

Апоптоз кардіоміоцитів як фактор ризику розвитку ішемічної хвороби серця (Огляд літератури)

О. І. Гринів, В. В. Романуха, В. Т. Рудник, Н. І. Барила
Івано-Франківський національний медичний університет

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – це поширена патологія, яка є однією з основних причин серцево-судинної смертності. Патології серцево-судинної системи можуть розвиватися в людей різного віку, зокрема у працездатного населення, і це може негативно впливати на соціально-економічний стан суспільства.

У цій науковій роботі проаналізовано процеси апоптозу кардіоміоцитів та їхній вплив на пошкодження міокарда при ішемії.

Проведено систематичний огляд актуальних публікацій, присвячених ролі апоптозу кардіоміоцитів у механізмі розвитку ІХС. Пошук літератури здійснювався в електронній науковій бібліографічній базі PubMed. Для відбору публікацій використовувалися ключові слова: “ischemic heart disease”, “apoptosis of cardiomyocytes”, “cell death”. Пошук охоплював дослідження за останні 10 років (2015–2025 рр.). Основними критеріями включення в дослідження були: наявність експериментальних даних або клінічних спостережень щодо апоптозу кардіоміоцитів при ІХС; публікації в рецензованих журналах англійською або українською мовами. До огляду не включалися публікації без повного тексту, статті з нечітким описом методів дослідження та оглядові матеріали без нових експериментальних даних.

Результати аналізу показали, що запобігання апоптозу кардіоміоцитів на сьогодні є важливою терапевтичною метою. Ішемія/реперфузія, гіпертрофія, зумовлена перевантаженням, а також ремоделювання міокарда після інфаркту тісно пов'язані з процесом апоптозу міоцитів. Це свідчить про те, що сучасні методи лікування, які вже довели свою ефективність при цих захворюваннях, можуть реалізовувати свій ефект, зокрема шляхом впливу на процеси апоптозу.

Таким чином, вивчення апоптозу та його регуляції є важливим не лише для розуміння процесу розвитку серцево-судинних захворювань, а й для створення нових терапевтичних підходів. Апоптоз – це контрольований процес загибелі клітин, який відіграє центральну роль у розвитку серцевих захворювань, зокрема ішемії/реперфузії, гіпертрофії міокарда та постінфарктного ремоделювання.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, апоптоз, кардіоміоцити, програмована клітинна смерть.

Cardiomyocyte apoptosis as a risk factor for ischemic heart disease development (Literature review)

О. І. Hryniv, V. V. Romanukha, V. T. Rudnyk, N. I. Baryla

Ischemic heart disease (IHD) is a common pathology that plays a key role in cardiovascular mortality. Cardiovascular diseases affect people of all ages, including the actively working population, which can have a negative impact on the social and economic status of society.

In this research work the processes of cardiomyocyte apoptosis and their impact on myocardial damage during ischaemia is analyzed.

A systematic review of published relevant studies on the role of cardiomyocyte apoptosis in the mechanism of IHD was conducted. The information was searched in the electronic scientific bibliographic databases PubMed. The key words used to select publications were “ischemic heart disease”, “apoptosis of cardiomyocytes”, “cell death”. The search covered studies over the past 10 years (2015–2025). The main inclusion criteria were: studies containing experimental data or clinical observations on cardiomyocyte apoptosis in IHD; publications in peer-reviewed journals in English or Ukrainian. The review did not include publications with missing full text, articles without clear data on research methods, or review articles without new experimental data.

The analysis showed that preventing cardiomyocyte apoptosis is an extremely important therapeutic goal today. Ischaemia/reperfusion, overload-induced hypertrophy, and myocardial remodelling after infarction are associated with myocyte apoptosis. This suggests that modern treatment approaches that have proven effective in these diseases can achieve their effect, in particular, by influencing the processes of apoptosis.

Thus, the study of apoptosis and its regulation is important not only for understanding the development of cardiovascular diseases, but also for creating new therapeutic approaches. Apoptosis is a controlled process of cell death and is of great importance in the field of cardiac pathology, namely, in ischaemia/reperfusion, myocardial hypertrophy, and post-infarction remodelling.

Keywords: ischemic heart disease, apoptosis, cardiomyocytes, programmed cell death.

Вивчення ролі факторів, що зумовлюють апоптоз, а також тих, що його інгібують, може відкрити нові можливості в діагностиці та лікуванні хронічної серцевої недостатності (ХСН), особливо ішемічного генезу. Такі фактори можуть бути важливими маркерами для визначення ризику та прогнозу серцево-судинних захворювань (ССЗ). Розуміння регуляції апоптозу відкриває перспективи для створення нових терапевтичних стратегій, здатних позитивно впливати на пацієнтів із ССЗ, включно з інфарктом міокарда, реперфузійним пошкодженням і ХСН.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є глобальною медичною проблемою та однією з провідних причин смертності у світі. Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) на сьогодні є найпоширенішим і найбільш руйнівним проявом ІХС, який суттєво впливає на показники захворюваності та смертності. Основними факторами, що індукують апоптоз у серцево-судинній системі, є гіпоксія, ішемія, перерозтягнення міокарда, ацидоз та оксидативний стрес [1, 2].

Метою роботи є аналіз впливу апоптозу на кардіоміоцити та його ролі в патогенезі ІХС.

Проведено систематичний огляд актуальних опублікованих досліджень, присвячених ролі апоптозу кардіоміоцитів у механізмі розвитку ІХС. Пошук літератури здійснювався в електронній науковій бібліографічній базі PubMed. Для відбору публікацій використовувалися ключові слова: “ischemic heart disease”, “apoptosis of cardiomyocytes”, “cell death”. Пошук охоплював публікації за останні 10 років (2015–2025 рр.). Основними критеріями включення в дослідження були: наявність експериментальних даних або клінічних спостережень щодо апоптозу кардіоміоцитів при ІХС; публікації в рецензованих журналах англійською або українською мовами. До огляду не включалися публікації без повного тексту, статті з нечітким описом методів дослідження та оглядові матеріали без нових експериментальних даних.

Апоптоз, який можна описати як запрограмовану клітинну смерть, є енергозалежним і чітко регульованим біологічним процесом. Він відіграє важливу роль в усуненні потенційно шкідливих клітин, забезпечуючи організму здоров'я та нормальне функціонування. Термін «апоптоз» було уведено ще в 1972 р. британськими дослідниками J. F. Kerr, E. Wiley та A. Kerr [3, 4]. На сьогодні триває активний пошук чутливих маркерів, що асоціюються з апоптозом. Ці маркери можуть бути використані для прогностичної стратифікації пацієнтів, особливо після ГІМ. До того ж відкриття таких маркерів вважається перспективним для розробки терапевтичних стратегій, спрямованих на збереження здоров'я та порятунку життя [5, 6]. Зокрема, ліганди сімейства фактора некрозу пухлин (TNF-related apoptosis-inducing ligand – TRAIL), які можуть індукувати апоптоз, можуть бути перспективними прогностичними маркерами в пацієнтів із ГІМ. Це відкриває нові можливості для лікування та реабілітації таких пацієнтів [7–9].

Процес апоптозу, контрольований механізмами клітинної смерті, завершується формуванням апоптозних тілець і є основним способом руйнування клітин за умов ішемії. Ця форма загибелі клітин є результатом

взаємодії між активаторами та супресорами апоптозу. Важливими внутрішньоклітинними факторами, які зумовлюють процес апоптозу, є каспази. Ці ферменти відіграють ключову роль у руйнуванні клітин шляхом розщеплення білків до залишків аспарагінової кислоти. Існують кілька типів каспаз: ініціаторні каспази (2, 8–10), ефекторні (3, 6, 7) та запальні (1, 4, 5). Каспази в клітинах перебувають у неактивному стані, згодом шляхом протеолізу вони активуються, що призводить до каскаду апоптозу [10, 11].

Апоптоз – це складний регульований процес загибелі клітин, і одним із ключових регуляторів цього процесу є родина білків Bcl-2. Це сімейство включає як білки, що зумовлюють апоптоз, так і ті, що його інгібують. Деякі дослідники відзначають, що під час адаптації легень до тривалого перебування в несприятливих умовах відбувається збільшення прояву білка Вах та зменшення Bcl-2 [12, 13].

На останніх стадіях ХСН інтенсивність апоптозу корелює з концентрацією білків Вах та Bax. Можна дійти висновку, що при ХСН виникає дисбаланс між сигналами виживання і смерті, що призводить до ініціації апоптозу [14, 15].

Група дослідників під керівництвом Т. Koseki, N. Inohara, S. Chen та співавт. надала опис інгібітора апоптозу, специфічного для серцевої тканини – ARC, за допомогою якого клітина «захищається» від загибелі в умовах гіпоксії [14, 16].

Білки теплового шоку HSP, зокрема HSP-10, HSP-27, HSP-60, HSP-70, HSP-90, також беруть участь у регуляції апоптозу в клітинах міокарда. Активація HSP-27 і HSP-70 під впливом кардіотрофіну-1, етанолу і гербаміцину А відіграє важливу роль у захисті кардіоміоцитів від ушкоджень, спричинених ішемією. Ці білки також зменшують вплив цераміду та гіпоксії, що сприяє зменшенню апоптозу і збереженню цитохромів у мітохондріях. Субодиниці HSP-10 та HSP-60 також є важливим механізмом захисту кардіоміоцитів від апоптозу, особливо під час ішемії та реперфузії міокарда. Слід зазначити, що регуляція апоптозу в серцево-судинній системі також залежить від впливу різних факторів росту, зокрема IGF-1 (інсуліноподібний фактор росту 1) та HGF (фактор росту гепатоцитів), які відіграють важливу роль у цьому процесі [14, 17].

Всередині клітини існує тісний взаємозв'язок між Ca^{2+} та апоптозом. У серцевій тканині існують численні Ca^{2+} -залежні механізми, які зумовлюють апоптоз, зокрема кальпаїн, Ca^{2+} -залежна цистеїнова протеаза, що, своєю чергою, призводить до підвищення проапоптогенної активності. Деякі дослідники зосередили увагу на кальциневірині, який є регульованою фосфатазою, залежною від кальмодуліну та Ca^{2+} . Він відіграє роль у запобіганні апоптозу і може мати протекторну функцію щодо кардіоміоцитів [14, 18, 19].

Оскільки втрата кардіоміоцитів визначає захворюваність і смертність у пацієнтів, важливо розуміти регуляторні механізми сигналізації апоптозу. Блокування апоптозу в клітинах серця може бути перспективною стратегією лікування ССЗ. Каспази, критичні ферменти в ініціації та здійсненні апоптозу, були основними мішенями для розробки антиапоптогенної терапії.

Дослідження демонструють, що існує також каспаза-незалежний шлях, який може відігравати важливу роль у серцевому апоптозі. Однак, механізми та потенційне значення каспаза-незалежного апоптозу в серці досі недостатньо вивчені. Серед сигнальних шляхів апоптозу виокремлюють зовнішній (рецептор-залежний), внутрішній та гранулозалежний. Зовнішній шлях реалізується через взаємодію позаклітинних лігандів смерті з «рецепторами смерті», які є членами сімейства рецепторів ФНП (фактора некрозу пухлин). Зв'язування ліганду з рецептором ініціює подальшу взаємодію рецептора з білками-адаптерами, що супроводжується активацією ініціаторної каспази-8. Активована каспаза-8 запускає протеазний каскад у цитоплазмі, який, зрештою, активує ефекторні каспази [20–22]. Внутрішній шлях супроводжується активацією цитохрому С, який задіюється при гіпоксії, підвищеній температурі, низькому рівні факторів росту і може бути реалізований за допомогою енергії, що вивільняється мітохондріями. Ця енергія використовується для вивільнення проапоптотичних білків, як-от цитохром С, ендонуклеаза G та індуктор апоптозу. Апоптоз, зумовлений вивільненням цитохрому С, активує каспазу-9 як ініціатор, яка, своєю чергою, запускає дію ефекторних каспаз. Каспаза-3, білок, який регулює апоптоз, діє, індукуючи розщеплення важливих клітинних білків, і змінює цілісність клітини. Як наслідок, каспаза-3 розглядається як ще один механізм апоптозу.

У той час як ендонуклеаза G та індуктор апоптозу беруть участь у здійсненні апоптозу, вони можуть викликати фрагментацію ДНК незалежно від каспаз [1, 23, 24].

Гранзим-залежний шлях передачі сигналу полягає в наступному: цитотоксичні Т-лімфоцити посилюють загибель клітин двома шляхами – шляхом активації FasL/FasR-опосередкованого сигнального шляху та шляхом секреції перфोरину, який створює мембранні пори, через які гранули типу А і типу В проникають у клітини. Гранула А проковує загибель клітини, активуючи некаспазні ефектори, що призводять до пошкодження ДНК, тоді як гранула В активує каспази-3 і -10, запускаючи мітохондріальний сигнальний шлях через часткову деградацію білка Bid [25–28].

Анексини, зокрема анексин А5, є особливими білками, що здатні передавати сигнали. Вони зв'язуються з фосфоліпідами та утворюють зворотні зв'язки з клітинами, які експресують фосфатидилсерин [1, 3, 29].

Регуляція внутрішнього шляху апоптозу опосередкована сімейством Bcl-2. Ця родина включає як білки, що зумовлюють апоптоз, так і ті, що його інгібують. Bcl-2 та Bcl-XL відіграють роль в інгібуванні проапоптотичних білків, захищаючи клітини від загибелі. Примітно, що за певних умов після активації каспазами Bcl-2 і Bcl-XL можуть перетворюватися на проапоптотичні молекули, які сприяють вивільненню цитохрому С [1, 30, 31]. Проапоптотичні білки поділяються на кілька підродин, зокрема Вах і Bak. Ці білки мають здатність стримувати апоптоз, який активується внутрішніми стимулами. Водночас слід зазначити, що здатність Вах запобігати апоптозу залежить від співвідношення Bcl-2/Вах. Якщо переважає Bcl-2, це

сприяє захисту клітин від апоптозу, якщо ж Вах – клітини стають більш чутливими до апоптозу [1, 32].

Білки сімейства Bcl-2 відіграють важливу роль у патогенезі серцевих захворювань, зокрема інфаркту міокарда, ХСН та гіпертрофії міокарда. Підвищення рівня Вах і зниження Bcl-2 спостерігається при хронічній гіпоксії, розтягненні міокарда та хронічній гіпертензії. Bcl-2 бере участь в інгібуванні апоптозу кардіоміоцитів, процесу, який частково регулюється через взаємодію з фактором транскрипції p53 [33–35].

Реперфузія впливає на баланс апоптозу в кардіоміоцитах, що проявляється підвищенням рівня проапоптотичних білків і зниженням рівня антиапоптотичних [1, 36, 37].

На ранніх етапах ремоделювання міокарда відзначається активація апоптозу в кардіоміоцитах, пов'язана зі збільшенням рівня проапоптотичного білка Вах. У цей період у кардіоміоцитах індукуються апоптоз, що призводить до змін у міокарді. На пізніших етапах ремоделювання міокарда спостерігається зменшення кількості кардіоміоцитів, що містять Вах. Це пов'язано з пригніченням апоптозу та його наслідків, які проявляються змінами складу клітинного заселення міокарда [3, 38].

Анексин V – кальцій-чутливий глікопротеїн, який слугує маркером апоптозу. Здатність цього білка до антикоагуляції робить його важливим для оцінки процесів загибелі клітин. При інфаркті міокарда в крові виявляється підвищена кількість мононуклеарів, позначених анексином V. Це пов'язано з пошкодженням ендотелію та руйнуванням атеросклеротичних бляшок. Іншим важливим учасником регуляції апоптозу є білок теплового шоку, який виявляє антиапоптотичну дію та підтримує клітинний гомеостаз в умовах стресу [20, 39, 40].

Виявлено, що короточасна ішемія з наступними інтервалами реперфузії може індукувати специфічний фенотип, що забезпечує клітинний захист у разі тривалих періодів ішемії та реперфузії. Існує часовий інтервал, протягом якого відбувається активація захисних механізмів, – від кількох хвилин після початку дії стимулу до 120 хвилин. Цей процес супроводжується активацією різних сигнальних білків, зокрема протеїнкіназного каскаду (кінази та Akt-кінази), які виявляють антиапоптотичні властивості [41, 42].

Важливо зазначити, що бета-блокатори можуть сповільнювати процес апоптозу, пригнічуючи активність кальмодулінкінази. Карведілол – представник нейрогормональних антагоністів третього покоління – блокує як β_1 -, так і β_2 -адренергічні рецептори, посилюючи вазодилатацію внаслідок α_1 -адренергічної дії, а у підвищених концентраціях блокує іонні канали. Карведілол не проявляє симпатоміметичної активності. Крім цього, карведілол виявляє антиоксидантні, протизапальні та антиапоптотичні властивості, які сприяють його клінічній ефективності в різних категоріях пацієнтів і забезпечують кардіопротекторний ефект [12, 43, 44].

Доведено, що активація β_1 -адренорецепторів може ініціювати апоптоз кардіоміоцитів шляхом підвищення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} і активації Ca^{2+} -залежної протеїнкінази II. Це підтверджується дослідженнями, згідно з якими інгібування

Ca²⁺-залежної протеїнкінази ефективніше підтримує апоптоз, ніж інгібування кальцину, кальциневрину/PP2B або протеїнкінази, асоційованої з клітинною загибеллю [12, 45, 46].

Захист клітин міокарда від апоптозу наразі є однією з найбільш актуальних цілей терапії. Водночас важливо розуміти, що успішне лікування має не лише пригнічувати прояви апоптозу на певному етапі, а й поліпшувати функціонування серця. Багато препаратів здатні запобігати морфологічним змінам у клітинах, а також впливати на біохімічні маркери апоптозу, зокрема фрагментацію ДНК, однак вони не завжди можуть запобігати загибелі самих клітин. Відтермінування процесу апоптозу може виявитися марним або навіть шкідливим, якщо в результаті клітини піддаються некрозу з подальшим розвитком запалення [47]. З іншого боку, деякі дослідження свідчать про те, що пригнічення апоптозу сприяє покращенню ремоделювання шлуночків та їхньої скоротливої функції після інфаркту, хоча довгострокові наслідки цієї стратегії залишаються невідомими [48–50].

ВИСНОВКИ

Апоптоз кардіоміоцитів є провідним фактором ризику розвитку ІХС, особливо в умовах хронічної гіпоксії. Його активація зумовлює прогресування таких патологій, як інфаркт міокарда та серцева недостатність. Запобігання апоптозу може включати як блокування його сигнальних шляхів, так і регуляцію факторів, що впливають на цей процес. Оскільки апоптоз є контрольованим механізмом клітинної загибелі, його регуляція відкриває нові можливості для терапії. Вивчення взаємодії між проапоптотичними й антиапоптотичними факторами має важливе значення для прогнозування перебігу захворювання та вибору ефективних лікувальних стратегій. Максимальна ефективність антиапоптотичної терапії спостерігається на ранніх етапах патологічного процесу, тоді як на пізніх стадіях її вплив є обмеженим.

Таким чином, дослідження механізмів апоптозу та його регуляції залишається одним із перспективних напрямків сучасної медицини, що може сприяти розробці нових методів лікування ІХС.

Відомості про авторів

Гринів Олена Іллівна – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (095) 894-29-70. E-mail: ms.gryniv@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9998-6775

Романуха Вікторія Василівна – Івано-Франківський національний медичний університет. E-mail: vromanuha@gmail.com

ORCID: 0009-0006-0036-0729

Рудник Вікторія Тарасівна – Івано-Франківський національний медичний університет. E-mail: vikysja6@ukr.net

ORCID: 0000-0003-2582-8544

Баріла Надія Іванівна – Івано-Франківський національний медичний університет. E-mail: nbaryla@ifnmu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-7744-2427

Information about the authors

Hryniv Olena I. – Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (095) 894-29-70. E-mail: ms.gryniv@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9998-6775

Romanukha Viktoriia V. – Ivano-Frankivsk National Medical University. E-mail: vromanuha@gmail.com

ORCID: 0009-0006-0036-0729

Rudnyk Viktoriia T. – Ivano-Frankivsk National Medical University. E-mail: vikysja6@ukr.net

ORCID: 0000-0003-2582-8544

Baryla Nadiia I. – Ivano-Frankivsk National Medical University. E-mail: nbaryla@ifnmu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-7744-2427

ПОСИЛАННЯ

- Hrebenyk MV, Honcharuk YV. Specifics of myocardial remodeling in patients with atrial fibrillation and associated arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Achiev Clin Experimental Med.* 2022;(1):75-80. doi: 10.11603/1811-2471.2022.v.i1.12822.
- Zhang G, Dong D, Wan X, Zhang Y. Cardiomyocyte death in sepsis: Mechanisms and regulation (Review). *Mol Med Rep.* 2022;26(2):257. doi: 10.3892/mmr.2022.12773.
- Teringova E, Tousek P. Apoptosis in ischemic heart disease. *J Transl Med.* 2017;15(1):87. doi: 10.1186/s12967-017-1191-y.
- Sheng SY, Li JM, Hu XY, Wang Y. Regulated cell death pathways in cardiomyopathy. *Acta Pharmacol Sin.* 2023;44(8):1521-35. doi: 10.1038/s41401-023-01068-9.
- Obeng E. Apoptosis (programmed cell death) and its signals – A review. *Braz J Biol.* 2021;81(4):1133-43. doi: 10.1590/1519-6984.228437.
- Huang X, Wang J. miR-1 Mediated AMPK Pathway on Cardiomyocyte Apoptosis in Hypertensive Rats. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2022;68(7):135-40. doi: 10.14715/cmb/2022.68.7.22.
- Xu X, Lai Y, Hua ZC. Apoptosis and apoptotic body: Disease message and therapeutic target potentials. *Biosci Rep.* 2019;39(1):BSR20180992. doi: 10.1042/BSR20180992.
- Dong Y, Chen H, Gao J, Liu Y, Li J, Wang J. Molecular machinery and interplay of apoptosis and autophagy in coronary heart disease. *J Mol Cell Cardiol.* 2019;136:27-41. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.09.001.
- Alarco W. Diabetes and Heart Failure. *Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc.* 2020;1(1):6-14. doi: 10.47487/apcyccv.v1i1.5.
- Romanukha W, Hryniv OI. Influence of micronutrient deficiency and dietary habits on the immune response and intestinal microbiocenosis in patients with inflammatory bowel disease. *Rep Vinnytsia National Med Uni.* 2024;28(3):520-3. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2024-28(3)-23.
- Chen ZS, Yu MM, Wang K, Meng XL, Liu YC, Shou ST, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit cardiomyocyte apoptosis and attenuate sepsis-induced cardiomyopathy. *Nutrition.* 2023;106:111886. doi: 10.1016/j.nut.2022.111886.
- Romanukha W, Hryniv OI, Nyshchuk-Oliinyk NB, Malinina NR. Rationale for the use of canagliflozin in the treatment of patients with diabetes mellitus. *Probl Endocrine Pathol.* 2024;81(3):68-75. doi: 10.21856/j-PEP.2024.3.09.
- Lu X, Yang B, Qi R, Xie Q, Li T, Yang J, et al. Targeting WWP1 ameliorates cardiac ischemic injury by suppressing KLF15-ubiquitination mediated myocardial inflammation. *Theranostics.* 2023;13(1):417-37. doi: 10.7150/thno.77694.
- Ministry of Health of Ukraine. Cardiovascular diseases: Risk factors and prevention [Internet]. Available from: <https://moz.gov.ua/article/health/zahvoruvannja-sercevo-sudinnoi-sistemi-faktori-riziku-ta-profilaktika>.
- Song Y, Ren X, Gao F, Li F, Zhou J, Chen J, et al. LINC01588 regulates WWP2-mediated cardiomyocyte injury by interacting with HNRNP. *Environ Toxicol.* 2022;37(7):1629-41. doi: 10.1002/tox.23512.
- Sun T, Dong C, Xiong S. Cardiomyocyte-derived HMGB1 takes a protective role in CVB3-induced viral myocarditis via inhibiting cardiac apoptosis. *Immunol Cell Biol.* 2023;101(8):735-45. doi: 10.1111/imcb.12660.

17. Shi H, Yu Y, Liu X, Yu Y, Li M, Wang Y, et al. Inhibition of calpain reduces cell apoptosis by suppressing mitochondrial fission in acute viral myocarditis. *Cell Biol Toxicol*. 2022;38(3):487-504. doi: 10.1007/s10565-021-09634-9.
18. Yang Y, Li W, You B, Zhou C. Advances in cell death mechanisms involved in viral myocarditis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:968752. doi: 10.3389/fcvm.2022.968752.
19. Yu K, Zhou L, Wang Y, Yu C, Wang Z, Liu H, et al. Mechanisms and therapeutic strategies of viral myocarditis targeting autophagy. *Front Pharmacol*. 2022;13:843103. doi: 10.3389/fphar.2022.843103.
20. Hryniv O. Chest pain: A review of modern first aid principles and approaches. *Health Educ*. 2023;(3):10-6. doi: 10.32782/health-2023.3.2.
21. Xia B, Ding J, Li Q, Zheng K, Wu J, Huang C, et al. Loganin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury by modulating oxidative stress and cellular apoptosis via activation of JAK2/STAT3 signaling. *Int J Cardiol*. 2024;395:131426. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.131426.
22. Jghef MM, Boukholda K, Chtourou Y, Fiebich BL, Kebiche M, Soulimani R, et al. Punicalagin attenuates myocardial oxidative damage, inflammation, and apoptosis in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats: Biochemical, immunohistochemical, and in silico molecular docking studies. *Chem Biol Interact*. 2023;385:110745. doi: 10.1016/j.cbi.2023.110745.
23. Ergene S, Hemsinli D, Karakisi SO, Tmkaya L, Mercantepe T, Yilmaz A, et al. Resveratrol Attenuates Degeneration and Apoptosis of Cardiomyocytes Induced by Aortic Clamping. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2023;38(6):e20230224. doi: 10.21470/1678-9741-2023-0224.
24. Li J, Wang H, Chen L, Zhong J, Wang J, Xiao J. Ischemia-reperfusion injury in human AC16 cardiomyocytes is modulated by AXIN1 depending on c-Myc regulation. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023;85(10):4844-50. doi: 10.1097/MS9.0000000000001139.
25. Holt A, Strange JE, Nouhravesh N, Nielsen SK, Malik ME, Schjerning AM, et al. Heart failure following anti-inflammatory medications in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(15):1459-70. doi: 10.1016/j.jacc.2023.02.027.
26. Fang Z, Lee H, Liu J, Wong KA, Brown LM, Li X, et al. Complement C3 reduces apoptosis via interaction with the intrinsic apoptotic pathway. *Cells*. 2023;12(18):2282. doi: 10.3390/cells12182282.
27. Xiang Q, Yi X, Zhu XH, Wei X, Jiang DS. Regulated cell death in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Trends Endocrinol Metab*. 2024;35(3):219-34. doi: 10.1016/j.tem.2023.10.010.
28. Xing Y, Gao Z, Bai Y, Wang W, Chen C, Zheng Y, et al. Golgi protein 73 promotes LPS-Induced Cardiac dysfunction via mediating myocardial apoptosis and autophagy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2024;83(1):116-25. doi: 10.1097/FJC.0000000000001487.
29. Kok CY, MacLean LM, Rao R, Tsurusaki S, Kizana E. Promoter optimization circumvents Bcl-2 transgene-mediated suppression of lentiviral vector production. *Biomolecules*. 2023;13(9):1397. doi: 10.3390/biom13091397.
30. Zhang Y, Zhan B, Hu Y, Chen S, Zhang Q. Sevoflurane inhibits the apoptosis of hypoxia/reoxygenation-induced cardiomyocytes via regulating miR-27a-3p-mediated autophagy. *J Pharm Pharmacol*. 2021;73(11):1470-79. doi: 10.1093/jpp/rgab111.
31. Tong M, Zablocki D, Sadoshima J. The role of Drp1 in mitophagy and cell death in the heart. *J Mol Cell Cardiol*. 2020;142:138-45. doi: 10.1016/j.yjmcc.2020.04.015.
32. Ramos H, Altieri M. Cirrhotic cardiomyopathy – Clinically fact or academic curiosity? Review: Part 1: definition, epidemiology, pathology and clinical manifestations. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2024;81(1):178-95. doi: 10.31053/1853.0605.v81.n1.44416.
33. Chan GH-H, Chan E, Kwok CT-K, Leung GP-H, Lee SM-Y, Seto S-W. The role of p53 in the alternation of vascular functions. *Front Pharmacol*. 2022;13:981152. doi: 10.3389/fphar.2022.981152.
34. Ren D, Li F, Gao A, Cao Q, Liu Y, Zhang J. Hypoxia-induced apoptosis of cardiomyocytes is restricted by ginkgolide B-downregulated microRNA-29. *Cell Cycle*. 2020;19(10):1067-76. doi: 10.1080/15384101.2020.1731651.
35. Yang H, He X, Wang C, Zhang L, Yu J, Wang K. Knockdown of TUG 1 suppresses hypoxia-induced apoptosis of cardiomyocytes by up-regulating miR-133a. *Arch Biochem Biophys*. 2020;681:108262. doi: 10.1016/j.abb.2020.108262.
36. Chai Q, Miao J, Liu M, Zhang Z, Meng Z, Wu W. Knockdown of SGLT1 prevents the apoptosis of cardiomyocytes induced by glucose fluctuation via relieving oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Biochem Cell Biol*. 2021;99(3):356-63. doi: 10.1139/bcb-2020-0491.
37. Zhou F, Feng T, Lu X, Wang H, Chen Y, Zhang Q, et al. Interleukin 35 protects cardiomyocytes following ischemia/reperfusion-induced apoptosis via activation of mitochondrial STAT3. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2021;53(4):410-8. doi: 10.1093/abbs/gmab007.
38. Bai B, Zeng G, Chen R, Ai Y, Qiang H. Upregulation of iASPP ameliorates hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis and oxidative stress in cardiomyocytes by upregulating Nrf2 signaling. *J Biochem Mol Toxicol*. 2021;35(3):e22686. doi: 10.1002/jbt.22686.
39. Han M, Chen XC, Sun MH, Gai MT, Yang YN, Gao XM, et al. Overexpression of IkB α in cardiomyocytes alleviates hydrogen peroxide-induced apoptosis and autophagy by inhibiting NF- κ B activation. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):150. doi: 10.1186/s12944-020-01327-2.
40. Huang P, Yang D, Yu L, Shi Y. Downregulation of lncRNA ZFAS1 protects H9c2 cardiomyocytes from ischemia/reperfusion-induced apoptosis via the miR-590-3p/NF- κ B signaling pathway. *Mol Med Rep*. 2020;22(3):2300-06. doi: 10.3892/mmr.2020.11340.
41. Li Q, Yang J, Zhang J, Liu XW, Yang CJ, Fan ZX, et al. Inhibition of microRNA-327 ameliorates ischemia/reperfusion injury-induced cardiomyocytes apoptosis through targeting apoptosis repressor with caspase recruitment domain. *J Cell Physiol*. 2020;235(4):3753-67. doi: 10.1002/jcp.29270.
42. Liu C, Lu D, You J, Lu Y, Sun J, Pan J, et al. Efficacy of water fraction from *Dioscorea cirrhosa* on oxidative stress and apoptosis in H9c2 cardiomyocytes induced by H2O2. *J Tradit Chin Med*. 2021;41(1):51-8. doi: 10.19852/j.cnki.jtcm.2021.01.007.
43. Wen Z, Mai Z, Zhu X, Wu T, Chen Y, Geng D, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate cardiomyocyte apoptosis in hypoxic conditions through microRNA144 by targeting the PTEN/AKT pathway. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):36. doi: 10.1186/s13287-020-1563-8.
44. Wu H, Zhu H, Zhuang Y, Zhang J, Ding X, Zhan L, et al. LncRNA ACART protects cardiomyocytes from apoptosis by activating PPAR- γ /Bcl-2 pathway. *J Cell Mol Med*. 2020;24(1):737-46. doi: 10.1111/jcmm.14781.
45. Zhang B, Mao S, Liu X, Li S, Zhou H, Gu Y, et al. MiR-125b inhibits cardiomyocyte apoptosis by targeting BAK1 in heart failure. *Mol Med*. 2021;27(1):72. doi: 10.1186/s10020-021-00328-w.
46. Wang Y, Jiang Y, Sun X, Shen X, Wang H, Dong C, et al. Downregulation of miR-200a protects cardiomyocyte against apoptosis. *Biomed Pharmacother*. 2020;123:109303. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109303.
47. Wei L, Zhou Q, Tian H, Su Y, Fu GH, Sun T. Integrin β 3 promotes cardiomyocyte proliferation and attenuates hypoxia-induced apoptosis via regulating the PTEN/Akt/mTOR and ERK1/2 pathways. *Int J Biol Sci*. 2020;16(4):644-54. doi: 10.7150/ijbs.39414.
48. Bennett MR. Apoptosis in the cardiovascular system. *Heart*. 2002;87(5):480-7. doi: 10.1136/heart.87.5.480.
49. Zhou L, He M, Li X, Lin E, Wang Y, Wei H, et al. Molecular mechanism of aluminum-induced oxidative damage and apoptosis in rat cardiomyocytes. *Biol Trace Elem Res*. 2022;200(1):308-17. doi: 10.1007/s12011-021-02646-w.
50. Chen L, Li S, Zhu J, You A, Huang X, Yi X, et al. Mangiferin prevents myocardial infarction-induced apoptosis and heart failure in mice by activating the Sirt1/FoxO3a pathway. *J Cell Mol Med*. 2021;25(6):2944-55. doi: 10.1111/jcmm.16329.

Стаття надійшла до редакції 24.01.2025. – Дата першого рішення 29.01.2025. – Стаття подана до друку 03.03.2025