT1 и Wnt1 у детей, рождённых на 29-34 нед. гестации, содержали ниши стволовых клеток сердца, наиболее часто локализованные в субэпикардиальных областях и находившиеся в тесном контакте с эпикардом. Кардиальные стволовые/прогениторные клетки идентифицированы в виде крупных клеток с овальными ядрами, скудной цитоплазмой и не-

четкими границами, расположенные в нишах и изредка проявлявшие тенденцию к группировке [10, 12]. Ниши представляли собой большие и сложные структуры [10], наиболее часто встречающиеся в области предсердий и верхушки [8], образованные недифференцированными стволовыми/прогениторными клетками и клетками других типов (перициты, телоциты, фибробласты, эндотелиальные клетки) [12]. Ниши связаны с окружающим эпикардом и с соседними кардиомиоцитами. Умеренное увеличение числа интрамиокардиальных ниш стволовых клеток сердца при рождении свидетельствует о существовании механизма “переключения” между субэпикардиальными и интрамиокардиальными нишами [10].

На ранних стадиях постнатального развития человека кардиомиоциты могут пролиферировать, тогда как гипертрофия кардиомиоцитов типична для взрослой стадии, когда основная масса кардиомиоцитов моноклеарны, а клетки имеют большие размеры по сравнению с эмбриональными кардиомиоцитами [40, 41]. Современные знания в области физиологии сердечно-сосудистой системы детского возраста свидетельствуют: у новорожденных сердечная мышца по своей структуре имеет высокое сходство с миокардом эмбрионов — резко выражена синцитиальность, миокард представляет собой неразделенный мышечный пласт с большим количеством ядер в клетках, выраженной густой сетью преколлагеновых волокон, идущих по длиннику мышечных волокон [9, 42].

В перинатальном периоде кардиомиоциты претерпевают значительные структурные изменения, трансформируясь из мелких, круглых клеток без признаков организации структуры в крупные, цилиндрические клетки с высокоорганизованными структурами [12]: отмечается увеличение длины и отношение длины к ширине клетки, выявляются более организованные миофибриллы, значительно изменяется локализация ионных каналов, происходит созревание межклеточных соединений — интеркалярных дисков [4], появляются Т-трубочки, обеспечивающее эффективное возбуждение и сокращение, оптимизируется количество и структура митохондрий, происходит перераспределение изоформ контрактильных белков, формируя более эффективное сокращение [3]. Установлено, что сердцу человека в течение беременности свойственна низкая сократительная способность, медленные темпы релаксации и изменения параметров в различные сроки гестации. Данный факт может быть результатом экспрессии определённых изоформ белков и структурного созревания тканей сердца [43]. Неонатальный миокард также развивает меньшую силу, чем миокард у взрослого человека [1], однако после рождения кардиомиоциты увеличивают содержание миофибрилл и саркоплазматического ретикулума [12], их

повышенная сократимость становится результатом изменений содержания изоформ контрактильных белков [3]. Вскоре после рождения содержание фетальной изоформы тайтина N2BA “переключается” на изоформу N2B [1, 3], приводя к увеличению пассивного напряжения при заданной длине саркомера и увеличивая жесткость миокарда, компенсируя значительное возрастание конечно-диастолического объема ЛЖ, который повышается в 100 раз с периода поздней стадии беременности до стадии взрослого человека. При созревании кардиомиоцитов отмечается “переключение” синтеза изоформы тяжелой цепи миозина с α -МНС на β -МНС [3, 4]. Тропонин I (TnI), первоначально присутствующий в виде изоформы TnI (ssTnI), вскоре после рождения заменяется изоформой (cTnI) [3, 4], что важно для формирования более сильных сокращений [40, 41].

Интеркалярные диски, представляющие собой кардиоспецифичные межклеточные соединительные комплексы, содержащие десмосомы, обеспечивающие быструю передачу сокращения, электрических сигналов между кардиомиоцитами и обнаруженные у плода человека [4, 41], полностью не завершают своё формирование у детей до 7 лет [3, 12].

Доказано, что в “пределах одного срока гестации “хондронидная” ткань фиброзного скелета детского сердца имеет качественные и количественные отличия в волокнистом и клеточном составе в различных гистотопографических участках мягкого остова сердца: правый и левый фиброзные треугольники состоят из ретикулярных и коллагеновых волокон, при этом ретикулярные волокна, формирующие левый фиброзный треугольник, сильно извиты и расположены соответственно его сторонам. Необходимо отметить, что одна из сторон правого фиброзного треугольника не сформирована, а волокнистые структуры плавно переходят в центральное фиброзное тело, которое в процессе роста и развития приобретает четырехугольную форму с оформленными отрогами разной толщины. К рождению процесс формирования фиброзных колец и треугольников, центрального фиброзного тела не завершен” [39]. У новорожденных и детей первых лет жизни фиброзные кольца состоят из тонких пучков коллагеновых и небольшого количества эластических волокон, расположенных рыхло, среди которых имеется значительное количество фиброцитов. В старших возрастных группах пучки коллагеновых волокон становятся толще, количество фиброцитов уменьшается. Гистологическая картина фиброзного кольца митрального клапана у взрослых иная: оно состоит из однородных сравнительно толстых пучков коллагеновых волокон, между которыми располагаются единичные фибробласты, эластических волокон мало, они находятся главным образом в области основания створок, встречаются и мышечные волокна, ориентация пучков волокон

в основном циркулярная, но часть пучков расположена радиально, переходя в мускулатуру предсердия и желудочка, а также в створки клапана [42, 44].

Во время постнатального развития сердца активному созреванию кардиомиоцитов [40, 41], количество которых составляет 76% у новорожденных, 88% у детей и 86% у взрослых ($p < 0,01$), способствуют присутствующие некардиальные клетки (эндотелиальные, гладкомышечные, иммунные клетки, фибробласты) посредством межклеточных взаимодействий и/или паракринных сигналов [12]. Фибробласты интенсивно участвуют в генерации экстрацеллюлярного матрикса детского сердца, который метаболически активен, непрерывно реконструируется со скоростью оборота в среднем 80-120 дней [8, 41], подвергаясь локальной деградации для обеспечения миграции и пролиферации клеток, и в котором после рождения начинают откладываться различные белки (коллагены I, II, V типов, фибронектин, витронектин), формирующие структурную поддержку ткани [41, 44].

На постнатальном этапе развития стенка миокарда трансформируется в многослойную, спирально организованную мышцу [8, 30, 42], обеспечивающую эффективную контрактильную функцию (формируя различные варианты контрактильно-торсионных механизмов) [45, 46]. Спиральная организация миокарда желудочков позволяет осуществляться сложному варианту движения — систолическому скручиванию — движению подобно “отжиму мокрого полотенца” [47, 48], во многом определяющему эффективную насосную функцию ЛЖ. Базальные отделы ЛЖ при скручивающем движении вращаются в систолу “по часовой стрелке”, а апикальные — “против часовой стрелки”, формируя “взрослый” тип [1, 2]. Поскольку сила вращения (скручивания) признана основным показателем насосной функции ЛЖ, то изучение природы механики вращения, имеющей отличительные особенности в детском возрасте (за счёт формирования “детских” и “реверсивных” типов скручивания), крайне необходимо [1, 36].

Традиционно под созреванием контрактильно-торсионных механизмов в детском и подростковом возрасте ранее понималась трансформация направления вращения базальных отделов ЛЖ в систолу — с направления “против часовой стрелки” на вращение в противоположном направлении (“по часовой стрелке”) при неизменном движении апикальных отделов [1, 2]. Ряд современных исследований с использованием технологии “след пятна” (Speckle Tracking Imaging — 2D Strain) доказывают активное участие в процессах постнатального роста и развития апикальных отделов ЛЖ, демонстрирующих “реверсивный” характер вращения у здоровых плодов и детей различного возраста [36, 45].

Изменение направления движения в систолу на уровне апикальных отделов с вращения “по часовой

стрелке” на направление “против часовой стрелки” у здоровых детей в постнатальный период требует несколько лет [46]. Для “переключения” направления вращения на уровне базальных сегментов сердца с формы “против часовой стрелки” на вращение “по часовой стрелке” в процессе роста и развития в детском возрасте необходимо порядка 10-15 лет [1], что подтверждает возможность эволюционирования различных типов скручивания и раскручивания ЛЖ из одного типа в другой [2] в процессе онтогенеза у здоровых детей и подростков в возрасте от 1 мес. до 18 лет, рождённых доношенными [1, 46].

В основе формирования феномена систолического скручивания и трансформации моделей вращательного движения в систолу и диастолу могут лежать изменения миоархитектуры, включая преобразование угла направления эпикардиальных волокон; продолжающееся формирование процессов раскручивания в диастолу (определяемых формирующимся кальциевым гомеостазом, состоянием саркоплазматического ретикула, изменениями в соединительной ткани, содержанием изоформ тайтина) [1, 36]; рост и развитие фиброзного остова детского сердца [39, 44]. Совокупность обозначенных выше факторов, определяющих становление и развитие контрактильно-ротационных механизмов, с высокой степенью вероятности в итоге способствует увеличению сердечного выброса (со 120 мл/мин у плода на 15-20 нед. беременности до 1700 мл/мин в неонатальной период и до ~5000 мл/мин

у взрослых) [40, 41] и оптимизации структуры потока [22, 29].

Заключение

Таким образом, появление новых знаний фундаментального характера по возрастной физиологии сердечно-сосудистой системы, дополняющих традиционные представления о закономерностях становления механики ЛЖ в детском и подростковом возрасте, предполагает понимание механизмов, влияющих на морфологию детского сердца, изучение генеза и эволюционной целесообразности одновременного существования различных контрактильно-ротационных моделей ЛЖ, обеспечивающих эффективную работу сердца в процессе постнатального роста и развития. При анализе развития контрактильности ЛЖ сердца в детском возрасте необходимо учитывать общие закономерности глобальной поэтапной перестройки миокарда, происходящие во внутриутробный и в постнатальный периоды, а также существенную роль совокупности факторов, определяющих свойства сердечной ткани — состояние внеклеточного матрикса, межклеточных связей, вставочных дисков, ион-транспортных систем, гомеостаза кальция, контрактильных белков, особенности строения микроциркуляторного русла.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Notomi Y, Srinath G, Shiota T, et al. Maturation and adaptive modulation of left ventricular torsional biomechanics. *Circulation*. 2006;113:2534-41. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537639.
- Al-Naami GH. Torsion of young hearts: a speckle tracking study of normal infants, children, and adolescents. *Eur. J. Echocardiogr.* 2010;11(10):853-62. doi:10.1093/ejehocardi/jeq078.
- Yang X, Pabon L, Murry CE. Engineering adolescence: maturation of human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Circ. Res.* 2014;114(3):511-23. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.300558.
- Marchianò S, Bertero A, Murry CE. Learn from Your Elders: Developmental Biology Lessons to Guide Maturation of Stem Cell-Derived Cardiomyocytes. *Pediatr. Cardiol.* 2019;40(7):1367-87. doi:10.1007/s00246-019-02165-5.
- Padula SL, Velayutham N, Yutzey KE. Transcriptional Regulation of Postnatal Cardiomyocyte Maturation and Regeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(6):3288. doi:10.3390/ijms22063288.
- Faber JW, Hagoort J, Moorman AF, et al. Quantified growth of the human embryonic heart. *Biol. Open.* 2021;10(2):bio057059. doi:10.1242/bio.057059.
- Yester JW, Kühn B. Mechanisms of cardiomyocyte proliferation and differentiation in development and regeneration. *Curr. Cardiol. Rep.* 2017;19(2):13. doi:10.1007/s11886-017-0826-1.
- 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.
- Porter Jr GA, Hom JR, Hoffman DL, et al. Bioenergetics, mitochondria, and cardiac myocyte differentiation. *Prog. Pediatr. Cardiol.* 2011;31(2):75-81. doi:10.1016/j.ppedcard.2011.02.002.
- Faa A, Podda E, Fanos V. Stem cell markers in the heart of the human newborn. *J. Pediatr. Neonat. Individual. Med.* 2016;5(2):e050204. doi:10.7363/050204.
- Garikipati VNS, Singh SP, Mohanram Y, et al. Isolation and characterization of mesenchymal stem cells from human fetus heart. *PLoS One.* 2018;13(2):e0192244. doi:10.1371/journal.pone.0192244.
- Popescu LM, Curici A, Wang E, et al. Telocytes and putative stem cells in ageing human heart. *J. Cell. Mol. Med.* 2015;19(1):31-45. doi:10.1111/jcmm.12509.
- Buffinton CM, Faas D, Sedmera D. Stress and strain adaptation in load-dependent remodeling of the embryonic left ventricle. *Biomech. Model. Mechanobiol.* 2013;12(5):1037-51. doi:10.1007/s10237-012-0461-0.
- Samsa LA, Yang B, Liu J. Embryonic cardiac chamber maturation: Trabeculation, conduction, and cardiomyocyte proliferation. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2013;163(3):157-68. doi:10.1002/ajmg.c.31366.
- Courchaine K, Rykiel G, Rugonyi S. Influence of blood flow on cardiac development. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2018;137:95-110. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2018.05.005.
- Goenezen S, Rennie MY, Rugonyi S. Biomechanics of early cardiac development. *Biomech. Model. Mechanobiol.* 2012;11(8):1187-204. doi:10.1007/s10237-012-0414-7.
- Buijtenendijk MFJ, Barnett P, van den Hoff MJB. Development of the human heart. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2020;184(1):7-22. doi:10.1002/ajmg.c.31778.
- Battista NA, Lane AN, Miller LA. On the dynamic suction pumping of blood cells in tubular hearts. *Women in Mathematical Biology.* 2017;211-31. doi:10.1007/978-3-319-60304-9_11.
- Goenezen S, Chivukula VK, Midgett M, et al. 4D subject-specific inverse modeling of the chick embryonic heart outflow tract hemodynamics. *Biomech. Model. Mechanobiol.* 2016;15(3):723-43. doi:10.1007/s10237-015-0720-y.
- Sengupta PP, Korinek J, Belohlavek M, et al. Left ventricular structure and function: basic science for cardiac imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;48(10):1988-2001. doi:10.1016/j.jacc.2006.08.030.
- Pasipoularides A. Diastolic filling vortex forces and cardiac adaptations: probing the epigenetic nexus. *Hellenic J. Cardiol.* 2012;53(6):458-69.
- Salman HE, Yalcin HC. Computational Modeling of Blood Flow Hemodynamics for Biomechanical Investigation of Cardiac Development and Disease. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2021;8(2):14. doi:10.3390/jcdd8020014.
- Wang S, Larina IV. Live mechanistic assessment of localized cardiac pumping in mammalian tubular embryonic heart. *J. Biomed. Opt.* 2020;25(8):1-19. doi:10.1117/1.JBO.25.8.086001.

24. Vedula V, Seo JH, Lardo AC, et al. Effect of trabeculae and papillary muscles on the hemodynamics of the left ventricle. *Theor. Comput. Fluid Dyn.* 2016;30:3-21. doi:10.1007/s00162-015-0349-6.
25. Meyer HV, Dawes TJW, Serrani M, et al. Genetic and functional insights into the fractal structure of the heart. *Nature.* 2020;584(7822):589-94. doi:10.1038/s41586-020-2635-8.
26. Simões FC, Riley PR. The ontogeny, activation and function of the epicardium during heart development and regeneration. *Development.* 2018;145(7):dev155994. doi:10.1242/dev.155994.
27. Rennie MY, Gahan CG, López CS, et al. 3D imaging of the early embryonic chicken heart with focused ion beam scanning electron microscopy. *Microsc. Microanal.* 2014;20(4):1111-9. doi:10.1017/S1431927614000828.
28. Pasipoularides A. Mechanotransduction mechanisms for intraventricular diastolic vortex forces and myocardial deformations: Part 1. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2015;8(1):76-87. doi:10.1007/s12265-015-9611-y.
29. Groves AM, Durighel G, Finnemore A, et al. Disruption of intracardiac flow patterns in the newborn infant. *Pediatr. Res.* 2012;71(4 Pt1):380-5. doi:10.1038/pr.2011.77.
30. Nishitani S, Torii N, Imai H, et al. Development of Helical Myofiber Tracts in the Human Fetal Heart: Analysis of Myocardial Fiber Formation in the Left Ventricle From the Late Human Embryonic Period Using Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging. *J. Am. Heart Assoc.* 2020;9(19):e016422. doi:10.1161/JAHA.120.016422.
31. Goktas S, Uslu FE, Kowalski WJ, et al. Time-Series Interactions of Gene Expression, Vascular Growth and Hemodynamics during Early Embryonic Arterial Development. *PLoS One.* 2016;11(8):e0161611. doi:10.1371/journal.pone.0161611.
32. Sedmera D. Hemodynamics during development and postnatal life. *Congenital Heart Diseases: The Broken Heart.* Springer, Vienna, 2016. c. 97-107. doi:10.1007/978-3-7091-1883-2_9.
33. Arvidsson PM, Kovács SJ, Töger J, et al. Vortex ring behavior provides the epigenetic blueprint for the human heart. *Sci. Rep.* 2016;6(1):22021 doi:10.1038/srep22021.
34. Jouk PS, Truong BL, Michalowicz G, et al. Postnatal myocardium remodelling generates inhomogeneity in the architecture of the ventricular mass. *Surg. Radiol. Anat.* 2018;40(1):75-83. doi:10.1007/s00276-017-1945-5.
35. Mekkaoui C, Porayette P, Jackowski MP, et al. Diffusion MRI tractography of the developing human fetal heart. *PLoS One.* 2013;8(8):e72795. doi:10.1371/journal.pone.0072795.
36. Patey O, Carvalho JS, Thilaganathan B. Left ventricular torsional mechanics in term fetuses and neonates. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020;55(2):233-41. doi:10.1002/uog.20261.
37. Sedmera D, Thompson RP. Myocyte proliferation in the developing heart. *Dev. Dyn.* 2011;240(6):1322-34. doi:10.1002/dvdy.22650.
38. Kosharny VV, Slobodyan AN, Abdul-Ogly LV, et al. Features of the formation of the heart wall and its spatial orientation at the stages of prenatal ontogenesis: Monograph. Dnipro: "Serednyak T.K.", 2017. 148 p. (In Russ.) Кошарный В.В., Слободян А.Н., Абдул-Оглы Л.В. и др. Особенности формообразования стенки сердца и его пространственной ориентации на этапах пренатального онтогенеза: Монография. Днепр: "Середняк Т.К.", 2017. 148 с. ISBN: 978-617-7599-39.
39. Spirina GA. Some features of the heart morphology of human fetuses. *International Journal of Experimental Education.* 2010;7:63-5. (In Russ.) Спирина Г.А. Некоторые особенности морфологии сердца плодов человека. *Международный журнал экспериментального образования.* 2010;7:63-5.
40. Karbassi E, Fenix A, Marchiano S, et al. Cardiomyocyte maturation: advances in knowledge and implications for regenerative medicine. *Nature Reviews Cardiology.* 2020;17(6):341-59. doi:10.1038/s41569-019-0331-x.
41. Scuderì GJ, Butcher J. Naturally engineered maturation of cardiomyocytes. *Frontiers in cell and developmental biology.* 2017;5:50. doi:10.3389/fcell.2017.00050.
42. Mikhailov SS, Chukbar AV, Tsybulkin AG. Human anatomy: textbook: in 2 volumes. Ed. Kolesnikova LL. 5th ed., Rev. and add. GEOTAR-Medio. 2018, 704 p. (In Russ.) Михайлов С.С., Цыбулькин А.Г., Чукбар А.В. Анатомия человека: в двух томах. По ред. Колесников Л.Л. 5 издание. GEOTAR-Medio, 2018. 704 с. ISBN: 978-5-9704-1353-1.
43. Racca AW, Klaiman JM, Pioner JM, et al. Contractile properties of developing human fetal cardiac muscle. *J. Physiol. (London).* 2016;594:437-52. doi:10.1113/JP271290.
44. Saremi F, Sánchez-Quintana D, Mori S, et al. Fibrous skeleton of the heart: anatomic overview and evaluation of pathologic conditions with CT and MR imaging. *Radiographics.* 2017;37(5):1330-51. doi:10.1148/rg.2017170004.
45. Karnik R, Uppu SC, Tozzi M, et al. Abnormalities in Left Ventricular Rotation Are Inherent in Young Children with Repaired Tetralogy of Fallot and Are Independent of Right Ventricular Dilation. *Pediatr. Cardiol.* 2018;39(6):1172-80. doi:10.1007/s00246-018-1877-9.
46. Pavlyukova EN, Kolosova MV, Neklyudova GV, et al. Mechanics of the left ventricle in children aged 1 to 5 years, born with very low and extremely low body weight. *Ultrasound and functional diagnostics.* 2020;3:74-90. (In Russ.) Павлюкова Е.Н., Колосова М.В., Неклюдова Г.В. и др. Механика левого желудочка у детей в возрасте от 1 до 5 лет, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. *Журнал ультразвуковой и функциональной диагностики.* 2020;3:74-90. doi:10.24835/1607-0771-2020-3-74-90.
47. Buckberg GD, Nanda NC, Nguyen C. What Is the Heart? Anatomy, Form, Function, and Misconceptions. *Journal of Cardiovascular Development and Disease.* 2018;5(2):33. doi:10.3390/jcdd5020033.
48. Hoffman JIE. Will the real ventricular architecture please stand up? *Physiological reports.* 2017;5:18. doi:10.14814/phy2.13404.