



# Развитие и строение клапанного аппарата сердца с позиции клинициста

В.М. Деягин, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Василий Михайлович Деягин, delyagin-doktor@yandex.ru

Для цитирования: Деягин В.М. Развитие и строение клапанного аппарата сердца с позиции клинициста. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (50): 16–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-50-16-26

*Эмбриональное развитие сердца подвержено генетическим, биохимическим, механическим факторам и обуславливает дальнейшее развитие человека. Клапаны сердца имеют решающее значение в отношении направленного движения крови. Развитие клапанов сердца регулируется взаимодействием между различными типами сердечных клеток и зависит от характера кровотока. Многие ключевые генетические пути, участвующие в развитии клапанов, также связаны с заболеваниями клапанов. В статье обсуждаются молекулярные, клеточные и механические механизмы развития клапанов сердца и их роль в формировании врожденной и приобретенной патологии.*

**Ключевые слова:** сердце, анатомия, патология, физиология, клиника

До недавнего времени состояние клапанного аппарата оценивали по результатам морфологических исследований, а функцию – опосредованно, по тонам и шумам сердца. Внедрение в практику неразрушающих методик визуализационного контроля, особенно 3D-технологий, решительно изменило ситуацию. По образному выражению, прежние методы оценки прижизненной структуры и функции клапанов сердца были так же субъективны, как если бы мы оценивали звучание рояля, выбрасывая его в окно. Коренной перелом произошел при использовании ультразвуковых методов исследования – сравнительно недорогих, мобильных, с возможностью повторять исследования в динамике с необходимой частотой без вреда для больного. Появилась возможность прижизненно оценить анатомию клапанов, их пространственно-временные соотношения с окружающими структурами.

Понимание развития клапанов позволяет представить механизм формирования многих патологических процессов и предложить новые варианты лечения. Сердце как орган формируется очень рано, едва ли не первым, в то время как другие структуры эмбриона еще выглядят как ткань,

не сформировавшаяся в органы, сердце начинает функционировать, проталкивая кровь по эмбриону. Предсердия и желудочки оказываются отделены атриовентрикулярными клапанами (двустворчатым – бicuspidальным – митральным (две створки левого атриовентрикулярного клапана напоминают католическую митру, головной убор высокопоставленного клира, состоящую из двух частей, со стороны лба и затылка, каждая из которых имеет завершение конической формы) и трехстворчатым – трикуспидальным). Полулунные клапаны располагаются в основании аорты и легочной артерии, обеспечивая разграничение желудочков и выносного тракта.

Клапаны обеспечивают строго направленный поток крови по сердцу. Сокращение желудочков в период систолы выбрасывает кровь через открытые полулунные клапаны в аорту и легочную артерию. В это время закрытые атриовентрикулярные клапаны блокируют переток крови в предсердия. Сужильные нити, отходящие от сосочковых мышц, не дают возможности створкам атриовентрикулярных клапанов прогибаться в предсердия, создавая недостаточность клапанов с регургитацией крови. Соответственно в период диастолы кровь через



атриовентрикулярные отверстия при открытых митральном и трикуспидальном клапанах поступает в желудочки. Закрытые полулунные клапаны не позволяют крови вернуться в желудочки из магистральных сосудов. Такой цикл за период средней длительности жизни совершается 3 млрд раз. Зрелые клапаны выдерживают обратное давление при закрытии, напряжение при течении жидкости, напряжение изгиба и осевое растяжение, не повреждая клетки крови и не провоцируя ее коагуляцию. При этом они сохраняют свою структуру. Ни один из искусственных материалов, используемых для замещения пораженных клапанов человека, не выдерживает такой нагрузки длительное время.

Нарушение анатомического или функционального развития клапанов – самая частая причина патологии сердца. Аномалии клапанов могут не проявляться у детей, подростков и молодых взрослых, но возникают на поздних этапах жизни. В развитых странах патология клапанов выявляется у 10% людей в возрасте старше 65 лет. Клапанные структуры визуализируются в области синоатриального перехода на ранних стадиях эмбрионального развития. При самой ранней визуализации видно пространство между зачатком венозного клапана и развивающейся межпредсердной перегородкой. Этот венозный клапан позднее регрессирует. Правый клапан общего венозного синуса у многих людей сохраняется постнатально. Вентральная часть персистирует в устье коронарного синуса и известна как тебизиев клапан. Дорзальная часть у 5% взрослых (у детей обнаруживается чаще) персистирует как евстахиев клапан в устье нижней полой вены. Если сохраняется большой объем первоначального клапана, он в виде сети Хиари делит полость правого предсердия.

На внешней поверхности сигмовидного сердца появляется предсердно-желудочковая борозда (будущая венечная борозда). Предсердие сообщается с желудочком предсердно-желудочковым (ушко-видным) каналом, на стенках которого возникают вентральное и дорсальное утолщения – предсердно-желудочковые эндокардиальные валики. Из них впоследствии развиваются двух- и трехстворчатые клапаны. В устье артериального ствола образуются четыре эндокардиальных валика (два боковых, передний и задний), которые после формирования перегородки превращаются в полулунные заслонки клапанов аорты и легочного ствола. На четвертой неделе эмбриогенеза от верхнезаднего отдела внутренней поверхности общего предсердия в сторону предсердно-желудочкового отверстия начинает расти первичная межпредсердная перегородка, разделяющая общее предсердие на правое и левое. Первоначально разделение не полное: в перегородке сохраняется большое первичное межпредсердное отверстие. Справа от первичной перегородки от верхнезадней стенки предсердия растет вторичная межпредсердная перегородка, которая срастается с первичной, полностью разделяя оба предсердия.

Краниальный отдел вторичной перегородки прорывается, образуя овальное отверстие. В начале восьмой недели эмбриогенеза на заднеинтерной стенке закладки желудочков образуется складка – будущая межжелудочковая перегородка, которая растет вперед и вверх. Одновременно в артериальном стволе появляются две складки, которые растут навстречу друг другу и вниз. Сливаясь, они образуют аортолегочную перегородку, отделяющую восходящую часть аорты от легочного ствола, и делят четыре эндокардиальных валика на полулунные створки: одну переднюю и две задние для легочного ствола, две передние и одну заднюю для аорты. Продолжаясь вниз, перегородка растет навстречу межжелудочковой перегородке, образуя ее перепончатую часть. В результате возникновения межжелудочковой, аорто-легочной и межпредсердной перегородок образуется четырехкамерное сердце. В процессе развития сердце из шейной области постепенно опускается в грудную полость и меняет положение в зависимости от возраста [1].

Внутренняя структура клапанов сложная. Поверхность клапана покрыта однослойным эндотелием. Под ним находятся три слоя внеклеточного матрикса: со стороны предсердий или магистральных сосудов фиброзный слой (с превалированием коллагена), внутренний слой спонгиозный (протеогликаны), со стороны предсердий или желудочков располагается преимущественно эластин. Внутри спонгиозного слоя вкраплены интерстициальные клетки. У детей в отличие от взрослых коллагеновый и эластиновый слои развиты слабо. У женщин доля эластина выше, чем у мужчин. Чем старше человек, тем более выражен грубый коллагеновый слой. У стариков он постепенно подвергается деструкции с возможной кальцинацией. Створки митрального клапана поддерживаются сухожильными нитями от провисания в предсердие. Эти слои функционируют содружественно, обеспечивая прочность и долговечность клапанов. Центральный губчатый слой (протеогликаны) обеспечивает сжимаемость створок, фиброзный (коллагеновый) слой – прочность, эластин – гибкость. Эндотелиальные клетки клапанов, постоянно контактируя с кровью, обеспечивают питание интерстициальных клеток. Интерстициальные клетки модулируют структуру клапана. У здорового человека в отсутствие воспаления интерстициальные клетки находятся в покое, их пролиферативная активность и экспрессия гена внеклеточного матрикса низкие. При врожденных аномалиях развития клапанов, дисплазии соединительной ткани интерстициальные клетки активируются. В зависимости от вида патологии возникают врожденная недостаточность, стеноз либо при дисплазии соединительной ткани – миксоматозная дегенерация створок.

Рассмотрим молекулярно-генетические механизмы формирования клапанов. Примитивное сердце человека первоначально выглядит как трубочка, образованная снаружи клетками миокарда, изну-



три – эндотелием (эндокардом в будущем). Между миокардом и эндотелиальными клетками желеобразный слой, богатый гиалуроновой кислотой. Сердечная трубочка формирует направленную вправо петлю, появляются примитивные предсердия и желудочки и сразу же начинают сокращаться. После образования петли в месте контакта предсердия и желудочка, а также в области выносного тракта начинается «вздутие» желеобразного слоя, в результате чего формируется своеобразный первичный примитивный клапан. Из субпопуляции эндотелиальных клеток эндокарда в первичный клапан внедряются клетки, подвергающиеся эндотелиально-мезенхимальному переходу и трансформации.

Образование эндокардиальных валиков-подушечек (примитивная эндокардиальная почка) определяется костным морфогенетическим белком (BMP) в миокарде выносного тракта и атриовентрикулярного соединения. BMP – целое семейство (не менее 20 соединений) факторов роста. BMP относится к суперсемейству трансформирующего фактора роста бета (TGF- $\beta$ ). Сигнал от рецепторов BMP передают молекулы Smad 1, 5, 8 через серин/треонин киназы рецепторы субтипов I и II. Эксперименты с трансгенными и *knockout*-мышами, молекулярно-генетические исследования у пациентов с естественно возникшими мутациями BMP и соответствующими генами показали, что сигнальная роль BMP критически важна для развития сердца, нервной ткани, костей и хрящей. Эти наблюдения демонстрируют, что у нас нет узко специализированных молекул и определяющих их генов. Одна и та же молекула в разных условиях, присоединяясь к разным рецепторам, может оказывать прямо противоположное действие. Существуют три типа рецепторов I для связывания BMP-лиганда: тип IA и IB BMP рецепторов (BMPRI-A или ALK-3 и BMPRI-B или ALK-6) и тип IA активин рецептор (ActR-IA или ALK-2). Рецепторы II имеют три варианта. В разных тканях экспрессия рецепторов различна.

BMP в миокарде атриовентрикулярного перехода и выносного тракта желудочков вызывает экспрессию гиалурон-синтазы 2 (HAS2). Последняя образует гиалуроновую кислоту, формирующую своеобразное кардиальное желе, благодаря которому и становится возможным эндотелиально-мезенхимальная трансформация. В процессе такой трансформации эндотелиальная клетка теряет связь с эндотелием и превращается в мезенхимальную, что проявляется уменьшением на ней эндотелиальных маркеров и увеличением мезенхимальных. BMP2 в миокарде атриовентрикулярного перехода и эндокардиальный эндотелиальный BMP рецептор типа IA (BMPRI-A) задействованы в образовании клеток эндотелиальной подушки, экспрессирующих мезенхимальные маркеры Twist1, Msx1/2 и фактор транскрипции Snail. В области атриовентрикулярного канала и выносного тракта аналогично действует BMP4. В эксперименте на мышах с гипоморфной

аллелью BMP4 или при таргетированном выключении миокардиальной (*knockout*) BMP4 в области будущих клапанов их лепестки за счет уменьшения числа клеток существенно меньше в размерах, чем в норме. Кроме того, BMP индуцирует факторы транскрипции Tbx2 и Tbx3, которые подавляют экспрессию специфичных генов миокарда предсердий и желудочков в месте будущего формирования атриовентрикулярных клапанов. Эти данные демонстрируют важную роль миокарда в начальном формировании клапанов и инициации эндотелиально-мезенхимального перехода. Миокардиальный BMP2 усиливает экспрессию гиалуронана, Tbx2 и Tbx3, что стимулирует образование утолщения эндокарда и появление подушечки в области атриовентрикулярного канала. Передача сигналов BMP через эндокардиальный BMPRI-A и эндокардиальный Notch1, а также передача сигналов Wnt/ $\beta$ -катенин, TGF- $\beta$  и Hippo/YAP1 способствует эндомиокардиальному переходу и экспрессии мезенхимальных маркеров Twist, Msx1/2 и Snail. Дистальная пролиферация эндотелиальных и интерстициальных клеток клапана стимулирует рост примордиальных створок. Пролиферация клапанных эндотелиальных клеток индуцируется Wnt/ $\beta$ -катенином и фактором роста эндотелия сосудов (VEGF). Пролиферация интерстициальных клеток индуцируется BMP и FGF4, блокируется фактором роста эндотелия (EGF) и сигнальным путем Notch.

В формирование эндокардиальной подушки с эндомиокардиальным переходом вовлечены и другие члены семейства TGF- $\beta$  наряду с сигнальными белками Wnt/ $\beta$ -катенин, Hippo/YAP и Notch. Формирование эндокардиальной подушки требует диверсификации клапанных эндотелиальных клеток из предсердных, желудочковых и выносного тракта. Этот процесс проявляется в ограниченной экспрессии в эндотелиальных клетках рецептора TGF- $\beta$  типа III, что необходимо для возникновения эндотелиально-мезенхимального перехода. TGF- $\beta$ 2 является промотером экспрессии фактора транскрипции Slug, индуцирующего эндотелиально-мезенхимальный переход в атриовентрикулярном канале. Yes-ассоциированный белок 1 (YAP1), фосфорилированный через сигнальный путь Hippo, способствует эндотелиально-мезенхимальному переходу, опосредованному через TGF- $\beta$ , взаимодействуя с комплексом Smad2/3/4 для активации экспрессии Snail, Twist1 и Slug. TGF- $\beta$ 2 также способствует эндотелиально-мезенхимальному переходу через сигнальный путь Wnt/ $\beta$ -катенин *in vitro*, а передача сигналов Wnt/ $\beta$ -катенин необходима для пролиферации интерстициальных клеток *in vivo*. Notch-сигналинг вовлечен в формирование эндокардиальной подушки с эндотелиально-мезенхимальным переходом, действуя совместно с TGF- $\beta$  и пересекаясь с передачей сигналов BMP. *In vitro* активация Notch1 сигналинг в иммортализованных эндотелиальных клетках способствует развитию эндотелиально-мезенхимального перехода,



индуцируя экспрессию Snail и подавляя экспрессию VE-кадгерина. Для эндотелиально-мезенхимального перехода необходима и Notch лиганда DELTA-like лиганда 4 (DLL-4). Примечательно, что эндотелиально-мезенхимальному переходу подвергается только субпопуляция клапанных эндотелиоцитов, но механизмы, управляющие этой избирательностью, не известны.

Вместе с тем исследования демонстрируют, что пути передачи сигналов TGF- $\beta$ , BMP, Wnt/ $\beta$ -catenin, Hippo/YAP и Notch координируют эндотелиально-мезенхимальный переход в эндокардиальной подушке.

Как уже упоминалось, большинство зрелых кардиальных интерстициальных VIC происходят из эндотелиальных клеток эндокардиальной подушки в процессе эндомиокардиального перехода. Другим важным эмбриональным источником клеток – предшественников клапанов, особенно для полулунных клапанов, служит нервный гребень, то есть клетки, отшнуровывающиеся из краевых отделов нервного желобка во время его замыкания в нервную трубку. Клетки нервного гребня мигрируют в организме и в зависимости от уровня замыкающейся нервной трубки, где они отшнуровались, развиваются в очень разнообразные структуры: спинальные и вегетативные ганглии нервной системы, шванновские клетки, вспомогательные клетки нервных окончаний, меланоциты кожи, хрящи лицевого черепа, часть мозговых оболочек, хром-аффинные клетки надпочечников, одонтобласты и др. В сердце из мезенхимальных клеток, происходящих из нервного гребня, формируются примордиальные клапаны, выносные тракты желудочков, перегородка между аортной и легочным стволом, артерии дуги аорты. Контроль распределения клонов с использованием специфичного для эндотелиальных клеток Tie2Cre по сравнению с Wnt1Cre нервного гребня показал, что, хотя клетки эндотелиального происхождения распределены равномерно по всем трем створкам аортального клапана, клетки, происходящие из нервного гребня, присутствуют преимущественно по линии прикрепления створок аортального клапана. В эксперименте аблация нервного гребня подтверждает аномальную миграцию клеток нервного гребня как механизм, связывающий пороки развития полулунных клапанов с дугой аорты и аномалиями черепно-лицевого скелета. Ингибирование миграции нервного гребня путем нарушения передачи сигналов Rho-киназы в клетках нервного гребня приводит к неправильному расположению примордиальных клапанов в выносном тракте желудочков, подушек тракта оттока, к аномалиям в формировании створок. Потеря BMP типа IA рецептора (BMPRIA) в клетках, происходящих из нервного гребня, приводит к дезорганизованному распределению этих клеток в перегородке, разделяющей выносные тракты желудочков, и в эндокардиальных подушечках. Этот фенотип сопровождается дефектом межпредсердной

перегородки, обратным артериальным кровотоком и аномальным развитием полулунных клапанов. Можно предположить, что клетки нервного гребня играют ключевую роль в росте эндокардиальной подушечки полулунных клапанов. Хотя клетки нервного гребня дифференцируются во множественные типы клеток в черепно-лицевой области, неясно, отличаются ли их конечные судьбы внутри створок клапана от интерстициальных клеток, возникающих из других источников. Однако понятно, что клетки нервного гребня в выносном тракте имеют решающее значение для разделения аортального и легочного корня, для итогового количества и морфогенеза створок полулунных клапанов. Небольшое количество клеток в атриовентрикулярных и полулунных клапанах не происходит из эндотелиальных клеток или клеток нервного гребня, что позволяет предположить некоторый вклад клеток миокарда, особенно для митрального клапана.

В экспериментальных исследованиях по отслеживанию клонов с использованием кардиомиоцит-специфического Tnnt2Cre продемонстрировано, что небольшое количество миокардиальных клеток Isl1+ переходит в полулунные клапаны. Нарушение этой популяции приводит к увеличению частоты двустворчатых полулунных клапанов, особенно в аортальном клапане. Эпикардиальные клетки идентифицированы как источник клеток – предшественников атриовентрикулярных клапанов. Последующий анализ клонов показал, что клетки эпикардиального происхождения преимущественно заселяют париетальные створки митрального и трикуспидального клапанов. Однако неизвестно, выполняют ли клапанные интерстициальные клетки эпикардиального происхождения специфические функции.

Эти исследования показывают, как множественные источники эмбриональных клеток способствуют сложности морфологии отдельных створок клапана, и могут объяснить, почему некоторые створки клапана чаще подвергаются аномальному развитию. В то же время, зная о происхождении структур сердца, в том числе клапанного аппарата, из совершенно разных клеточных линий, можно понять, почему при пороках сердца, дисплазии соединительной ткани, пролабировании клапанов, наличии двустворчатого полулунного клапана у пациентов часто и в самых разных вариантах по комбинации и выраженности регистрируются иные пороки развития, нарушения иммунитета, неврологические, когнитивные и психоэмоциональные особенности. После того как эндокардиальные подушечки за счет эндокардиально-мезенхимального перехода насыщаются мезенхимальными клетками, начинаются пролиферация клеток и синтез внеклеточного матрикса, в результате чего примордиальный клапан удлиняется и формируются створки [2]. Первоначально пролиферация клеток максимальна в дистальном регионе эндокардиальной подушечки, выступает промотером роста примордиального клапана, фор-



мируя в итоге лепестки клапана. Ключевую роль в пролиферации и созревании интерстициальных клеток клапана играют BMP и EGF. Сигнальный путь EGF через Smad1 ограничивает пролиферацию интерстициальных клеток клапанов. При гипоморфной мутации в рецепторе EGF число интерстициальных клеток увеличивается, створки удлиняются. Возникает несоответствие между атриоventрикулярным отверстием и площадью створок, их неспособность выдерживать давление с провисанием в полость левого предсердия (пролапс).

В росте примордиального клапана задействованы и факторы роста фибробластов (FGFs): избыточная экспрессия FGF4 в эмбриональном периоде ведет к усиленной пролиферации интерстициальных клеток. Существуют механизмы, регулирующие активность факторов роста. Так, DLL4-опосредованная передача сигналов Notch изначально необходима для эндокардиально-мезенхимального перехода, но прерывистая опосредованная активация Notch блокирует передачу сигналов BMP и негативно регулирует пролиферацию интерстициальных клеток. То есть BMP способен снижать активность FGFs и контролировать рост примордиального клапана.

Высокой пролиферативной активностью в примордиальных клапанах (эндокардиальных подушечках) обладают и эндотелиальные клетки, покрывающие интерстициальные. В процессе роста клапана пролиферацию эндотелиальных клеток стимулирует VEGF, действующий совместно с фактором ядерной транскрипции активированных цитоплазматических T-клеток 1 (NFATc1). Пролиферацию VEC усиливает и фактор Wnt9a. Его антагонистом является Frzb, синтезируемый как эндотелиальными, так и интерстициальными клетками клапана и подавляющий пролиферацию интерстициальных клеток. Для пролиферации эндотелиальных клеток клапана и соответственно его развития принципиально важны сигнальные пути Wnt/ $\beta$ -катенин и VEGF.

Диверсификация интерстициальных клеток в примордиальном клапане инициирует компартиментализацию внеклеточного матрикса. *In vitro* обработанные BMP2 клапанные клетки-прогениторы экспрессируют Sox9, который запускает синтез агрекана, важнейшего компонента внеклеточного матрикса. Соответственно потеря в эмбриональном периоде Sox9 сопровождается нарушенной организацией матрикса. Значительно меньше известно о диверсификации субпопуляций интерстициальных клеток клапана в коллаген-обильный или эластин-обильный слой внеклеточного матрикса. Wnt-сигнальный путь замечен в коллаген-обильном фиброзном слое внеклеточного матрикса, Notch1 – в эластин-обильном слое матрикса со стороны предсердий и желудочков. Но *in vivo* специфический вклад субпопуляций интерстициальных клеток в компартиментализацию внеклеточного матрикса изучен недостаточно.

Популяции эндотелиальных клеток клапанов также начинают диверсифицироваться во время внутриутробного развития, обнаруживая различные профили экспрессии генов в локализованных субпопуляциях. В этом участвует Крюппель-подобный фактор транскрипции 2 (KLF2), входящий в общее семейство Sp/KLF, и другие факторы. KLF/Sp представляют собой семейство факторов транскрипции, которые содержат три карбоксиконцевых (С-концевых) цинковых пальца (проблема микроэлементного обеспечения беременной для нормального развития клапанного аппарата) и регулируют пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, развитие и гомеостаз. KLF кодируются не менее чем 16, а Sp – шестью генами. Факторы могут взаимодействовать между собой. Сложно представить, чем обусловлена экспрессия специфичного фактора для данной ткани, этапа развития, физиологического или патологического состояний. Одна из причин диверсификации клапанной субпопуляции эндотелиоцитов – варианты механической нагрузки [3]. В частности, на предсердной/желудочковой стороне клапанов начинает экспрессироваться чувствительный к сдвиговому напряжению KLF2. Соответственно во время удлинения створок в клапанной субпопуляции эндотелиоцитов на предсердной/желудочковой стороне ограничивается активация Notch1. Аналогичным образом потеря эндотелиально-специфического рецептора тирозинкиназы Tie1, которая активируется сдвиговым колебательным напряжением (турбулентный поток) и экспрессируется эндотелиоцитами на стороне фиброзной ткани, приводит к увеличению створок аортальных клапанов. В них повышается содержание гликозаминогликанов и снижается концентрация коллагена. Таким образом, в диверсификации клапанной субпопуляции эндотелиоцитов участвуют сигнальные пути, реагирующие на тип потока (ламинарный или турбулентный). Предполагают, что опосредованная диверсификация эндотелиоцитов влияет и на диверсификацию интерстициальных клеток. Предсердно/желудочковые KLF2-положительные эндотелиоциты секретируют Wnt9b для активации передачи сигналов Wnt/ $\beta$ -катенин в соседних интерстициальных клетках VIC. Кроме того, потеря эндокардиального KLF2 или Wnt9b приводит к тому, что клапаны не удлиняются и не утончаются в направлении кровотока [4]. Уточнить роль механических гидродинамических сил в формировании клапанов *in vivo* на модели млекопитающих крайне сложно и чревато гибелью плодов. Более доступны птичьи эмбрионы. Результаты экспериментов, пусть с оговорками, экстраполируются на человека. Механические манипуляции на развивающемся сердце цыпленка приводят к различным anomalies клапанов, включая утолщение створок. Перевязка правой боковой желточной вены у куриного эмбриона изменяет внутрисердечный кровоток. В итоге развиваются anomalies полулунных клапанов, в том числе двустворчатый аортальный



клапан и четырехстворчатый клапан легочной артерии. Аналогичным образом увеличение гемодинамической нагрузки на закладки клапанов в области выносящего тракта за счет пережатия проксимальной части аорты способствует увеличению числа клеток и усилению эндотелиально-мезенхимального перехода.

Для демонстрации влияния давления и напряжения сдвига на развитие клапана проводилось компьютерное моделирование. В частности, наибольшее касательное напряжение стенки находится в области формирования клапана в атриовентрикулярном канале. Одновременно с увеличением гидравлических сил, действующих на клапан, меняется и состав внеклеточного матрикса. Эти находки демонстрируют, как напряжение сдвига и кровотока способны влиять на развитие клапана сердца.

Механочувствительный белок, участвующий в развитии клапанов, у рыб, мышей и человека один и тот же – KLF2. Но значение имеют и вязкость крови, и участие других факторов. Полное выключение *Gata1* и *Gata2* приводит к уменьшению вязкости крови и появлению ретроградного кровотока. Такой тип кровотока соответствует сниженной экспрессии KLF2A и сниженной экспрессии его целевого *Notch1b* в клетках атриовентрикулярного канала с нарушением развития клапанов. Показано, что KLF2A и *Notch1b* экспрессируются в клетках просвета клапана предсердия со стороны потока. Удаленные от потока клетки желудочка экспрессируют Wnt/ $\beta$ -катенин сигнальный путь. Кроме того, экспрессия KLF2A регулируется механочувствительными ионными каналами, экспрессируемыми в эндокарде, включая *Trpv4* и его партнера *Trpp2* (*Pkd2*). Потеря либо *Trpv4*, либо *Trpp2* приводит к сниженной экспрессии KLF2A и соответственно аномальному развитию клапана. Однако регуляция не ограничивается указанными факторами. Фенотипические различия между KLF2A, *Trpv4*- и *Trpp2*-дефицитными клапанами предполагают, что в развитии клапанов участвуют и другие механочувствительные пути. Более того, KLF2A и *Notch1b* отрицательно регулируются белковым комплексом кавернозной трансформации головного мозга *Krit1* (*Csm1*) и его партнером по механочувствительному связыванию *Heg1*. Потеря *Krit1* приводит к повышенной экспрессии KLF2A и *Notch1b* в клетках атриовентрикулярного канала, не выступающих в просвет, и препятствует образованию клапанов. Таким образом, развитие регулирует не только KLF2, но и то, что его локализация диктуется механочувствительными механизмами.

Теперь становится понятным, почему в случаях врожденных пороков сердца с нарушенной гемодинамикой изменяется и структура клапанов, почему в случаях дефектов перегородок и сброса крови в противоположном от отверстия участке, куда направлен патологический поток крови, формируется богатое коллагеном утолщение эндокарда («эндокардиальная мозоль») как локальный (вторичный)

фиброэластоз миокарда. Возможность манипулировать потоком жидкости в развивающихся сердечных клапанах внутриутробно – серьезная проблема. Понимание того, как специализируются субпопуляции интерстициальных и эндокардиальных клеток клапанов, как эти субпопуляции вносят вклад в компарментализацию внеклеточного матрикса во время развития, может дать ценную информацию об изменениях в структуре и функции клапана при заболеваниях.

Следовательно, нарушение механочувствительных генов может быть использовано для изучения биомеханически регулируемых молекулярных путей развития клапанов и других структур человеческого тела. В перспективе это выход на профилактические манипуляции, корректирующее и реабилитационное лечение. Действительно, этот прием использовался для идентификации многих механочувствительных белков, которые участвуют в диверсификации эндокардиальных клеток клапанов, включая KLF2, *Notch1* и *Tie2*. Тем не менее необходимы дополнительные исследования для выявления новых механочувствительных белков клапанов.

Один из способов выявления потенциальных биомеханически регулируемых механизмов заключается в изучении развития других типов сосудистых клапанов: лимфатических, венозных и лимфовенозных. Все эти клапаны формируются из локализованного разрастания эндотелиальных клеток, подверженных току жидкости, и ряд генов, чувствительных к сдвиговому напряжению, экспрессирующихся во время образования просветного клапана сосуда, экспрессируются и в развивающемся клапане сердца. К ним относятся гены, кодирующие белок щелевого контакта коннексин 43 (*Cx43* или *Gja1*), который экспрессируется на желудочковой/предсердной стороне клапанов, подверженных направленному (ламинарному) току крови, а также коннексин 37 (*Cx37* или *Gja4*), *Gata2*, *Foxc2* и *Prox1*, которые выражены на фиброзной стороне створки, подверженной турбулентному (колебательному) потоку.

В процессе развития за счет пролиферации клеток и формирования внеклеточного матрикса первичная эндокардиальная подушечка, примордиальный клапан, формирует трехслойные створки. В этом принимают участие как клетки, так и механические нагрузки, возникающие при движении крови. Хотя гены, ответственные за формирование эластина, и незрелый эластин присутствуют уже на самых ранних этапах развития клапана, зрелый эластин обнаруживается только после рождения. В этом периоде экспрессия эластина индуцируется на предсердной/желудочковой стороне атриовентрикулярных и полулунных клапанов соответственно. Периостин-зависимое ремоделирование коллагеновых волокон активно в компартменте фиброзного внеклеточного матрикса. В качестве принципиально важных энзимов, ремоделирующих внеклеточный матрикс, известны матриксные



металлопротеиназы, дезинтегрин и металлопротеиназы с тромбоспондиновыми мотивом семейства (ADAMTS) цинк-металлопротеиназ. В частности, в эмбриональном периоде у мышей, гаплонедостаточных по ADAMT59, нет аномалий полулунных клапанов. Но в постнатальном развитии в створках атриовентрикулярных и полулунных клапанов накапливается версикан. Версикан – крупный протеогликан хондроитина сульфата внеклеточного матрикса, кодируемый геном VCAN. Версикан вовлечен в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний, а также в патологию легких с исходом в фиброз, воспалительные заболевания толстой кишки, многие другие заболевания с воспалительным компонентом и онкологические заболевания. На примере пациентов с болезнью Барлова, оперированных по поводу критической митральной регургитации, доказано, что в створках клапана подавлена экспрессия гена ADAMTS5 (дезинтегрин-подобный и металлопротеазный домен с тромбоспондином типа 5). В результате при болезни Барлова, болезни молодых, во внеклеточном матриксе створок клапанов накапливается версикан, створки утолщаются, становятся бугристыми, удлиняются. Безусловно, это создает условия для их пролабирования. В противоположность этому при фиброэластическом дефиците, при котором пролапс развивается у лиц 50 лет и старше, нет снижения экспрессии гена ADAMTS5. Таким образом, при болезни Барлова и фиброэластическом дефиците фиксируются разнонаправленные варианты экспрессии гена, что может свидетельствовать о разных патофизиологических механизмах ремоделирования створок клапанов. В то же время при указанных состояниях доказано однонаправленное изменение активности TFG- $\beta$ 2 и  $\beta$ 3. Сведения об изменении активности регуляторных факторов, цитокинов, участвующих в онкогенезе, воспалении, координирующих иммунные клетки и дифференциацию стволовых клеток, принципиально важны для понимания системности процесса при пролапсах клапанов сердца, дисплазии соединительной ткани.

Аналогичные процессы, с участием ряда других факторов, происходят и в полулунных клапанах сердца. У мышей с отключенным ADAMTS19 (knockout) быстро развивается регургитация и/или стеноз аортального клапана с дезорганизацией внеклеточного матрикса. То есть регуляция состояния внеклеточного матрикса – важнейшее условие постнатальных ремоделирования и гомеостаза клапана. Эти процессы определяют различные субпопуляции внеклеточного матрикса, интерстициальных, иммунных клеток и меланоцитов. Ремоделирование клапанов начинается на седьмой день постнатальной жизни, и субпопуляции этих клеток локализуются в разных частях клапана, отображая уникальные профили транскрипции. Одна из субпопуляций эндотелиальных клеток обнаруживается исключительно на фиброзной стороне створки клапана, подверженной турбулентному

(колебательному) кровотоку, и экспрессирует транскрипционный фактор Prox1, лимфатический маркер, на который влияет именно турбулентный (колебательный) поток.

На седьмой день после рождения коллаген-экспрессирующая субпопуляция интерстициальных клеток существует под Prox1-положительной субпопуляцией эндотелиоцитов, а гликозаминогликан-экспрессирующая субпопуляция интерстициальных клеток локализована в основном по краю створки, особенно много – в области прикрепления створки под Hapln1-положительной субпопуляцией эндотелиоцитов. Экспериментально показано, что расположение субпопуляций эндотелиальных клеток одинаково и на седьмой, и на 30-й дни после рождения. Но субпопуляция интерстициальных клеток созревает в течение месяца после рождения, что подтверждается активной экспрессией их генов во время активного ремоделирования на седьмой день и относительного покоя в зрелых клапанах на 30-й день постнатального развития. Чтобы лучше понять пластичность и специфические функции этих субпопуляций в развитии клапана и гомеостазе, необходимы исследования на моделях, приближенных к человеку. В дополнение к эндокардиальным и интерстициальным клеткам в постнатальных клапанах обнаруживаются клетки, экспрессирующие маркеры иммунной системы, играющие роль в созревании клапана и гомеостазе. Иммунные клетки составляют 8–10% всех клеток в постнатальных атриовентрикулярных и полулунных и состоят из Т-клеток, дендритных, тучных клеток и двух популяций макрофагов. Иммунные клетки могут влиять на созревание клапана и его гомеостаз. У мышей клапанные макрофаги возникают из гемопоэтических эндокардиальных клеток и обнаруживаются непосредственно под эндокардом. Существует тесная связь между линиями кардиальных, эндокардиальных и гемопоэтических клеток. Кроме того, субпопуляции макрофагов присутствуют в областях высокого биомеханического стресса, начиная уже через семь дней после рождения. Хотя роль иммунных клеток в развитии клапана мало изучена, достоверно известно, что макрофаги связаны с ремоделированием клапана. В частности, потеря макрофагов эндокардиального происхождения в развивающихся клапанах мышей приводит к дефектам ремоделирования клапана, включая гиперклеточность и повышенное содержание внеклеточного матрикса. Считается, что эти фенотипы связаны с фагоцитарной и антигенпрезентирующей ролью макрофагов, наблюдаемой у людей в створках клапанов, удаленных по поводу инфекционно-воспалительных поражений.

Экспериментально на биологических моделях показано, что формирование атриовентрикулярного канала начинается через 36 часов после оплодотворения. Формирование канала совпадает со снижением экспрессии BMP4, версикана и Tbx2b в миокарде этого региона и экспрессии



Notch1b в эндокарде, подобно начальным фазам формирования эндокардиальной подушки у млекопитающих. В верхней области будущего атриоventрикулярного канала отмечается асимметричная активность фосфо-Smad1/5/8, что позволяет предположить значимую роль сигналов BMP в начальной стадии формирования атриоventрикулярного канала. Очень быстро канал выстилается кубовидным эндокардиальным эпителием. Сразу после формирования канала начинают образовываться эндотелиальные подушкообразные зачатки клапанов.

Развитие атриоventрикулярного клапана начинается, когда эндокардиальные клетки, выстилающие атриоventрикулярный канал, сливаются и начинают выступать в полость сердца. Это называется коллективной миграцией. Коллективная миграция, необходимая для слияния и выпячивания эндотелиальных клеток в просвет канала, управляется интегрин- $\alpha 5\beta 1$ - и талин-1-опосредованной передачей сигналов фокальной адгезии на основе интегрин. Неясно, каким образом клапанообразующие эндотелиальные клетки теряют межклеточный контакт, чтобы внедриться в глубину, формировать мезенхимальные клетки, совершая эндокардиально-мезенхимальный переход (трансформацию). Эндокардиально-мезенхимальный переход завершается только после полного формирования клапана.

Ингибирование активации Nfatc1 блокирует образование зачатков клапанов и приводит к снижению экспрессии маркеров эндокардиально-мезенхимального перехода, включая Twist1b. Инъекция активной формы Nfatc1 в эмбрионы экспериментальных живых моделей на стадии одной клетки приводит к усилению Twist1b, демонстрируя, как Nfatc1 напрямую регулирует экспрессию гена Twist1b. В раннем развитии эндокардиальных подушек участвует сигнальный путь Wnt: избыточная экспрессия активатора передачи сигналов Wnt/ $\beta$ -катенина аденоматозного полипоза толстой кишки (Apc) приводит к гиперплазии эндокардиальных подушек, избыточная экспрессия ингибитора Wnt-dickkopf 1 (Dkk1) – к недостаточности эндокардиальной подушки. Кроме того, экспрессия активированного Notch1 у эмбрионов ассоциируется с увеличением клеточности клапана сердца, в то время как потеря сигнальных элементов Notch способствует снижению экспрессии гена Snai1. Более того, в эксперименте у зародышей, выращенных в среде, содержащей ингибиторы киназы EGFR, развивается атриоventрикулярная регургитация, что свидетельствует о дефекте атриоventрикулярных клапанов. Все эти результаты на примере биологических моделей подтверждают функции передачи сигналов Nfatc1, Wnt, Notch и EGF на ранних стадиях развития клапана.

В развитии заболеваний клапанов задействованы те же механизмы, что и в развитии клапана. Появляется все больше доказательств связи

врожденных аномалий или приобретенных заболеваний с реактивацией путей развития. Заболевание клапана принимает форму нарушения кровотока: обструкции или регургитации. Гистологически болезнь клапана характеризуется его аномальной структурой, особенно во внеклеточном матриксе. Возможно поражение всех клапанов сердца, но чаще поражаются наиболее нагруженные клапаны, испытывающие максимальные градиенты давления, – митральный и аортальный. Известно достаточно много врожденных аномалий и приобретенных поражений клапанов, но наиболее распространенными являются пролабирование клапана, миксоматозная болезнь митрального клапана, двустворчатый клапан аорты, аномалия Эбштейна (смещение створки трикуспидального клапана).

Миксоматозная дегенерация, нередко сопровождающая пролапс (или являющаяся условием одного из вариантов пролапса) клапана, может быть результатом генетических мутаций, aberrантных механических сил из-за структурных дефектов, реактивации путей развития или комбинации этих факторов. Наследственный миксоматоз клапанов характеризуется накоплением протеогликанов, разрывом коллагеновых и эластиновых волокон. Клапан утолщается, в конечном итоге возникает митральная регургитация. В семьях с высокой частотой пролапса митрального и/или аортального клапана обнаружены нарушения первичных ресничек. Реснички представляют собой структуры, содержащие микротрубочки (аксонемы), которые выступают из клетки. Различают два основных типа ресничек – подвижные и неподвижные. Подвижные реснички (> 100 на клетку) в основном используются для перемещения жидкости или продвижения гамет. Неподвижные реснички (первичные реснички) являются одиночными (обычно по одной на клетку), отходят от центриолей/базального тельца и ранее считались рудиментарными эволюционными остатками без сохраняющейся функции. Однако традиционное убеждение поставлено под вполне обоснованное сомнение недавними генетическими открытиями, связавшими мутации в генах ресничек со спектром редких синдромальных заболеваний, известных как цилиопатии. Эти находки подтолкнули к согласованным усилиям по пониманию цилиогенеза и генетических состояний, возникающих из-за дефектов в структуре и/или функции ресничек. Первичные реснички являются важными структурами, функция которых заключается в передаче механических, электрических и химических сигналов в тканеспецифическом и зависящем от времени контексте. При этом они передают TGF- $\beta$ , тромбоцитарный фактор роста, WNT, Hedgehog (сигнальный путь, обеспечивающий дифференциацию эмбриональных клеток). Эта информация из их микроокружения влияет на выживаемость, дифференцировку и тканевую организацию клеток.





Мыши с мутацией гена *DZIP1* ресничек демонстрируют фенотип, аналогичный фенотипу лиц с митральным пролапсом. Миксоматозная дегенерация также может быть результатом других генетических причин, включая мутации в генах, кодирующих внеклеточный матрикс. С миксоматозной дегенерацией клапанов связаны мутации в филамине А (*FLNA*), действующие через активацию пути *RAS-MEK-ERK*, подавление *pSmad2/3* и продукцию внеклеточного матрикса. Более того, мыши с мутацией в гене фибриллина 1 (*Fbn1C1039G/+*), который имитирует синдром Марфана, уже при рождении проявляют утолщение створок митрального клапана с прогрессирующей миксоматозной дегенерацией, полностью аналогичной таковой у людей. Кроме того, у этих мышей на ранних стадиях заболевания наблюдается повышенная инфильтрация створок макрофагов. Потеря этих макрофагов защищает от прогрессирования заболевания. Моноциты присутствуют в створках клапанов уже при рождении, но увеличение количества моноцитов и экспансия макрофагов в клапанах связаны с миксоматозной дегенерацией. Эти данные свидетельствуют о том, что генетически обусловленные нарушения клапанного аппарата реализуются через иммунокомпетентные клетки воспаления. Соответственно появляется возможность обсуждать перспективные направления лечения.

Активация *TGF-β* связана с поражением клапанов как при синдроме Марфана, так и при несиндромальных поражениях клапана. При миксоматозной дегенерации створок усилено ремоделирование матрикса. После абляции интерстициальных клеток в эксперименте *in vivo* на рыбах продемонстрирована индуцированная *TGF-β* регенерация клапана с пролиферацией клеток, их дифференцировкой и продукцией внеклеточного матрикса. Хотя эти регенерировавшие клапаны способны выполнять свои функции, по своему фенотипу они отличаются от неповрежденных и по своим характеристикам приближаются к миксоматозным. Возникает вопрос: является ли эта регенерация полноценной? В других исследованиях ассоциаций генов несиндромного пролапса митрального клапана проводились работы по комбинации моделей рыб, мышей и человека. Например, выключение гена *dchs1b*, гомолога гена полярности клеток дрозофилы, участвующего в образовании ресничек у рыбок, приводит к дефекту атриовентрикулярного канала. Введение информационной РНК человеческого типа неповрежденного *DCHS1* предотвращает аномалию атриовентрикулярного канала. Но введение информационной РНК *DCHS1* с миссенс-мутацией, выявленной в семье с несиндромальным пролапсом митрального клапана, формирование порока не предотвращает. Мыши, гетерозиготные по мутации *DCHS1*, демонстрируют утолщенные створки митрального клапана, в то время как человеческие эндокардиальные клетки, полученные из плюрипотентных стволовых клеток от людей с мутацией *DCHS1*, показывают пониженное ко-

личество укороченных ресничек по сравнению с ресничками, происходящими от лиц с неизменным *DCHS1*. Выключение у рыб тензина 1, белка адгезии, приводит к регургитации через атриовентрикулярное отверстие в результате резкого увеличения задних створок митрального клапана. Таким образом, механизмы поражения клапанов, включая активацию *TGF-β*, инфильтрацию макрофагами и ремоделирование внеклеточного матрикса, нарушение образования ресничек, одинаковы для рыб и человека и могут быть использованы в познании патогенеза пролабирования клапанов сердца.

Двустворчатый клапан аорты определяется как аномальный, состоящий из двух створок вместо нормальных трех [5]. Его частота – не менее чем у 1% всех живорожденных. С двустворчатым клапаном аорты связаны мутации в *Notch1*, *Gata5* и *Gata6*, эндотелиальной синтазе оксида азота (*eNOS*). Аномалии в первичных ресничках, особенно в интерстициальных клетках клапанов, всегда ассоциированы с двустворчатым клапаном аорты и другими врожденными аномалиями сердца. Условная абляция цилиогенного гена *IFT88* приводит к потере первичных ресничек, повышенному отложению белков внеклеточного матрикса, включая коллаген I и версикан, и высокой пенетрантности двустворчатого клапана аорты. Люди с двустворчатым клапаном аорты предрасположены к его кальцификации. Однако не ясно, связано ли развитие кальциноза с лежащими в основе генетическими мутациями или с искаженными биомеханическими силами, нарушениями кровотока, вызванными измененной геометрией клапана. Кальцификация клапана – прогрессирующее заболевание, которое заключается в минерализации створки клапана, что приводит к стенозу и/или недостаточности с высокой вероятностью необходимости хирургического вмешательства. По мере прогрессирования заболевания внутри популяции интерстициальных клеток на фиброзной стороне клапана формируются богатые кальцием узелки. Нарушается функция клапана, а в итоге и функция желудочка. Расслоенный кальцием внеклеточный матрикс дезорганизуется, в нем увеличивается концентрация коллагена и протеогликанов. Кальциноз связан с генами развития клапана, включая *Notch1*. Мыши с гетерозиготной мутацией *Notch1* имеют более высокий риск развития кальцификации аортального клапана. Но до сих пор не определено, есть ли связь между *Notch1* и заболеванием клапана с нарушением генетического пути, или причиной является неспособность клапана адекватно реагировать на изменения кровотока. Исследования с использованием эндотелиальных клеток клапана аорты человека продемонстрировали, что напряжение сдвига может регулировать передачу сигналов *Notch1*. Дополнительные исследования *in vitro* показали, что чувствительные к сдвигу микроРНК могут быть вовлечены в кальцификацию клапана. Выявлены семьи с ранним



прогрессирующим заболеванием клапанов сердца, вызванным гомозиготной мутацией в ADAMTS19. Кроме того, у knock-outных по ADAMTS19 мышей перед развитием регургитации и/или стеноза аортального клапана обнаружена повышенная экспрессия KLF2. Эти исследования подчеркивают связь между развитием патологии клапанов и механическими воздействиями.

Клапаны аппарата сердца – сложно построенная структура, рассчитанная на большие нагрузки в течение всей жизни человека. Сухожильные нити атриоventрикулярных клапанов способны выдерживать нагрузку в 10–20 кг/мм<sup>2</sup>. В клапанном кольце, створках клапана, сухожильных нитях, сосочковых мышцах присутствуют соединительная ткань, кровеносные и лимфатические сосуды, нервы, миоциты. Все сано- и патогенетические процессы, присущие указанным тканям (миксоматозная дегенерация, воспаление, вегетативная дисфункция, нарушения кровотока), разворачиваются и в клапанном аппарате. Выпадение или нарушение одного звена при дефиците саногенетических реакций вызывает расстройство функций клапана в целом. Наследственная патология соединительной ткани, воспаление мышцы, миопатии и миодистрофии сопровождаются высокой частотой пролабирования, демонстрируя, что миокардиоцит – вариант поперечнополосатой мышцы периферии. Дисплазия соединительной ткани – это не только патологические соотношения и структура коллагена и эластина, но и нарушения иннервации, цитокинового обмена и т.д. Комплексностью нарушений и определяются варианты пролабирования клапанов. С тяжестью процесса увеличивается глубина пролабирования, появляются пролабирование нескольких клапанов, позднесистолический пролапс сменяется пансистолическим, в катастрофических случаях – парашютирующим митральным клапаном (выбросом створок в предсердие с тотальной регургитацией).

Что заставляет реализоваться феномен пролабирования? Существуют генетические особенности, воспалительные, дистрофические изменения миокарда, створок клапанов. Но эти особенности – почва для реализации феномена. Ф. Энгельс в книге «Диалектика природы» утверждал, что все самые сложные реакции можно разложить на простейшие арифметические действия. И по нашим данным, и по результатам анализа литературы, при всей общности патологических реакций наибольшая частота пролабирования приходится на митральный клапан, на втором месте – аортальный, затем трикуспидальный. Редко пролабирует клапан легочной артерии. Ситуация кажется парадоксальной. Створки митрального и трикуспидального клапанов удерживаются мышцами и сухожильными нитями, полулунные заслонки клапана аорты характеризуются более мощными и лучше выраженными слоями, чем створки клапана легочного ствола. Было бы логично ожидать более частого пролабирования

пульмонального клапана по сравнению с аортальным. Не последнюю роль играет человеческий фактор – условия локации и ожидание исследователя. Легче всего визуализировать митральный клапан, почти так же доступен аортальный. Сложнее получить качественную запись трехстворчатого, еще труднее – легочного. В такой же последовательности уменьшается ожидание возможной патологии указанных структур. Но это объяснение при всей его правомочности не самое убедительное. Проплапс – это неспособность створок выдержать градиент давления. Мы сопоставили величины давления в сообщающихся камерах сердца и магистральных сосудах. Максимальный градиент давления направлен на митральный клапан, несколько меньший – на створки аортального. Умеренный перепад давления выдерживает трехстворчатый клапан. Очень небольшая гемодинамическая нагрузка падает на клапан легочной артерии. Нам кажется, что такое распределение градиентов давления объясняет различную вероятность формирования пролапсов клапанов сердца. Но это же и объясняет, почему первичное пролабирование клапанов крайне редко обнаруживается у детей младшего и раннего школьного возраста. В этих возрастных группах пролабирование типично только для манифестных форм генерализованной дисплазии соединительной ткани. Первичные пролапсы клапанов сердца дебютируют в подростковом и юношеском возрасте: требуется время, в течение которого истощаются резервы и дегенерирует соединительная ткань. Максимальная частота пролапса – в среднем возрасте. В старческом возрасте частота пролапса и его глубина могут уменьшаться за счет склерозирования тканей. Но у части людей он прогрессирует до выраженной митральной недостаточности. Исходя из нашего опыта и данных литературы, при первичном пролапсе митрального клапана амплитуда пролабирования передней створки больше, чем задней. Однако пролабирование задней створки встречается чаще. Эти факты мы постарались объяснить архитектурой створок. Передняя створка значительно больше по площади, отсюда и выше амплитуда «проваливания» передней створки. Задняя створка в отличие от передней построена не из одного, а из трех сросшихся между собой фестончиков – латерального, медиального и центрального (fischbein). Вероятно, такая неоднородность и создает своеобразное место наименьшего сопротивления. Далее створки митрального клапана подразделяется на секторы. Пролабировать может только часть створки, что объясняет необычные направления струи регургитации. Для выявления пролабирующего участка требуются длительные исследования в разных плоскостях. В практической работе у бессимптомных посетителей такие исследования проводятся не всегда. Проплапс любого клапана – это фактически его недостаточность. Поэтому отношение клинициста к факту пролабирования клапанов сердца определяется не заключением о пролапсе,



а характером пролабирования (в том числе в одном клапане или нескольких), сведениями об общем состоянии пациента, наличии генетической или приобретенной патологии, обмороков, аритмий, выраженности регургитации. Бессимптомный пролапс, не сопровождающийся клиническими проявлениями, не ограничивающий активность человека, с минимальным сбросом может рассматриваться как вариант нормы. Такого человека сложно назвать пациентом.



Возможные пути коррекции нарушений клапанного аппарата будут строиться на комплексных экспериментальных и клинических исследованиях. Организм человека – сложнейшая морфофункциональная структура с возможностью компенсации вероятных нарушений. Единственный фактор очень редко способен вывести эту систему из равновесия. Для нормального развития клапана и его гомеостаза так же, как и для его патологии, необходима координация нескольких молекулярных, биохимических и клеточных механизмов. Эти сложные регулирующие сети с несколькими входами и считываниями могут быть объяснены в ходе клинических и экспериментальных исследований на примере различных биологических

моделей. Несмотря на все успехи, ключевые механизмы развития клапана неизвестны, особенно на поздних фетальных и постнатальных этапах его развития. В частности, известны субпопуляции клеток в созревающем клапане, но не вполне понятно, как и когда они появляются, какую роль играют в обеспечении функции. Аналогично важной считается роль макрофагов в гомеостазе клапана, развитии болезни, но мало изучены подробности этой «важности». Обсуждается значение биомеханики в физиологическом развитии клапана и его патологии [6, 7]. Но сложно экспериментально подтвердить отдельные составляющие такого механизма. Исследования отдельных клеток могут дать информацию о роли субпопуляций в развитии клапана или реакции на механические нагрузки. Однако перенос экспериментальных данных на развитие клапанов сердца человека, развитие и возможное лечение миксоматозной дегенерации или кальцификации ограничены. Требуется дальнейшая идентификация важнейших генов и путей развития заболеваний. В частности, при доклинических поисках методов лечения миксоматозной дегенерации на примере мыши Fbn1C1039G, являющейся моделью синдрома Марфана, доказана роль циркулирующих макрофагов в прогрессировании миксоматозной дегенерации. ✪

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Donnel A., Yutzey K. Mechanisms of heart valve development and disease. *Development*. 2020; 147 (13): dev183020.
2. Puceat M. Embryological origin of the endocardium and derived valve progenitor cells: from developmental biology to stem cell-based valve repair. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013; 1833 (4): 917–922.
3. Vorisek C., Weixler V., Dominguez M., et al. Mechanical strain triggers endothelial-to-mesenchymal transition of the endocardium in the immature heart. *Pediatr. Res*. 2022; 92: 721–728.
4. Combs M., Yutzey K. Heart valve development: regulatory networks in development and disease. *Circ. Res*. 2009; 105 (5): 408–421.
5. Tsang W., Freed B., Lang R. Three-dimensional anatomy of the aortic and mitral valves // eu-ireland-custom-media-prod.s3-eu-west-1.amazonaws.com.
6. Erolu E., Akalm F., Centiner N., Saylan B. Aortic elasticity and the influence of valve morphology in children with bicuspid aortic valve. *Cardiol. Young*. 2018; 28 (11): 1338–1344.
7. Fishbein G., Fishbein M. Mitral valve pathology. *Curr. Cardiol. Rep*. 2019; 21 (7): 61.

## Development and Structure of the Heart Valve Apparatus from the Position of a Clinician

V.M. Delyagin, PhD, Prof.

*Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology*

Contact person: Vasily M. Delyagin, delyagin-doktor@yandex.ru

*The embryonic development of the heart is subject to genetic, biochemical, mechanical factors and determines the further development of a person. The valves of the heart are critical for the directional movement of blood. The development of heart valves is regulated by interactions between different types of heart cells and depends on the nature of the blood flow. Many of the key genetic pathways involved in valve development are also involved in valve disease. The article discusses the molecular, cellular and mechanical mechanisms of heart valve development and their role in the formation of congenital and acquired pathologies.*

**Key words:** heart, anatomy, pathology, physiology, clinic