

### ОНКОЗ, АПОПТОЗ ТА АВТОФАГІЯ СЕРЦЕВИХ МІОЦИТІВ ПРИ КАРДІОМІОПАТІЯХ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ: МОРФОЛОГІЧНА ДИФЕРЕНЦІАЦІЯ

©О. Б. Батьківська, І. М. Кліщ

*Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України*

**РЕЗЮМЕ.** Відомо, що кардіоміоцити мають обмежену здатність до регенерації, надмірна їх загибель шляхом онкозу, апоптозу або автофагії призводить до несприятливого ремоделювання серця.

**Мета** – аналіз сучасних досліджень з цього питання.

**Результати.** В огляді проаналізовано сучасні дослідження у напрямку клітинної смерті серцевих міоцитів при кардіоміопатіях різної етіології, детально описано морфологічні характеристики онкозу, апоптозу та автофагії на клітинному та субклітинному рівнях.

**Висновки.** З використанням бібліосистематичного та аналітичного методів було сформовано порівняльну таблицю, де виділено диференційні критерії та ознаки, що характерні для розглянутих у статті типів клітинної смерті кардіоміоцитів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** кардіоміопатія; клітинна смерть; онкоз; апоптоз; автофагія; морфологія.

**Вступ.** Серцеві міоцити, як термінально диференційовані клітини, мають обмежену здатність до регенерації, надмірна їх загибель призводить до несприятливого ремоделювання серця, а у кінцевому підсумку – до розвитку різноманітних серцевих захворювань, у тому числі інфаркту міокарда (ІМ), зловласної аритмії, серцевої недостатності (СН), а також раптової серцевої смерті [1, 2].

Загибель кардіоміоцитів є критично важливим фактором у серцевій патології, тому детальне дослідження, ідентифікація типу та розуміння механізму клітинної смерті має терапевтичну цінність для пом'якшення та/або лікування кардіоміопатії [3].

Серед зареєстрованих форм клітинної загибелі у серці спостерігаються шість: апоптоз, онкоз, мітохондріальний некроз, піроптоз, фероптоз та автофагія [3]. Проте численні дослідження вказують на те, що найчастіше серцеві міоцити гинуть саме шляхом онкозу, апоптозу, або автофагії [4, 5].

Багато ознак, що характерні для цих типів клітинної смерті, досліджують та визначають методом проточної цитофлуориметрії. Не зважаючи на це, аналіз результатів виключно проточної цитофлуориметрії може призвести до хибної ідентифікації типу клітинної смерті, оскільки, до прикладу, онкотичні клітини можуть демонструвати фенотип анексіну V + / пропідію йодид –, що раніше вважався специфічним для апоптичних клітин і, подібним чином, аналіз TUNEL є неспецифічним для диференціації апоптоз/онкоз [4–6].

Номенклатурний комітет клітинної смерті (NCCD) – організація, що консультує з питань клітинної смерті, запропонувала міжнародний стандарт для визначення та класифікації клітинної смерті, у якому клітинна смерть ідентифікується виключно на основі морфологічних критеріїв та пояснює це

тим, що немає чіткої еквівалентності між ультраструктурними змінами і біохімічними характеристиками загибелі клітин [6]. Із цього випливає, що морфологічні критерії вважаються найбільш достовірними та ключовими для диференціації та ідентифікації онкозу, апоптозу та автофагії.

**Мета** – проаналізувати сучасні дослідження та узагальнити диференційні критерії й морфологічні ознаки онкозу, апоптозу та автофагії, як притаманних для серцевих міоцитів типів загибелі клітин при кардіоміопатіях різної етіології.

**Матеріал і методи дослідження.** У дослідженні використано бібліосистематичний та аналітичний методи.

**Результати й обговорення.** Втрата кардіоміоцитів при кардіоміопатіях, як вже зазначалось, відбувається шляхом онкозу, апоптозу та автофагії, які можуть спостерігатись одночасно та залучати певні окремі кардіоміоцити в одному і тому ж серці, що піддається ремоделюванню внаслідок серцевої недостатності певної етіології [7–9].

**Апоптоз** вважається найбільш дослідженим типом клітинної смерті, для якого притаманні специфічні біохімічні та морфологічні особливості. Апоптоз є організованим, енергозалежним процесом, який призводить до загибелі клітини [9]. Дослідження Ohno M et al. підтверджують такі морфологічні ознаки апоптозу: хроматинову маржинацію, ядерну конденсацію та фрагментацію, а також ущільнення клітини зі збереженням органел. Процес супроводжується фрагментацією клітини на пов'язані з мембраною апоптичні тільця, які піддаються фагоцитозу сусідніми клітинами без супутнього запалення [8, 9].

Детальніше описують Majno G., Joris I., які зазначають, що морфологічно клітина зморщується і ущільнюється, хроматин стає пікнотичним і упакованим в гладкі маси, створюючи ввігнуті зобра-

ження, що часто називають «підковоподібними, серпоподібними, ланцетоподібними або човноподібними», можливий каріорексис, мітохондрії та інші органели злегка набухають. Клітина може утворювати відростки (феномен брунькування), які часто містять пікнотичні ядерні фрагменти; ці відростки здатні розриватися і перетворюватися на апоптичні тіла, які далі або фагоцитуються макрофагами чи сусідніми клітинами, або залишаються вільними. Однак клітина, що йде шляхом апоптозу, також може зменшуватися до щільної, округлої форми, як єдине апоптичне тіло. Біохімічно ДНК піддається фрагментації. Процес апоптозу перебуває під генетичним контролем і може бути ініційований внутрішнім годинником або позаклітинними агентами, такими як гормони, цитокіни, клітинні-кілери і різноманітні агенти хімічного, фізичного та вірусного походження. Апоптоз може перебігати дуже швидко, рахунок іде від десятків хвилин до кількох годин. У зрізах клітин найкращим цитологічним маркером апоптозу є каріорексис, особливо в ізольовано розміщених клітинах [10].

Апоптоз переважно вражає поодинокі клітини. Робота Tumanov's'ka L. V. et al. демонструє аналогічні результати дослідження апоптозу та підсумовує, що для апоптичної клітини характерні осміофілія цитоплазми, набухання та подальше руйнування клітинних органел, конденсація хроматину та фрагментація ядра, а також утворення відростків і апоптичних тіл [11].

Відповідно до дослідження методом TUNEL на електронно-мікроскопічному рівні в апоптичних кардіоміоцитах ядерні зміни, скорочення цитоплазми та фрагментація ДНК завжди відбувалися одночасно, що підтверджує їх специфічність. Іншими ультраструктурними особливостями апоптозу були поява великої кількості ліпідоподібних структур у цитоплазмі кардіоміоцитів на ранній фазі та висока частота розриву плазматичної мембрани з утворенням апоптичних тілець на пізній фазі [12].

Неапоптозна загибель клітин, прототипом якої є загибель внаслідок ішемії – **онкоз** – характеризується виснаженням внутрішньоклітинних запасів АТФ, набуханням клітини, руйнуванням органел і розривом плазматичної мембрани. У тканинах виявляються групи некротичних клітин, запальний процес [8, 11, 13].

Слід наголосити, що ключовою ознакою цього типу клітинної смерті є те, що внутрішньоклітинний вміст онкотичної клітини, що вивільняється після руйнування мембрани, часто є агресивним, прозапальним та здатний викликати пошкодження навколишніх тканин [14].

Деталізуючи морфологічні ознаки онкозу варто звернутись до визначення, яке наводять Majno G., Joris I.: онкоз – це форма загибелі клітин, що супроводжується набуханням клітин та їх органел, утворенням бульбашок, підвищенням проникності мембрани та каріолізом [10]. Механізм онкозу ґрунтується на відмові функціонування іонних насосів плазматичної мембрани; він може бути викликаний ішемією або впливом токсичних речовин, які перешкоджають утворенню АТФ або збільшують проникність плазматичної мембрани. Некроз є кінцевою стадією незворотного пошкодження клітини, коли досягнута точка неповернення і клітинні компоненти деградує [10, 15, 16]. Онкоз клітини до стадії типового некрозу триває до 24 годин [10].

Унікальні результати продемонструвало дослідження Balvan J. et al., метою якого було порівняння методу проточної цитофлуориметрії для ідентифікації типу загибелі клітини та методу голографічної мікроскопії з флуоресцентним міченням, який вчені іменують «Мультимодальною голографічною мікроскопією (МГМ)» та підсумували, що лише поєднання цих двох методів дає змогу чітко відрізнити онкоз від апоптозу (рис. 1) [14].

Отож, у згаданому дослідженні морфологія клітин була описана за допомогою МГМ, світлової мікроскопії та перевірена на ультраструктурному

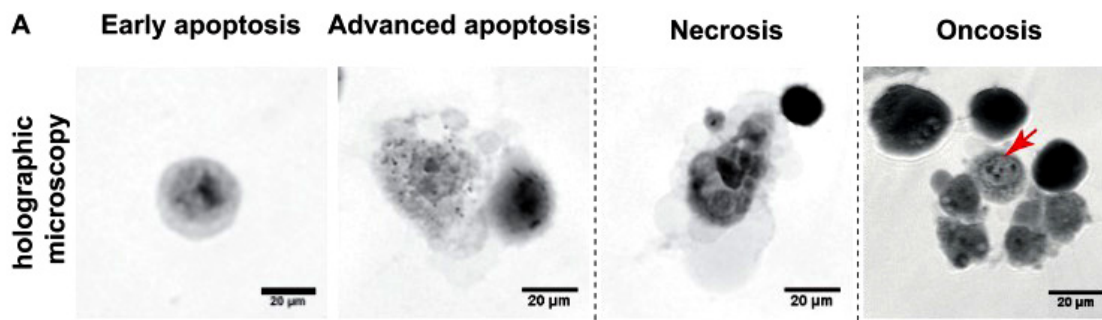


Рис. 1. Морфологія апоптичних, некротичних і онкотичних клітин [14]. Характерні апоптичні, некротичні та онкотичні клітини при мультимодальній голографічній мікроскопії, збільшення 20х, фарбування анексином V для перевірки зміни клітинної мембрани. Червона стрілка вказує на анексин V + онкотичну клітину. Апоптичні клітини, зображені у початковій фазі (ліворуч) із типово округлими клітинами та у пізній фазі (праворуч) з утворенням апоптичних тілець.

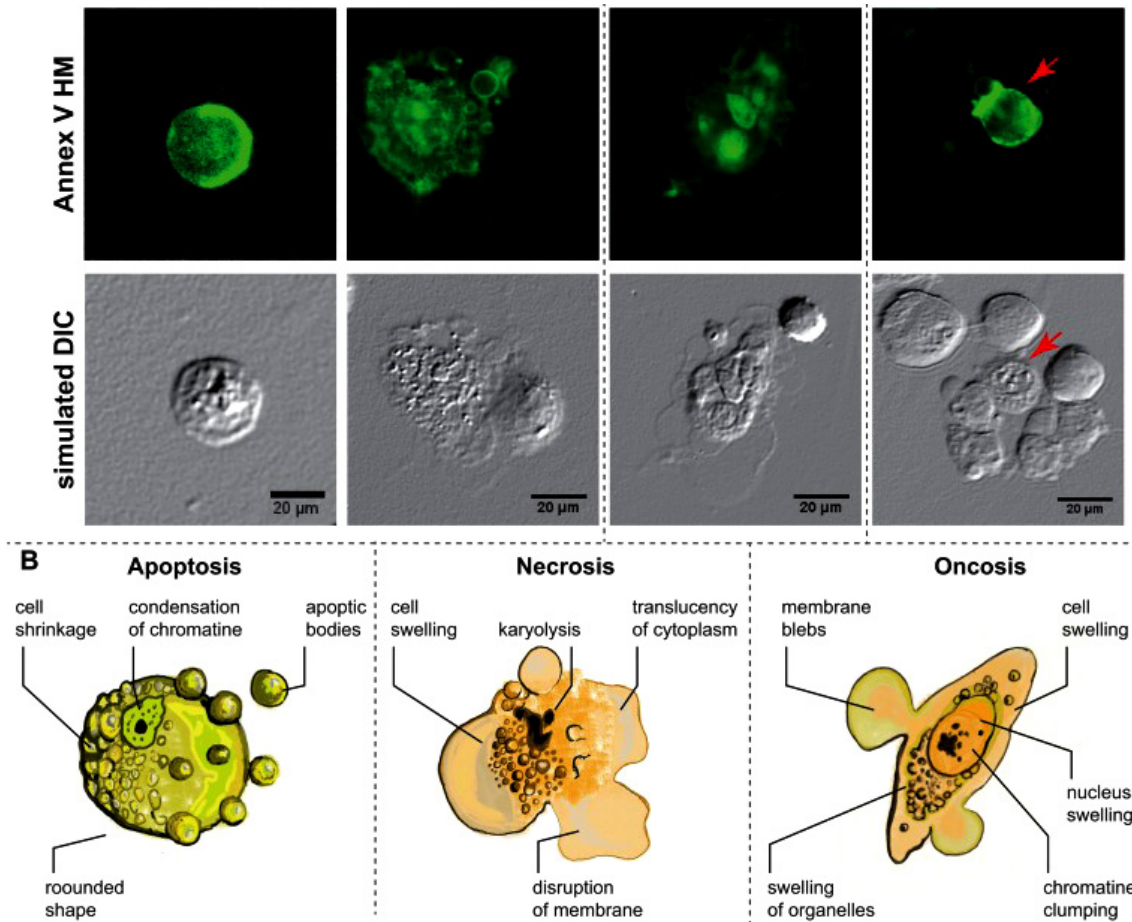


Рис. 1 (продовження). Морфологія апоптичних, некротичних і онкотичних клітин [14]. Характерні апоптичні, некротичні та онкотичні клітини при мультимодальній голографічній мікроскопії, збільшення 20х, фарбування анексином V для перевірки зміни клітинної мембрани. Червона стрілка вказує на анексин V + онкотичну клітину. Апоптичні клітини, зображені у початковій фазі (ліворуч) із типово округлими клітинами та у пізній фазі (праворуч) з утворенням апоптичних тілець.

рівні за допомогою трансмісійної електронної мікроскопії (ТЕМ). В онкотичних клітинах спостерігали непошкоджену плазматичну мембрану з цитоплазматичними бульбашками, згустками ядерного хроматину та дилатацією ядра, напівпрозорою цитоплазмою, далі слідувало набухання клітин, руйнування клітинної мембрани та ядра. Навпаки, група клітин, що зменшувалася у розмірах, демонструвала характерні для апоптозу ознаки: сферичну форму клітин, конденсацію хроматину, нерегулярність ядерної мембрани та утворення множинних апоптичних тілець.

Усі зазначені морфологічні характеристики були підтверджені світловою та електронною мікроскопією. Серед іншого, були виявленні ознаки загибелі клітин, які можна спостерігати лише за допомогою ТЕМ. В ультраструктурі онкотичних/некротичних клітин були очевидними розширення саркоплазматичного ретикулуму і апарату Гольджі, конденсація мітохондрій з наступним їх набуханням і розривом, утворення цитоплазматичних вакуолей, набряклих і розірваних лізосом, лізис

ядерець і каріоліз. В апоптичних клітинах при субмікроскопічному вивченні спостерігалася значна ядерна фрагментація (рис. 2).

Kostin S. et al. у роботі проілюстрували морфологічне порівняння клітин, які зазнають апоптозу, онкозу та автофагічної загибелі із застосуванням потрібного мічення імуногістохімічними маркерами TUNEL (для апоптозу), С9 (для онкозу) та убіквітин (для автофагії) (рис. 3) [17].

**Автофагія**, як відмінний тип клітинної загибелі, відіграє життєво важливу роль у нормальному та хворому серці. Кардіоміоцити демонструють корисну автофагію для розкладання неправильно згорнутих білків, пошкоджених органел та для нормального розвитку серця. Однак автофагія зазнає змін під час метаболічних стресів (наприклад, діабет, ліпотоксичність), при ішемії/реперфузії (I/P), інфаркті міокарда (IM), гіпертрофії серця, ремоделюванні серця та серцевій недостатності (CH) [18–20].

Морфологічно автофагія характеризується наявністю великої кількості вакуолей різного розміру,

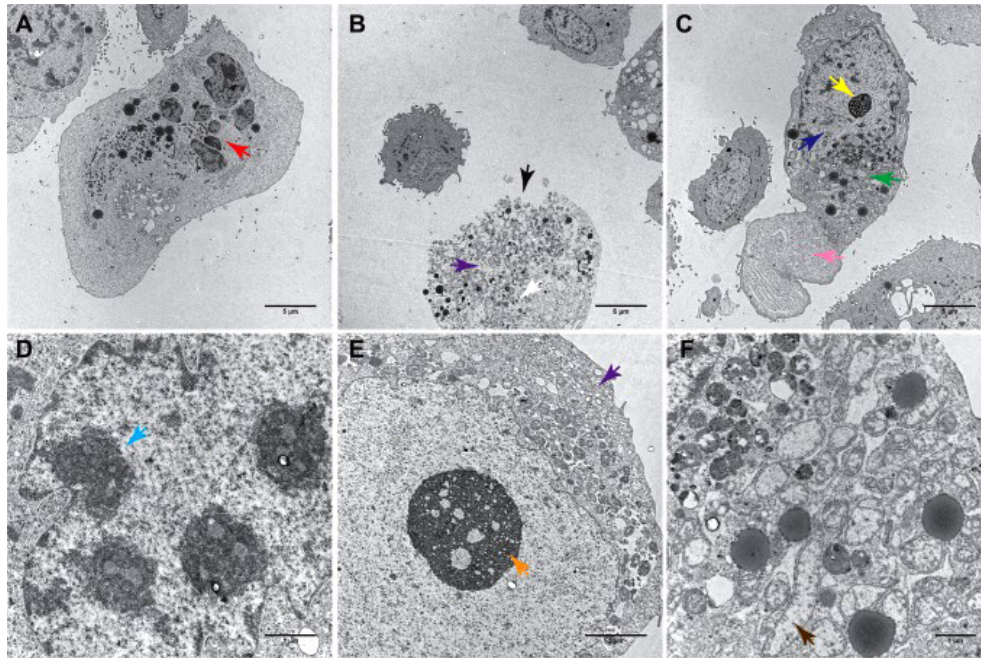


Рис. 2. Типові апоптичні, некротичні та онкотичні клітини при TEM [14]. А. Апоптична клітина, загальний вигляд, збільшення 2800х. Б. Некротична клітина, збільшення 2800х. С. Онкотична клітина, збільшення 2800х. D. Деталь ядра апоптичної клітини, збільшення 5600х. Е. Деталь некротичної клітини, збільшення 14000х. F. Деталь цитоплазми онкотичної клітини, збільшення 11000х. Червона стрілка – фрагментація ядра. Чорна стрілка – розрив плазматичної мембрани. Біла стрілка – каріоліз. Жовта стрілка – сітчаста ядерце. Синя стрілка – розширення ядра. Зелена стрілка – дилатація ендоплазматичного ретикуліуму і апарату Гольджі. Рожева стрілка – цитоплазматична бульбашка. Світло-блакитна стрілка – хроматинова конденсація. Фіолетова стрілка – утворення цитоплазматичних вакуолей. Помаранчева стрілка – початковий лізис ядерця. Коричнева стрілка – набухання мітохондрій.

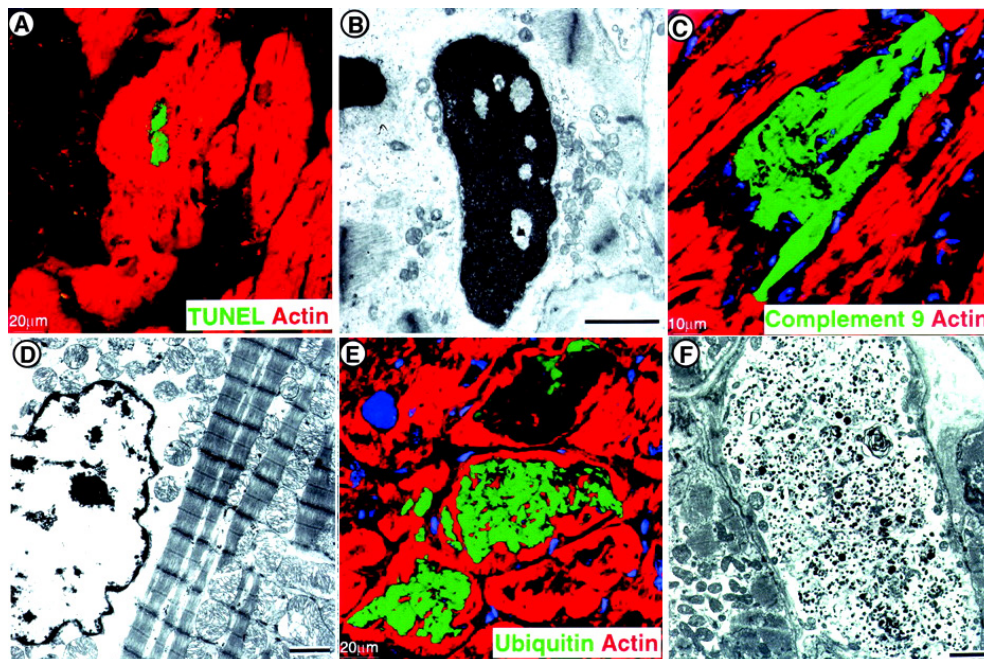


Рис. 3. Типовий вигляд різних типів клітинної смерті [17]. А, С, Е – конфокальні мікрофотографії: контрастне фарбування на актин, червоний; ядра, сині; специфічна флуоресценція, зелений. В, D, F – електронно-мікроскопічні зображення (усі стовпчики = 2 мкм); А і В – апоптична загибель клітин: А – ядра з фрагментацією ДНК зелені; В – ядра демонструють конденсований хроматин. С і D – онкотична загибель клітин: С – одноклітинний онкоз, позначений С9; D – ядра електронно-прозорі зі злиплим хроматином, мітохондрії пошкоджені з утворенням пластівців. Е і F – автофагічна смерть клітин: Е – відкладення убіквітину та втрата ядер; F – ультраструктурний вигляд з численними автофагічними вакуолями.

**Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення**

що супроводжується значною осміофілією цитоплазми, конденсацією хроматину, пікнозом ядра (фрагментації ядра при автофагії не спостерігається) та збереженням цілісності сарколеми [11].

На ультраструктурному рівні автофагічні кардіоміоцити демонструють виснаження скорочувального матеріалу та велику кількість цитоплазматичних вакуолей, пов'язаних із серйозним розпадом ядерних структур, що не характерно для апоптозу чи онкозу [17].

На більш пізніх стадіях автофагії серцеві клітини поступово втрачають зв'язки з сусідніми міоцитами, набувають дуже малих розмірів і втрача-

ють ядро. Лише при великому збільшенні можна побачити специфічні для міоцитів структури, такі як саркоплазматичний ретикулум, залишки міофібрилярного апарату та Z-диски. Клітинні дебриси, що утворюються в результаті секвестрації клітин, згодом поглинаються навколишніми фібробластами та макрофагами [17].

**Висновки.** Для узагальнення опрацьованих літературних джерел було сформовано порівняльну таблицю, де виділено диференційні критерії та ознаки, що характерні для розглянутих у статті типів клітинної смерті кардіоміоцитів (табл. 1) [1, 2, 11–20, 3, 21–30, 4, 31, 32, 5–10].

Таблиця 1. Характерні ознаки онкозу, апоптозу та автофагії

Критерій	Онкоз	Некроз, як пізня стадія онкозу	Апоптоз	Автофагія
Зміна розміру клітини	Збільшення (набухання)	Збільшення (набухання)	Зменшення (усадка)	Зменшення (усадка)
Плазматична мембрана	Інтактна на ранній фазі; підвищення проникної здатності впродовж перебігу онкозу	Порушена	Неушкоджена; змінена орієнтація ліпідів	Неушкоджена сарколема
Ядро	Розширення ядра і злипання хроматину, сітчасте ядерце	Каріоліз і незалежна від каспази ДНК-фрагментація, лізис ядерця	Конденсація ядерного хроматину, ДНК-фрагментація	Конденсація хроматину, ядерний пікноз, фрагментація ДНК не спостерігається
Специфічні особливості	Набухання органел, мембранні бульбашки	Збільшення прозорості цитоплазми, набряк ER, втрата рибосом, набряк мітохондрій, розрив лізосом, розрив плазматичної мембрани, мієлінові фігури	Апоптичні тільця, куляста форма клітин	Велика кількість цитоплазматичних вакуолей, осміофілія цитоплазми
Енергетичний запас клітини	Виснаження АТФ	Виснаження АТФ	Вироблення АТФ зберігається	Вироблення АТФ зберігається
Супутній запальний процес	Часто	Часто	Рідко	Рідко

**Перспективи подальших досліджень.** Грунтовні дослідження фундаментальних біологічних процесів клітинної смертності є запорукою майбутнього терапевтичного прориву, спрямованого на сповільнення загибелі кардіоміоцитів та, можливо, регенерацію міокарда. Зміна патологічного

ремоделювання є перспективною для профілактики та лікування серцевої недостатності, яка на сьогодні є основною причиною захворюваності та смертності й серйозною проблемою громадського здоров'я [7].

ЛІТЕРАТУРА

1. Whelan R. S. Cell death in the pathogenesis of heart disease: mechanisms and significance / R. S. Whelan, V. Kaplinskiy, R. N. Kitsis // *Annu Rev. Physiol.* – 2010. – No. 72. – P. 19–44.
2. Orogo A. M. Cell death in the myocardium: my heart won't go on / A. M. Orogo, A. B. Gustafsson // *IUBMB Life.* – 2013. – Vol. 65, No. 8. – P. 651–656.
3. Guidelines for evaluating myocardial cell death / P. K. Mishra, A. Adameova, J. A. Hill [et al.] // *Am. J. Physiol. – Hear. Circ. Physiol.* – 2019. – Vol. 31, No. 5. – P. 891–922.
4. In situ detection of fragmented DNA (TUNEL assay) fails to discriminate among apoptosis, necrosis, and autolytic cell death: a cautionary note / B. Grasl-Kraupp, B. Ruttkay-Nedecky, H. Koudelka [et al.] // *Hepatology.* – 1995. – Vol. 21, No. 5. – P. 1465–1468.
5. Buja L. M. Modes of myocardial cell injury and cell death in ischemic heart disease / L. M. Buja, M. L. Entman // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98, No. 14. – P. 1355–1357.
6. Cardiomyocyte apoptosis in acute and chronic conditions / B. Freude, T. N. Masters, S. Kostin [et al.] // *Basic Res. Cardiol.* – 1998. – Vol. 93, No. 2. – P. 85–89.
7. Buja L. M. Cardiomyocyte death and renewal in the normal and diseased heart / L. M. Buja, D. Vela // *Cardiovasc. Pathol.* – 2008. – Vol. 17, No. 6. – P. 349–374.
8. "Apoptotic" myocytes in infarct area in rabbit hearts may be oncotic myocytes with DNA fragmentation analysis by immunogold electron microscopy combined with in situ nick end-labeling / M. Ohno, G. Takemura, A. Ohno [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98, No. 14. – P. 1422–1430.
9. Saraste A. Morphologic criteria and detection of apoptosis / A. Saraste // *Herz.* – 1999. – Vol. 24, No. 3. – P. 189–195.
10. Majno G. Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death / G. Majno, I. Joris // *Am. J. Pathol.* – 1995. – Vol. 146, No. 1. – P. 3–15.
11. Apoptotic, autophagic, and oncotic death of cardiomyocytes in anoxia-reoxygenation / L. V. Tumanovska, V. I. Dosenko, V. S. Nahibin [et al.] // *Fiziol. Zh.* – 2004. – Vol. 50, No. 5. – P. 11–18.
12. Characterization of ultrastructure and its relation with DNA fragmentation in Fas-induced apoptosis of cultured cardiac myocytes / G. Takemura, S. Kato, T. Aoyama [et al.] // *J. Pathol.* – 2001. – Vol. 193, No. 4. – P. 546–556.
13. Transition from caspase-dependent to caspase-independent mechanisms at the onset of apoptotic execution / K. Samejima, S. Toné, T. J. Kottke [et al.] // *J. Cell Biol.* – 1998. – Vol. 143, No. 1. – P. 225–239.
14. Multimodal holographic microscopy: Distinction between apoptosis and oncosis / J. Balvan, A. Krizova, J. Gumulec [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, No. 3. – P. 1–16.
15. Structural remodelling in heart failure / J. Schaper, S. Kostin, S. Hein [et al.] // *Exp. Clin. Cardiol.* – 2002. – Vol. 7, No. 2–3. – P. 64–68.
16. Upregulation of cell adhesion molecules and the presence of low grade inflammation in human chronic heart failure / B. Devaux, D. Scholz, A. Hirche [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1997. – Vol. 18, No. 3. – P. 470–479.
17. Myocytes die by multiple mechanisms in failing human hearts / S. Kostin, L. Pool, A. Elsässer [et al.] // *Circ. Res.* – 2003. – Vol. 92, No. 7. – P. 715–724.
18. Cardiovascular autophagy: concepts, controversies, and perspectives / S. Lavandro, R. Troncoso, B. A. Rothermel [et al.] // *Autophagy.* – 2013. – Vol. 9, No. 10. – P. 1455–1466.
19. Autophagy in cardiovascular biology / S. Lavandro, M. Chiong, B. A. Rothermel, J. A. Hill // *J. Clin. Invest.* – 2015. – Vol. 125, No. 1. – P. 55–64.
20. The role of autophagy in cardiovascular pathology / D. Gatica, M. Chiong, S. Lavandro, D. J. Klionsky // *Cardiovasc. Res.* – 2022. – Vol. 118, No. 4. – P. 934–950.
21. Programmed cell death detection methods: a systematic review and a categorical comparison / S. Kari, K. Subramanian, I. A. Altomonte [et al.] // *Apoptosis [Internet].* – 2022. – Vol. 27, No. 7–8. – P. 482–508. DOI: 10.1007/s10495-022-01735-y.
22. Autophagy and Oncosis/Necroptosis Are Enhanced in Cardiomyocytes from Heart Failure Patients / G. Corsetti, C. Chen-Scarabelli, C. Romano [et al.] // *Med. Sci. Monit. Basic Res.* – 2019. – No. 25. – P. 33–44.
23. Molecular mechanisms of autophagy in the cardiovascular system / D. Gatica, M. Chiong, S. Lavandro, D. J. Klionsky // *Circ. Res.* – 2015. – Vol. 116, No. 3. – P. 456–467.
24. Detection of myocardial infarction by immunohistological staining for C9 on formalin fixed, paraffin wax embedded sections / J. P. Doran, A. J. Howie, J. N. Townend, R. S. Bonser // *J. Clin. Pathol.* – 1996. – Vol. 49, No. 1. – P. 34–37.
25. Goswami S. K. Autophagy in the myocardium: Dying for survival? / S. K. Goswami, D. K. Das // *Exp. Clin. Cardiol.* – 2006. – Vol. 11, No. 3. – P. 183–188.
26. Edinger A. L. Death by design: apoptosis, necrosis and autophagy / A. L. Edinger, C. B. Thompson // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 2004. – Vol. 16, No. 6. – P. 663–669.
27. Programmed necrosis in cardiomyocytes: mitochondria, death receptors and beyond / J. Zhang, D. Liu, M. Zhang, Y. Zhang // *Br. J. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 176, No. 22. – P. 4319–4339.
28. The pathways of cell death: oncosis, apoptosis, and necrosis / B. F. Trump, I. K. Berezsky, S. H. Chang, P. C. Phelps // *Toxicol. Pathol.* – 1997. – Vol. 25, No. 1. – P. 82–88.
29. Weerasinghe P. Oncosis: an important non-apoptotic mode of cell death / P. Weerasinghe, L. M. Buja // *Exp. Mol. Pathol.* – 2012. – Vol. 93, No. 3. – P. 302–308.
30. Dynamic process of apoptosis in adult rat cardiomyocytes analyzed using 48-hour videomicroscopy and electron microscopy: Beating and rate are associated with the apoptotic process / R. Maruyama, G. Takemura, T. Aoyama [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2001. – Vol. 159, No. 2. – P. 683–691.
31. Electron microscopy characterization of cardiomyocyte apoptosis in ischemic heart disease / A. Abbate, M. De Falco, C. Morales [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 114, No. 1. – P. 118–120.
32. Arbustini E. Ultrastructural definition of apoptosis in heart failure / E. Arbustini, A. Brega, J. Narula // *Heart Fail. Rev.* – 2008. – Vol. 13, No. 2. – P. 121–135.

REFERENCES

1. Whelan, R.S., Kaplinskiy, V., & Kitsis, R.N. (2010). Cell death in the pathogenesis of heart disease: mechanisms and significance. *Annu Rev. Physiol.*, 72, 19-44.
2. Orogo, A.M., & Gustafsson, A.B. (2013). Cell death in the myocardium: my heart won't go on. *IUBMB Life*, 5(8), 651-656.
3. Mishra, P.K., Adameova A., Hill, J.A., Baines, C.P., Kang, P.M., & Downey, J.M. (2019). Guidelines for evaluating myocardial cell death. *Am. J. Physiol. - Hear Circ. Physiol.*, 317(5), H891-922.
4. Grasl-Kraupp, B., Ruttkay-Nedecky, B., Koudelka, H., Bukowska, K., Bursch, W., & Schulte-Hermann, R. (1995). In situ detection of fragmented DNA (TUNEL assay) fails to discriminate among apoptosis, necrosis, and autolytic cell death: a cautionary note. *Hepatology*, 21(5), 1465-1468.
5. Buja, L.M., & Entman, M.L. (1998). Modes of myocardial cell injury and cell death in ischemic heart disease. *Circulation. United States*, 98, 1355-1357.
6. Freude, B., Masters, T.N., Kostin, S., Robicsek, F., & Schaper, J. (1998). Cardiomyocyte apoptosis in acute and chronic conditions. *Basic Res. Cardiol.*, 93(2), 85-89.
7. Buja, L.M., & Vela, D. (2008). Cardiomyocyte death and renewal in the normal and diseased heart. *Cardiovasc. Pathol.*, 17(6), 349-374.
8. Ohno, M., Takemura, G., Ohno, A., Misao, J., Hayakawa, Y., & Minatoguchi, S. (1998). "Apoptotic" myocytes in infarct area in rabbit hearts may be oncotic myocytes with DNA fragmentation analysis by immunogold electron microscopy combined with in situ nick end-labeling. *Circulation*, 98(14), 1422-430.
9. Saraste, A. (1999). Morphologic criteria and detection of apoptosis. *Herz*, 24(3), 189-195.
10. Majno, G., & Joris, I. (1995). Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death. *Am. J. Pathol.*, 146(1), 3-15.
11. Tumanovska, L.V., Dosenko, V.I., Nahibin V.S., Makohon N. V., & Moibenko O.O. (2004). Apoptotic, autophagic, and oncotic death of cardiomyocytes in anoxia-reoxygenation. *Fiziol. Zh.*, 50(5), 11-18.
12. Takemura, G., Kato, S., Aoyama, T., Hayakawa, Y., Kanoh, M., & Maruyama, R. (2001). Characterization of ultrastructure and its relation with DNA fragmentation in Fas-induced apoptosis of cultured cardiac myocytes. *J. Pathol.*, 193(4), 546-556.
13. Samejima, K., Toné, S., Kottke, T.J., Enari M., Sakahira H., & Cooke C.A. (1998). Transition from caspase-dependent to caspase-independent mechanisms at the onset of apoptotic execution. *J. Cell Biol.*, 143(1), 225-239.
14. Balvan, J., Krizova, A., Gumulec, J., Raudenska, M., Sladek, Z., & Sedlackova, M. (2015). Multimodal holographic microscopy: Distinction between apoptosis and oncosis. *PLoS One.*, 10(3), 1-16.
15. Schaper, J., Kostin, S., Hein, S., Elsässer, A., Arnon, E., & Zimmermann, R. (2002). Structural remodelling in heart failure. *Exp. Clin. Cardiol.*, 7(2-3), 64-68.
16. Devaux, B., Scholz, D., Hirche, A., Klövekorn, W.P., & Schaper, J. (1997). Upregulation of cell adhesion molecules and the presence of low grade inflammation in human chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 18(3), 470-479.
17. Kostin, S., Pool, L., Elsässer, A., Hein, S., Drexler, H.C.A., & Arnon, E. (2003). Myocytes die by multiple mechanisms in failing human hearts. *Circ. Res.*, 92(7), 715-724.
18. Lavadero, S., Troncoso, R., Rothermel, B.A., Martinet, W., Sadoshima, J., & Hill, J.A. (2013). Cardiovascular autophagy: concepts, controversies, and perspectives. *Autophagy*, 9(10), 1455-1466.
19. Lavadero, S., Chiong, M., Rothermel, B.A., & Hill, J.A. (2015). Autophagy in cardiovascular biology. *J. Clin. Invest.*, 125(1), 55-64.
20. Gatica, D., Chiong, M., Lavadero, S., & Klionsky, D.J. (2022). The role of autophagy in cardiovascular pathology. *Cardiovasc. Res.*, 118(4), 934-950.
21. Kari, S., Subramanian, K., Altomonte, I.A., Murugesan, A., Yli-Harja, O., & Kandhavelu, M. (2022). Programmed cell death detection methods: a systematic review and a categorical comparison. *Apoptosis* [Internet], 27(7-8), 482-508. DOI: 10.1007/s10495-022-01735-y.
22. Corsetti, G., Chen-Scarabelli, C., Romano, C., Pasini, E., Dioguardi, F.S., & Onorati, F. (2019). Autophagy and Oncosis/Necroptosis Are Enhanced in Cardiomyocytes from Heart Failure Patients. *Med. Sci. Monit. Basic Res.*, 25, 33-44.
23. Gatica, D., Chiong, M., Lavadero, S., & Klionsky, D.J. (2015). Molecular mechanisms of autophagy in the cardiovascular system. *Circ. Res.*, 116(3), 456-467.
24. Doran, J.P., Howie, A.J., Townend, J.N., & Bonser, R.S. (1996). Detection of myocardial infarction by immunohistological staining for C9 on formalin fixed, paraffin wax embedded sections. *J. Clin. Pathol.*, 49(1), 34-37.
25. Goswami, S.K., & Das, D.K. (2006). Autophagy in the myocardium: Dying for survival? *Exp. Clin. Cardiol.*, 11(3), 183-188.
26. Edinger, A.L., & Thompson, C.B. (2004). Death by design: apoptosis, necrosis and autophagy. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 16(6), 663-669.
27. Zhang, J., Liu, D., Zhang, M., & Zhang, Y. (2019). Programmed necrosis in cardiomyocytes: mitochondria, death receptors and beyond. *Br. J. Pharmacol.*, 176(22), 4319-4339.
28. Trump, B.F., Berezesky, I.K., Chang, S.H., & Phelps, P.C. (1997). The pathways of cell death: oncosis, apoptosis, and necrosis. *Toxicol. Pathol.*, 25(1), 82-88.
29. Weerasinghe, P., & Buja, L.M. (2012). Oncosis: an important non-apoptotic mode of cell death. *Exp. Mol. Pathol.*, 93(3), 302-308.
30. Maruyama, R., Takemura, G., Aoyama, T., Hayakawa, K., Koda, M., & Kawase, Y. (2001). Dynamic process of apoptosis in adult rat cardiomyocytes analyzed using 48-hour videomicroscopy and electron microscopy: Beating and rate are associated with the apoptotic process. *Am. J. Pathol.*, 159(2), 683-691.
31. Abbate, A., De Falco, M., Morales, C., Gelpi, R.J., Prisco, M., & De Luca, A. (2007). Electron microscopy characterization of cardiomyocyte apoptosis in ischemic heart disease. *Int. J. Cardiol.*, 114(1), 118-120.
32. Arbustini, E., Brega, A., & Narula, J. (2008). Ultrastructural definition of apoptosis in heart failure. *Heart Fail. Rev.*, 13(2), 121-135.

*Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення*

## **ONCOSIS, APOPTOSIS AND AUTOPHAGY OF CARDIAC MYOCYTES IN CARDIOMYOPATHIES OF DIFFERENT AETIOLOGIES: MORPHOLOGICAL DIFFERENTIATION**

**©O. B. Batkivska, I. M. Klishch**

*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University*

**SUMMARY.** It is known that cardiomyocytes have a limited ability to regenerate, their excessive death by oncosis, apoptosis or autophagy leads to unfavorable remodeling of the heart.

**The aim** – to analyze modern research on this issue.

**Results.** The review analyzes modern research in the direction of cell death of cardiac myocytes in cardiomyopathies of various etiologies, describes in detail the morphological characteristics of oncosis, apoptosis, and autophagy at the cellular and subcellular levels.

**Conclusions.** With the use of bibliographic and analytical methods, a comparative table was created, where differential criteria and signs characteristic of the types of cell death of cardiomyocytes considered in the article are highlighted.

**KEY WORDS:** cardiomyopathy; cell death; oncosis; apoptosis; autophagy; morphology.

Отримано 04.03.2023

Електронна адреса для листування: batkivska\_ob@tdmu.edu.ua