

## АПОПТОЗ КАРДИОМИОЦИТОВ КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

**ЗАХАРЬЯН ЕЛЕНА АРКАДЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-7384-9705 Scopus ID: 57216831737, SPIN-код: 6221-9905, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренней медицины №1, ФГАОУ ВО «Крымский Федеральный Университет имени В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский Институт им. С.И. Георгиевского, Российская Федерация, 295051, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7. Тел.: +7 (978) 787-93-53. E-mail: locren@yandex.ru

**ШРАМКО ЮЛИАНА ИВАНОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-4946-7317, SPIN-код: 5040-6016, канд. биол. наук, доцент кафедры общей и клинической патофизиологии, ФГАОУ ВО «Крымский Федеральный Университет имени В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский Институт им. С.И. Георгиевского, Российская Федерация, 295051, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7. Тел.: +7 (978) 752-96-73. E-mail: julianashramko@rambler.ru

**АРЗУМАНЯН АНИ МЕДЖЛУМОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-6171-6377, студентка, ФГАОУ ВО «Крымский Федеральный Университет имени В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский Институт им. С.И. Георгиевского, Российская Федерация, 295051, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, Тел.: +7 (978) 775-61-59. E-mail: 6536319@mail.ru

**ГОЛОВИНА ЕКАТЕРИНА РОМАНОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-6273-8268, студентка, ФГАОУ ВО «Крымский Федеральный Университет имени В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский Институт им. С.И. Георгиевского, Российская Федерация, 295051, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, Тел.: +7 (978) 961-42-41. E-mail: katyagolovina1999@mail.ru

**Реферат. Введение.** Ишемическая болезнь сердца – это широко распространенная патология, которая играет ключевую роль в смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Поражение сердечно-сосудистой системы воздействует на людей всех возрастов, включая активно работающую часть населения, что может оказать негативное воздействие на социально-экономическое состояние общества. В данной исследовательской работе мы анализируем процессы апоптоза кардиомиоцитов и его влияние на повреждение миокарда в условиях ишемии. **Цель исследования** – выявление роли апоптоза кардиомиоцитов в механизме развития ишемической болезни сердца. **Материал и методы.** Был проведен метаанализ 50 литературных источников в наукометрической базе PubMed за последние 11 лет. **Результаты и их обсуждение.** Метаанализ продемонстрировал, что предотвращение апоптоза кардиомиоцитов сегодня представляет собой чрезвычайно важную терапевтическую цель. Ишемия/реперфузия, гипертрофия, вызванная избыточной нагрузкой, и ремоделирование миокарда после инфаркта связаны с процессом апоптоза миоцитов. Это указывает на то, что современные методы лечения, доказавшие свою эффективность при этих заболеваниях, могут вмешиваться в процесс апоптоза. **Выводы.** Изучение апоптоза и его регулируемости важно не только для понимания развития сердечно-сосудистых заболеваний, но и для создания новых терапевтических подходов. Апоптоз, контролируемый процесс клеточной гибели, имеет огромное значение в области сердечной патологии. Например, он играет ключевую роль в ишемии/реперфузии, гипертрофии миокарда и постинфарктном ремоделировании.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, апоптоз, кардиомиоциты.

**Для цитирования:** Захарьян Е.А., Шрамко Ю.И., Арзуманян А.М., Головина Е.Р. Апоптоз кардиомиоцитов как фактор развития ишемической болезни сердца // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 2. – С. 98–103. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).98-103.

## CARDIOMYOCYTE APOPTOSIS AS A DEVELOPMENT FACTOR OF CORONARY HEART DISEASE

**ZAKHARYAN ELENA A.**, ORCID ID: 0000-0002-7384-9705, Scopus ID: 57216831737, SPIN-code: 6221-9905, Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Internal Medicine 1, Crimean Federal University named after V. I. Vernadsky, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, 5/7 Lenin Boulevard, 295051 Simferopol, Republic of Crimea, Russia. Tel.: +7 (978) 787-93-53. E-mail: locren@yandex.ru

**SHRAMKO IULIANA I.**, ORCID ID: 0000-0003-4946-7317 SPIN-code: 5040-6016, Cand. sc. biol., Associate Professor at the Department of General and Clinical Pathophysiology, Crimean Federal University named after V. I. Vernadsky, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, 5/7 Lenin Boulevard, 295051 Simferopol, Republic of Crimea, Russia. Tel.: +7 (978) 752-96-73. E-mail: julianashramko@rambler.ru

**ARZUMANYAN ANI M.**, ORCID ID: 0000-0001-6171-6377, Student, Crimean Federal University named after V. I. Vernadsky, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, 5/7 Lenin Boulevard, 295051 Simferopol, Republic of Crimea, Russia. Tel.: +7 (978) 775-61-59. E-mail: 6536319@mail.ru

**GOLOVINA EKATERINA R.**, ORCID ID: 0000-0002-6273-8268, Student, Crimean Federal University named after V. I. Vernadsky, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, 5/7 Lenin Boulevard, 295051 Simferopol, Republic of Crimea, Russia. Tel.: +7 (978) 961-42-41. E-mail: katyagolovina1999@mail.ru

**Abstract. Introduction.** Coronary heart disease is a common pathology, playing a key role in cardiovascular mortality. Damage of circulatory system affects people of all ages, including the active population, which provides an adverse impact on the socio-economic state of society. In this research, we analyzed the processes of cardiomyocyte apoptosis and their effects on myocardial ischemic damage. **Aim** was to identify the role of cardiomyocyte apoptosis in the development of coronary heart disease. **Materials and Methods.** A meta-analysis of 50 literary sources was performed

in the PubMed database over the past 11 years. **Results and Discussion.** Meta-analysis has demonstrated that prevention of cardiomyocyte apoptosis is an extremely important therapeutic goal today. Ischemia/reperfusion, exercise-induced hypertrophy, and post-infarct myocardial remodeling are associated with myocyte apoptosis. This indicates that current treatments proven effective in these diseases may interfere with apoptosis. **Conclusions.** Studying apoptosis and its regulation is important for both understanding the pathogenesis of cardiovascular diseases and developing new therapeutic approaches. Apoptosis, i. e., controlled cell death, is of great importance in cardiac pathology. For instance, it plays a key role in ischemia/reperfusion, myocardial hypertrophy, and post-infarct remodeling.

**Key words:** ischemic heart disease, apoptosis, cardiomyocytes.

**For reference:** Zakharyan EA, Shramko YI, Arzumanyan AM, Golovina ER. Apoptosis of cardiomyocytes as a factor in the development of coronary heart disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (2): 98-103. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).98-103.

**Введение.** Изучение роли факторов, способствующих апоптозу, и тех, которые его подавляют, может раскрыть новые пути в диагностике и лечении хронической сердечной недостаточности, особенно ишемического генеза. Эти факторы могут служить важными маркерами для определения риска и прогноза развития сердечно-сосудистых заболеваний. Понимание регулируемости апоптоза открывает возможности для разработки новых терапевтических стратегий, которые могут оказать положительное воздействие на пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая инфаркт миокарда, реперфузионные повреждения и хроническую сердечную недостаточность. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – это глобальная проблема, стоящая у истоков многих смертей в мире. Острый инфаркт миокарда (ОИМ), безусловно, является наиболее распространенным и разрушительным проявлением ИБС, оказывая огромное воздействие на заболеваемость и смертность. Главные факторы, стоящие за индукцией апоптоза в системе сердца и сосудов, включают в себя гипоксию, ишемию, избыточное растяжение миокарда, ацидоз и оксидативный стресс [1, 2].

**Цель исследования.** Анализ влияния апоптоза на кардиомиоциты и его роль в механизме развития ишемической болезни сердца (ИБС).

**Материалы и методы.** Проведен обзор опубликованных актуальных исследований, посвященных роли апоптоза кардиомиоцитов в механизме развития ишемической болезни сердца в научных электронных библиографических базах данных PubMed.

**Результаты и их обсуждение.** Апоптоз, который можно описать как программированное умирание клеток, представляет собой энергозависимый и тщательно регулируемый биологический процесс. Он играет важную роль в том, как организм избавляется от потенциально опасных клеток, обеспечивая его здоровье и нормальное функционирование. Интересно, что термин «апоптоз» был введен в научный оборот еще в далеком 1972 году британскими учеными J.F. Kerr, E. Wiley и A. Kerr [3, 4].

На сегодняшний день исследователи активно стремятся найти чувствительные маркеры, связанные с апоптозом. Эти маркеры могли бы быть весьма полезными при прогностической стратификации пациентов, особенно после острого инфаркта миокарда. Более того, обнаружение таких маркеров могло бы открыть новые перспективы для разработки терапевтических стратегий, направленных на поддержание здоровья и спасение жизней [5, 6].

Исследования намекают на то, что лиганды из семейства фактора некроза опухоли (TRAIL), способные вызвать апоптоз, могут представлять собой многообещающие маркеры прогноза для пациентов, страдающих острым инфарктом миокарда. Это открывает потенциально новые пути для лечения и реабилитации таких пациентов [7, 8, 9].

Процесс апоптоза, контролируемый клеточными механизмами смерти, завершается образованием апоптотических тел и представляет собой основной способ уничтожения клеток в условиях ишемии. Эта форма клеточной гибели является результатом взаимодействия между активаторами и супрессорами апоптоза. Важными внутриклеточными факторами, способствующими процессу апоптоза, являются каспазы. Эти ферменты играют ключевую роль в разрушении клеток, разщепляя белки на остатки аспарагиновой кислоты. Существует несколько типов каспаз: инициаторные каспазы 2, 8, 9, 10; эффекторные каспазы 3, 6, 7; воспалительные каспазы 1, 4, 5. Каспазы в клетках находятся в своем неактивном состоянии, далее с помощью протеолиза они активируются, в результате чего запускается каскад апоптоза [10, 11].

Апоптоз – это сложно регулируемый процесс клеточной гибели, и одним из ключевых регуляторов этого процесса являются белки семейства Bcl-2. Это семейство включает как протеины, способствующие апоптозу, так и те, которые его ингибируют. Множество авторов отмечают, что при адаптации легких жизнедеятельности к продолжительной нагрузке давления наблюдается увеличение проявления белка Bax и снижение Bcl-2 [12, 13].

В последних стадиях хронической сердечной недостаточности (ХСН) интенсивность апоптоза коррелирует с концентрацией белков Bax и Bak. Из этого можно сделать вывод, что при ХСН встречается дисбаланс между сигналами выживания и смерти, что приводит к иницированию апоптоза [14, 15].

Важно подчеркнуть, что группа исследователей под руководством Koseki T., Inohara N., Chen S. и др. представила описание ингибитора апоптоза, специфичного для сердечной ткани, – ARC, при помощи которого клетка защищена от гибели при гипоксии [14, 16].

Белки теплового шока HSP (heat shock proteins), а именно – HSP-10, HSP-27, HSP-60, HSP-70 и HSP90, также участвуют в процессе регуляции апоптоза в клетках миокарда. Активация HSP-27 и HSP-70, под воздействием таких факторов, как кардиотрофин-1, этанол и гербамидин А, играет важную роль в за-

щите кардиомиоцитов от повреждений, вызванных ишемией. Эти белки также снижают воздействие церамида и гипоксии, что способствует уменьшению уровня апоптоза и сохранению цитохрома в митохондриях. Сверхмножество HSP-10 и HSP-60 также представляет собой важный механизм защиты кардиомиоцитов от апоптоза, особенно в случае ишемии и реперфузии миокарда. Следует отметить, что регуляция апоптоза в ССС также зависит от действия различных факторов роста, включая IGF-1 (insulin-like growth factor 1) и HGF (hepatocyte growth factor), которые играют важную роль в этом процессе [14, 17].

Стоит отметить, что внутри клетки существует тесная связь между  $Ca^{2+}$  и процессом апоптоза. В сердечной ткани обнаруживается множество  $Ca^{2+}$ -зависимых механизмов, способствующих апоптозу, включая кальпаин –  $Ca^{2+}$ -зависимую цистеиновую протеазу, которая активируется  $Ca^{2+}$  и способствует увеличению проапоптотической активности. Некоторые исследователи уделяют внимание кальциневрину, который является регулируемой фосфатазой, зависящей от кальмодулина и  $Ca^{2+}$ . Он играет роль в предотвращении апоптоза и может служить защитой для кардиомиоцитов [14, 18, 19].

Поскольку утеря КМЦ является ключевым аспектом, определяющим заболеваемость и смертность пациентов, важно полностью понимать регуляторные механизмы передачи сигналов апоптоза. Фактически, блокировка апоптоза в кардиальных клетках может представлять собой эффективную стратегию для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Каспазы, критически важные ферменты в иницировании и выполнении апоптоза, были главными мишенями для разработки антиапоптотической терапии. Исследования, однако, показывают, что существует также независимый от каспазов путь, который может играть важную роль в сердечном апоптозе. Тем не менее, механизмы и потенциальное значение этого независимого от каспазов апоптоза в сердце до сих пор недостаточно изучены. Выделяют несколько различных сигнальных путей, включая внешний (связанный с рецепторами), внутренний и гранулезависимый. Внешний сигнальный путь связан с взаимодействием внеклеточных «лигандов смерти» с «рецепторами смерти», которые принадлежат к семейству TNF рецепторов. Соединение лиганда с рецептором инициирует последующее взаимодействие рецептора с адаптерными белками, далее происходит активация инициаторной каспазы-8. Активированная каспаза-8 запускает протеазный каскад в цитоплазме, который, в конечном итоге, активирует эффекторные каспазы [20, 21, 22].

Внутренний путь сопровождается активацией цитохрома С, который вступает в дело в случае гипоксии, повышенной температуры, низкого уровня факторов роста и может быть осуществлен за счет энергии, выделяемой митохондриями. Эта энергия используется для высвобождения проапоптотических белков, таких как цитохром С, эндонуклеазы G и апоптозоиндуктора. Апоптоз, вызванный высвобождением цитохрома С, активирует каспазу-9 в роли инициатора, что в свою очередь запускает

действие эффекторных каспаз. Каспаза-3, белок, регулирующий апоптоз, действует путем индукции расщепления важных клеточных белков и изменения целостности клетки. В результате этого каспаза-3 рассматривается как еще один механизм апоптоза. В то время как эндонуклеаза G и апоптозоиндуктор, привлекаясь к выполнению апоптоза, могут вызывать фрагментацию ДНК независимо от каспаз [1, 23, 24].

Гранзимзависимый путь передачи сигнала представляет собой следующий процесс: цитотоксические Т-лимфоциты усиливают уничтожение клеток двумя способами – путем активации FasL/FasR-опосредованного сигнального пути и секрецией перфорина, который создает мембранные поры, через которые в клетки поступают гранулы типа А и В. Гранула А провоцирует клеточную гибель, активируя некаспазные эффекторы, которые приводят к разрушению ДНК, в то время как гранула В активирует каспазы-3 и -10, запуская митохондриальный сигнальный путь через частичное разложение белка Bid [25, 26, 27, 28].

Аннексины, включая аннексин А5, представляют собой специальные белки, которые умеют связываться с фосфолипидами и создавать обратимые связи с клетками, выражающими фосфатидилсерин [1, 3, 29].

Регуляция внутреннего пути апоптоза осуществляется с помощью семейства Bcl-2. Это семейство включает как белки, способствующие апоптозу, так и белки, которые его ингибируют. Bcl-2 и BclXL играют роль в ингибировании проапоптотических белков, что помогает защитить клетки от процесса апоптоза. Интересно, что в определенных ситуациях, при активации каспазами, Bcl-2 и BclXL могут преобразовываться в проапоптотические молекулы, способствующие выделению цитохрома С [1, 30, 31].

Проапоптотические белки подразделяются на несколько подсемейств, включая Bax и Bak. Эти важные белки обладают способностью сдерживать апоптоз, который активируется внутренними стимулами. Однако, следует отметить, что способность Bax предотвращать апоптоз зависит от соотношения Bcl-2 к Bax. Если уровень Bcl-2 преобладает, это может способствовать защите клеток от апоптоза. В случае преобладания Bax, клетки становятся более подвержены апоптозу [1, 32].

Белки из семейства Bcl-2 играют важную роль в патогенезе сердечных заболеваний, таких как инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность и гипертрофия миокарда. Увеличение уровня Bax и снижение уровня Bcl-2 наблюдается при состояниях, таких как хроническая гипоксия, растяжение миокарда и хроническое повышение давления. Bcl-2 выполняет важную функцию в ингибировании апоптоза кардиомиоцитов, и этот процесс частично контролируется путем взаимодействия с транскрипционным фактором p53 [33, 34, 35].

Реперфузия оказывает влияние на баланс апоптоза в кардиомиоцитах, что проявляется увеличением уровня белков, способствующих апоптозу, и снижением уровня тех, что его противодействуют [1, 36, 37].

На ранних этапах ремоделирования миокарда регистрируется активация апоптоза в кардиомиоцитах, связанная с нарастанием проапоптотического белка Вах. В это время происходит индукция апоптоза в кардиомиоцитах, что способствует изменению в миокарде. На более поздних стадиях ремоделирования миокарда наблюдается снижение числа кардиомиоцитов, содержащих Вах. Это связано с подавлением апоптоза и его последствиями, которые проявляются в изменении состава клеточного населения миокарда [3, 38].

Аннексин V представляет собой гликопротеин, чувствительный к кальцию, который выступает в качестве маркера апоптоза. Его уникальная способность к антикоагуляции делает его значимым для оценки процессов клеточной гибели. В случае инфаркта миокарда наблюдается увеличение числа мононуклеаров, выявляемых с помощью аннексина V, в крови. Этот феномен обусловлен повреждением эндотелия и разрушением атеросклеротических бляшек. Другим важным участником в регуляции апоптоза является белок теплового шока. Он проявляет антиапоптотический эффект, обеспечивая поддержание клеточного гомеостаза в условиях стресса [20, 39, 40].

Выявлено, что кратковременные интервалы ишемии и последующей реперфузии способны индуцировать специфический фенотип, который впоследствии обеспечивает клеточную защиту в случае длительных периодов ишемии и реперфузии. Существует временное окно, в течение которого происходит активация защитных механизмов, начиная с нескольких минут после начала воздействия стимула и продолжаясь до 120 минут. Этот процесс включает в себя активацию различных сигнальных белков, включая каскад протеинкиназ (киназы и Akt-киназа), обладающих антиапоптотическими свойствами [41, 42].

Важно отметить, что бета-адреноблокаторы могут замедлять процесс апоптоза путем подавления активности киназы кальмодулина. Карведилол, являющийся представителем нейрогормональных антагонистов третьего поколения, обладает разнообразными механизмами действия. Он блокирует как  $\beta_1$ -, так и  $\beta_2$ -адренергические рецепторы, усиливая расширение сосудов благодаря  $\alpha_1$ -адренергическому воздействию и при повышенных концентрациях проявляет блокирующее воздействие на ионные каналы. Карведилол не обладает симпатомиметической активностью. Кроме вышеуказанных характеристик, стоит отметить, что у карведилола имеются дополнительные положительные свойства, включая антиоксидантные, противовоспалительные и антиапоптотические свойства. В совокупности они способствуют клинической эффективности карведилола в различных категориях пациентов и могут предоставлять ряд кардиопротективных преимуществ [12, 43, 44].

Доказано, что активация  $\beta_1$ -адренорецепторов может инициировать апоптоз кардиомиоцитов, что влечет за собой увеличение концентрации  $Ca^{2+}$  внутри клетки и активацию  $Ca^{2+}$ -зависимой протеинкиназы II, согласно недавним исследованиям. Поддержку

этой гипотезе получили изучения, которые показали, что ингибирование  $Ca^{2+}$ -зависимой протеинкиназы более эффективно сдерживает апоптоз, чем ингибирование кальпаина, кальциневрина/PP2B или протеинкиназы, связанной с процессом клеточной гибели [12, 45, 46].

Защита от апоптоза клеток миокарда сегодня является одной из наиболее актуальных целей в терапии. Но важно понимать, что успешное лечение заключается не только в подавлении проявлений апоптоза на определенном этапе, а в реальном улучшении функционирования сердца. Множество медикаментов могут предотвращать морфологические изменения в клетках, а также биохимические маркеры апоптоза, такие как фрагментация ДНК, но при этом не препятствовать смерти самих клеток. Важно помнить, что отсрочка процесса апоптоза может быть бесполезной и даже вредной, если впоследствии клетки подвергаются некрозу с последующим воспалением [47]. С другой стороны, некоторые исследования свидетельствуют о том, что подавление апоптоза способствует улучшению ремоделирования желудочков и их сократительной функции после инфаркта. Хотя долгосрочные последствия этой стратегии остаются неизвестными, уже сегодня можно говорить о клинически значимых улучшениях функции сердца [48, 49, 50].

**Выводы.** Один из главных факторов, способствующих развитию ишемической болезни сердца, - это апоптоз клеток миокарда, который преобладает в условиях хронической ишемии. Апоптоз кардиомиоцитов (КМЦ) играет важную роль во многих патологиях, включая инфаркт миокарда и сердечную недостаточность. Предотвращение апоптоза КМЦ может включать в себя как ингибирование факторов, способствующих апоптозу, так и блокирование сигнальных путей, провоцирующих апоптоз внутри клеток. В силу того, что апоптоз - это регулируемый процесс, возможно координировать терапию и прогнозировать развитие заболевания. Поэтому исследование роли проапоптотических и антиапоптотических факторов в качестве маркеров ишемической болезни сердца имеет большое значение. Лишь на ранних этапах заболевания можно достичь наивысшей эффективности медицинских вмешательств. На более поздних стадиях антиапоптотическое лечение часто оказывается менее эффективным. Именно поэтому изучение апоптоза сегодня является одним из наиболее многообещающих направлений в сфере современной медицины.

**Прозрачность исследования.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20053, <https://rscf.ru/project/22-25-20053/>

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аксенов А.И., Полунина О.С. Особенности ремоделирования миокарда у больных с постинфарктным кардиосклерозом и дилатационной кардиомиопатией ишемического генеза // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2018. – Т. 1, вып. 26 – С.12–16. [Aksenov AI, Polunina OS. Osobennosti remodelirovaniya miokarda u bolnykh s postinfarktym kardiosklerozom i dilatatsionnoy kardiomiopatiyei ishemicheskogo geneza [Features of myocardial remodeling in patients with post-infarction cardiosclerosis and dilated cardiomyopathy of ischemic origin]. Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii [Bulletin of the Dagestan State Medical Academy]. 2018; 1(26): 12–16. (In Russ.)].
2. 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
3. Teringova E, Tousek P. Apoptosis in ischemic heart disease. J Transl Med. 2017; 15: 87. DOI: 10.1186/s12967-017-1191-y
4. Sheng SY, Li JM, Hu XY, Wang Y. Regulated cell death pathways in cardiomyopathy. Acta Pharmacol Sin. 2023; 44 (8): 1521–1535. DOI: 10.1038/s41401-023-01068-9
5. Obeng E. Apoptosis (programmed cell death) and its signals – A review. Braz J Biol. 2021; 81 (4):1133–1143. DOI: 10.1590/1519-6984.228437
6. Huang X, Wang J. miR-1 Mediated AMPK Pathway on Cardiomyocyte Apoptosis in Hypertensive Rats. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2022; 68 (7): 135–140. DOI: 10.14715/cmb/2022.68.7.22
7. 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
8. 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
9. Yang FY, Zhang L, Zheng Y, Dong H. Dexmedetomidine attenuates ischemia and reperfusion-induced cardiomyocyte injury through p53 and forkhead box O3a (FOXO3a)/p53-upregulated modulator of apoptosis (PUMA) signaling signaling. Bioengineered. 2022; 13 (1): 1377–1387. DOI: 10.1080/21655979.2021.2017611
10. Климентова Э.А., Сучков И.А., Егоров А.А., Калинин Р.Е. Маркеры апоптоза и пролиферации клеток при воспалительно-фибропролиферативных заболеваниях сосудистой стенки (обзор) // Современные технологии медицины. – 2020. – Т. 12, вып. 4. – С.119–128. [Klimentova EA, Suchkov IA, Egorov AA, Kalinin RE. Markers of apoptosis and cell proliferation in inflammatory-fibroproliferative diseases of the vascular wall (review)] Sovremennyye tekhnologii mediciny [Modern technologies in medicine]. 2020; 12 (4): 119–128. (In Russ.)].
11. Chen ZS, Yu MM, Wang K, 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
12. Закирова А.Н., Зарудий Ф.С., Гарифуллин Б.Н. Роль карведилола в предотвращении апоптоза кардиомиоцитов в остром периоде инфаркта миокарда // Медицинский вестник Башкортостана. – 2008. – Т. 3, вып. 1 – С.57–60. [Zakirova AN, Zarudiy FS, Garifullin BN. Rol' karvedilola v predotvrashchenii apoptoza kardiomiocitov v ostrom periode infarkta miokarda [Apoptosis prevention in acute myocardial infarction by carvedilol]. Medicinskij vestnik Bashkortostana [Medical Herald of Bashkortostan]. 2008; 3 (1): 57–60. (In Russ.)].
13. Lu X, Yang B, Qi R, Xie Q, Li T, et al. Targeting WWP1 ameliorates cardiac ischemic injury by suppressing KLF15-ubiquitination mediated myocardial inflammation. Theranostics. 2023; 13 (1): 417–437. DOI: 10.7150/thno.77694
14. Кротова Ю.Н., Каркищенко В.Н., Хлопонин Д.П. Роль апоптоза в патологии миокарда // Биомедицина. – 2005. – Т. 1, вып. 1. – С.17–24. [Krotova YuN, Karkishchenko VN, Hloponin DP. Rol' apoptoza v patologii miokarda [The role of apoptosis in myocardial pathology]. Biomedicina [Biomedicine]. 2005; 1 (1): 17–24. (In Russ.)].
15. Song Y, Ren X, Gao F, et al. LINC01588 regulates WWP2-mediated cardiomyocyte injury by interacting with HNRNP. Environ Toxicol. 2022; 37 (7): 1629–1641. DOI: 10.1002/tox.23512
16. 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): 735–745. DOI: 10.1111/imcb.12660
17. Shi H, Yu Y, Liu X, 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, et al. Mechanisms and Therapeutic Strategies of Viral Myocarditis Targeting Autophagy. Front Pharmacol. 2022; 13: 843103. DOI: 10.3389/fphar.2022.843103
20. Глухов А.И., Грызунова Г.К., Усай Л.И., [и др.]. Роль апоптоза в патогенезе некоторых критических состояний // Общая реаниматология. – 2019. – Т. 15, вып. 2 – С.79–98. [Gluhov AI, Gryzunova GK, Usaj LI, et al. Rol' apoptoza v patogeneze nekotorykh kriticheskikh sostoyanij [The role of apoptosis in the pathogenesis of some critical states]. Obshchaya reanimatologiya [General reanimatology]. 2019; 15 (2): 79–98. (In Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-2-79-98
21. Xia B, Ding J, Li Q, 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. 2023; 131426. DOI: 10.1016/j.ijcard.2023.131426
22. Jghef M, Boukholda K, Chtourou Y, 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; 110745. DOI: 10.1016/j.cbi.2023.110745
23. Ergene S, Hemsinli D, Karakisi SO, 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, et al. Ischemia-reperfusion injury in human AC16 cardiomyocytes is modulated by AXIN1 depending on c-Myc regulation. Ann Med Surg (Lond). 2023; 85 (10): 4844–4850. DOI: 10.1097/MS9.0000000000001139
25. Лукьянова М.Е., Ермола Ю.А. Современные представления о роли апоптоза в гибели кардиомиоцитов при ишемической болезни сердца // Научно-методический электронный журнал «Концепт». – 2017. – Т. 42. – С.179–184. [Luk'yanova ME, Ermola YuA. Sovremennyye predstavleniya o roli apoptoza v gibeli kardiomiocitov pri ishemicheskoy bolezni serdca [Modern views about the role of apoptosis in the death of cardiomyocytes in coronary heart disease]. Nauchno-metodicheskij elektronnyj

- zhurnal «Koncept» [Scientific and methodological electronic journal "Concept"]. 2017; 42: 179–184. (In Russ.).
26. Fang Z, Lee H, Liu J, et al. Complement C3 Reduces Apoptosis via Interaction with the Intrinsic Apoptotic Pathway. *Cells*. 2023; 12 (18): 2282. DOI: 10.3390/cells12182282
  27. Наумов А.В., Прокофьева Т.В., Полунина О.С. [и др.]. Клинико–диагностическое значение маркеров апоптоза при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких // Медицинский вестник Юга России. – 2021. – Т. 12, вып. 4. – С.46–53. [Naumov AV, Prokof'eva TV, Polunina OS, et al. Kliniko–diagnosticheskoe znachenie markerov apoptoza pri infarkte miokarda na fone hronicheskoy obstruktivnoy bolezni lyogkih [Clinical and diagnostic significance of apoptosis markers in myocardial infarction in the setting of chronic obstructive pulmonary disease]. *Medicinskij vestnik Yuga Rossii* [Medical Herald of the South of Russia]. 2021; 12(4): 46–53. (In Russ.). DOI:10.21886/2219–8075–2021–12–4–46–53
  28. Xing Y, Gao Z, Bai Y, et al. Golgi protein 73 promotes LPS–induced cardiac dysfunction via mediating myocardial apoptosis and autophagy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2023. 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):1470–1479. 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: 138–145. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2020.04.015
  32. Jiang X, Cai S, Jin Y, Wu F, He J, et al. Irisin Attenuates Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Apoptosis in the H9C2 Cellular Model of Septic Cardiomyopathy through Augmenting Fundc1–Dependent Mitophagy. *Oxid Med Cell Longev*. 2021; 2021: 2989974. DOI: 10.1155/2021/2989974
  33. Chan GH–H, Chan E, Kwok CT–K, Leung GP–H, Lee SM–Y and 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): 1067–1076. 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): 356–363. DOI: 10.1139/bcb–2020–0491
  37. Zhou F, Feng T, Lu X, Wang H, Chen Y, et al. Interleukin 35 protects cardiomyocytes following ischemia/reperfusion–induced apoptosis via activation of mitochondrial STAT3. *Acta Biochim Biophys Sin* (Shanghai). 2021; 53 (4): 410–418. 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, et al. Overexpression of IκBα in cardiomyocytes alleviates hydrogen peroxide–induced apoptosis and autophagy by inhibiting NF–κB 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–κB signaling pathway. *Mol Med Rep*. 2020; 22 (3): 2300–2306. DOI: 10.3892/mmr.2020.11340
  41. Li Q, Yang J, Zhang J, Liu XW, Yang CJ, 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): 3753–3767. DOI: 10.1002/jcp.29270
  42. Liu C, Lu D, You J, Lu Y, Sun J, et al. Efficacy of water fraction from *Dioscorea cirrhosa* on oxidative stress and apoptosis in H9c2 cardiomyocytes induced by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *J Tradit Chin Med*. 2021; 41 (1): 51–58. DOI: 10.19852/j.cnki.jtcm.2021.01.007
  43. Wen Z, Mai Z, Zhu X, Wu T, Chen Y, 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, et al. LncRNA ACART protects cardiomyocytes from apoptosis by activating PPAR–γ/Bcl–2 pathway. *J Cell Mol Med*. 2020; 24 (1): 737–746. DOI: 10.1111/jcmm.14781
  45. Zhang B, Mao S, Liu X, Li S, Zhou H, et al. MiR–125b inhibits cardiomyocyte apoptosis by targeting BAK1 in heart failure. *Mol Med*. 202; 27 (1): 72. DOI: 10.1186/s10020–021–00328–w
  46. Wang Y, Jiang Y, Sun X, Shen X, Wang H, 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 β3 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): 644–654. DOI: 10.7150/ijbs.39414
  48. Bennett MR. Apoptosis in the cardiovascular system. *Heart*. 2002; 87 (5): 480–487. DOI: 10.1136/heart.87.5.480
  49. Zhou L, He M, Li X, Lin E, Wang Y, et al. Molecular Mechanism of Aluminum–Induced Oxidative Damage and Apoptosis in Rat Cardiomyocytes. *Biol Trace Elem Res*. 2022; 200 (1): 308–317. DOI: 10.1007/s12011–021–02646–w
  50. Chen L, Li S, Zhu J, You A, Huang 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): 2944–2955. DOI: 10.1111/jcmm.16329