

УДК: 616.127-005.8-092:576.36

DOI: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(164\).2026.139-153](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(164).2026.139-153)

СУЧАСНА ПАРАДИГМА РЕГУЛЬОВАНОЇ КЛІТИННОЇ СМЕРТІ ПРИ ІШЕМІЇ МІОКАРДА: РОЛЬ МЕТАЛОЗАЛЕЖНИХ МЕХАНІЗМІВ, ДИСУЛЬФІДОПТОЗУ ТА ІМУНОГЕННОЇ ДЕСТРУКЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ З ЕЛЕМЕНТАМИ СИСТЕМАТИЗОВАНОГО ПОШУКУ)

Максим М. Марцев¹, Софія Ю. Литвин¹, Вікторія А. Павлусенко¹,
Анастасія О. Кирик¹, Анастасія С. Литовченко¹, Сергій А. Дзьоник¹,
Тетяна В. Козицька²

1 – Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

2 – Національний університет "Києво-Могилянська академія", м. Київ, Україна.

РЕЗЮМЕ

Вступ. Сучасні уявлення про патогенез інфаркту міокарда ґрунтуються на визнанні мультимодального характеру загибелі кардіоміоцитів, що виходять за межі класичної бінарної моделі «апоптоз–некроз».

Мета. Систематизувати та критично проаналізувати сучасні дані щодо молекулярних механізмів фероптозу, купроптозу, дисульфідоптозу, піроптозу та NET-асоційованих процесів у контексті ішемічно-реперфузійного ушкодження міокарда.

Матеріали та методи. Роботу виконано як огляд літератури з елементами систематизованого пошуку публікацій у базах PubMed, MEDLINE, Embase, Google Scholar, Scopus та Web of Science; пошук охоплював джерела, доступні станом на квітень 2026 року.

Результати. Аналіз показав, що фероптоз характеризується порушенням гомеостазу заліза, виснаженням антиоксидантних систем і накопиченням продуктів пероксидного окиснення ліпідів, тоді як купроптоз пов'язаний із мідь-залежною агрегацією ліпоїльованих мітохондріальних білків та розвитком протеотоксичного стресу. Водночас клінічна роль купроптозу при інфаркті міокарда залишається недостатньо валідованою. Дисульфідоптоз розглядається як новий редокс-залежний механізм клітинної смерті, пов'язаний із дефіцитом NADPH та порушенням структури актинового цитоскелета, однак більшість даних щодо нього отримано на некардіальних експериментальних моделях. Піроптоз реалізується переважно через NLRP3/caspase-1/GSDMD-залежний каскад і сприяє ампліфікації стерильної запальної відповіді. Надмірне формування нейтрофільних позаклітинних пасток асоціюється з імунотромбозом, мікросудинною обструкцією та феноменом «no-reflow».

Висновки. Сукупність наявних даних свідчить, що ішемічно-реперфузійне ушкодження міокарда формується внаслідок взаємодії метаболічних, редокс-залежних та імунозапальних механізмів, тоді як їх відносний внесок і клінічна значущість суттєво відрізняються. Перспективним напрямом подальших досліджень є валідація специфічних біомаркерів, уточнення ролі новітніх форм регульованої клітинної смерті в міокарді людини та оцінка можливостей мультитаргетної кардіопротекції.

Ключові слова: фероптоз, купроптоз, дисульфідоптоз, піроптоз, нетоз, інфаркт міокарда, ішемічно-реперфузійне ушкодження.

ВСТУП

Ішемічна хвороба серця та інфаркт міокарда залишаються провідними причинами смертності від серцево-судинних захворювань у світі [1]. Незважаючи на суттєвий прогрес у розвитку

методів реваскуляризації, відновлення коронарного кровотоку не завжди забезпечує повне збереження життєздатності міокарда. Реперфузія може супроводжуватися додатковим ушкодженням кардіоміоцитів, зумовленим окис-

нювальним стресом, порушенням іонного та енергетичного гомеостазу, мітохондріальною дисфункцією та активацією стерильної запальної відповіді.

Сучасні дані свідчать, що клітинна смерть при ішемічно-реперфузійному ушкодженні міокарда не обмежується класичними механізмами апоптозу та некрозу [2]. Значну увагу привертають різні форми регульованої клітинної смерті (regulated cell death, RCD), зокрема фероптоз, купроптоз, дисульфідоптоз і піроптоз, а також процеси, пов'язані з формуванням нейтрофільних позаклітинних пасток (neutrophil extracellular traps, NETs). Ці механізми відрізняються молекулярними тригерами та ефекторними шляхами, однак можуть бути функціонально пов'язаними через редокс-дисбаланс, мітохондріальну дисфункцію, порушення енергетичного метаболізму та стерильне запалення. Водночас рівень доказовості ролі окремих механізмів RCD у патології міокарда суттєво відрізняється. Якщо роль фероптозу, піроптозу та NET-асоційованих процесів підтверджується значним обсягом експериментальних даних, то дослідження купроптозу та особливо дисульфідоптозу в контексті ішемічного ушкодження міокарда перебувають на ранніх етапах. Значна частина відомостей щодо цих механізмів отримана в дослідженнях на клітинних лініях і тваринних моделях або за інших патологічних станів, що обмежує можливість їх прямої екстраполяції на міокард людини.

МЕТА

Систематизувати сучасні дані щодо молекулярних механізмів фероптозу, купроптозу, дисульфідоптозу, піроптозу та NET-асоційованих процесів при ішемічно-реперфузійному ушкодженні міокарда, критично оцінити рівень їх доказовості та визначити потенційні точки молекулярної взаємодії й терапевтичного таргетування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Роботу виконано як огляд літератури з елементами систематизованого пошуку, спрямований на узагальнення та критичний аналіз сучасних експериментальних, трансляційних і клінічних даних щодо механізмів регульованої клітинної смерті при ішемічному та ішемічно-реперфузійному ушкодженні міокарда.

Пошук наукових публікацій здійснювали в електронних базах даних PubMed, MEDLINE, Embase, Google Scholar, Scopus, Web of Science.

Пошук літературних джерел охоплював публікації, доступні станом на квітень 2026 року.

Для ідентифікації релевантних публікацій використовували комбінації англomовних пошукових термінів: "myocardial infarction", "myocardial ischemia", "myocardial ischemia-reperfusion injury", "regulated cell death", "ferroptosis", "cuproptosis", "disulfidptosis", "pyroptosis", "NETosis" та "neutrophil extracellular traps" із застосуванням Boolean-операторів AND та OR.

До огляду включали оригінальні експериментальні дослідження *in vitro* та *in vivo*, клінічні й трансляційні дослідження, а також систематичні та наративні огляди, що містили дані щодо молекулярних механізмів досліджуваних форм клітинної смерті або їхньої потенційної ролі при ішемії та реперфузії міокарда. Перевагу надавали сучасним рецензованим англomовним публікаціям, водночас до аналізу включали більш ранні фундаментальні дослідження, необхідні для висвітлення первинно встановлених молекулярних механізмів.

Виключали дублікати, публікації, зміст яких не відповідав меті огляду, матеріали без достатнього опису досліджуваного молекулярного механізму, а також джерела, що не містили інформації, релевантної для аналізу регульованої клітинної смерті або ішемічно-реперфузійного ушкодження. Дані досліджень, виконаних на некардіальних клітинних моделях або в контексті інших захворювань, використовували переважно для характеристики фундаментальних молекулярних механізмів і не розглядали як прямий доказ їх клінічної значущості при інфаркті міокарда.

Під час аналізу для кожного механізму враховували тип експериментальної моделі, ключові молекулярні ефектори, наявність даних щодо міокарда, потенційне клінічне значення, терапевтичні мішені та основні обмеження доказової бази. Через значну методологічну гетерогенність включених робіт кількісний метааналіз не проводили; результати узагальнювали шляхом якісного порівняльного синтезу.

РЕЗУЛЬТАТИ

1) Фероптоз. Фероптоз є залізоалежною формою регульованої клітинної смерті, ключовими ознаками якої є порушення редокс-гомеостазу та накопичення продуктів пероксидного окиснення фосфоліпідів клітинних мембран. На ультраструктурному рівні для фероптозу характерні специфічні зміни мітохондрій, зокрема зменшення їхнього об'єму, підвищення електронної щільності мембран та редукція мітохондріальних крист. Водночас класичні морфологічні ознаки апоптозу, зокрема формування апоптотичних

тілець і виражена фрагментація ядра, для фероптозу не характерні [3].

Важливу роль у реалізації фероптозу відіграє порушення внутрішньоклітинного гомеостазу заліза. Збільшення пулу лабільного Fe^{2+} сприяє утворенню активних форм кисню, зокрема в реакції Фентона, та посиленню пероксидного окиснення мембранних ліпідів. Накопичення ліпідних гідропероксидів за недостатньої активності антиоксидантних систем створює умови для фероптотичного ушкодження клітини [4].

Молекулярна регуляція фероптозу реалізується через взаємодію декількох антиоксидантних і метаболічних систем, центральне місце серед яких посідає вісь system Xc^- –GSH–GPX4.

Ключовим механізмом захисту клітини від фероптозу є система GSH–GPX4. Глутатіонпероксидаза 4 (GPX4) використовує відновлений глутатіон (GSH) для відновлення ліпідних гідропероксидів до відповідних нетоксичних продуктів. Виснаження внутрішньоклітинного пулу GSH або безпосереднє пригнічення GPX4 сприяє накопиченню ліпідних пероксидів і створює умови для реалізації фероптотичної клітинної смерті [3, 4].

Важливим регулятором цього процесу є цистин-глутаматний антипортер system Xc^- , до складу якого входить транспортна субодиниця SLC7A11. Надходження цистину до клітини забезпечує доступність цистеїну для синтезу GSH, тому пригнічення system Xc^- може призводити до виснаження GSH, зниження антиоксидантної активності GPX4 та посилення ліпідної пероксидації [3, 4].

Вісь FSP1–CoQ10 функціонує незалежно від системи GSH–GPX4 і може забезпечувати додатковий механізм захисту мембран від фероптотичного ушкодження. Її потенційне значення в умовах ішемії та реперфузії міокарда активно досліджується, однак ступінь її внеску в захист кардіоміоцитів людини потребує подальшої валідації [5].

Водночас значна частина фундаментальних даних щодо антифероптотичної функції DHODH отримана в експериментальних моделях поза кардіологічним контекстом, тому специфічне значення цього механізму при ішемічно-реперфузійному ушкодженні міокарда потребує подальшого уточнення [6].

Система GCH1–BH4 є ще одним GPX4-незалежним механізмом антиоксидантного захисту. ГТФ-циклогідролаза 1 (GCH1) є лімітуючим ферментом у синтезі тетрагідробіоптерину (BH4), який є потужним антиоксидантом

та кофактором. Його роль важлива для роботи ендотеліальної синтази азоту (eNOS), яка при дефіциті даного метаболіту, замість NO вдається до продукції вільних радикалів [7]. Дефіцит BH4 може сприяти функціональному роз'єднанню eNOS, за якого знижується продукція NO та посилюється утворення супероксид-аніону, що додатково підтримує оксидативний стрес. Вісь GCH1–BH4, таким чином, розглядається як один із GPX4-незалежних механізмів контролю ліпідного редокс-гомеостазу [7].

Вісь GPX1–OSBPL8 розглядають як додатковий механізм локального контролю ліпідного редокс-гомеостазу ендоплазматичного ретикулу. Водночас її безпосередня роль у регуляції фероптозу кардіоміоцитів при ішемічно-реперфузійному ушкодженні потребує подальшого експериментального підтвердження [8].

Таким чином, фероптоз регулюється взаємодією декількох антиоксидантних і метаболічних систем, серед яких найбільш дослідженими є GSH–GPX4, FSP1–CoQ10, DHODH–CoQ10 та GCH1–BH4. Сукупність доклінічних даних підтверджує участь фероптозу в ішемічно-реперфузійному ушкодженні міокарда та визначає компоненти цих систем як потенційні терапевтичні мішені. Водночас частина фундаментальних механізмів фероптозу встановлена на некардіальних клітинних і тваринних моделях, а специфічні біомаркери його активності в міокарді людини та клінічна ефективність селективного таргетування фероптозу залишаються недостатньо валідованими. Тому подальші дослідження мають бути спрямовані на визначення відносного внеску фероптозу в загибель кардіоміоцитів людини та оцінку трансляційного потенціалу його фармакологічної модуляції. Інтегровану модель основних молекулярних шляхів регуляції фероптозу представлено на рисунку 1 [3].

2) Купроптоз. Купроптоз є мідь-залежною формою регульованої клітинної смерті, молекулярною основою якої є взаємодія надлишкової внутрішньоклітинної міді з ліпоїльованими компонентами циклу трикарбонових кислот. Наслідком цього є агрегація ліпоїльованих білків, зниження рівня залізо-сірчаних білків і розвиток мітохондріального протеотоксичного стресу [9]. Ключову регуляторну роль у цьому процесі відіграє ферредоксин-1 (FDX1), локалізований у мітохондріях і пов'язаний як із відновленням Cu^{2+} до Cu^+ , так і з регуляцією ліпоїлювання білків. Наявність ліпоїльованих білків циклу трикарбонових кислот є необхідною умовою для реалізації купроптозу [9].

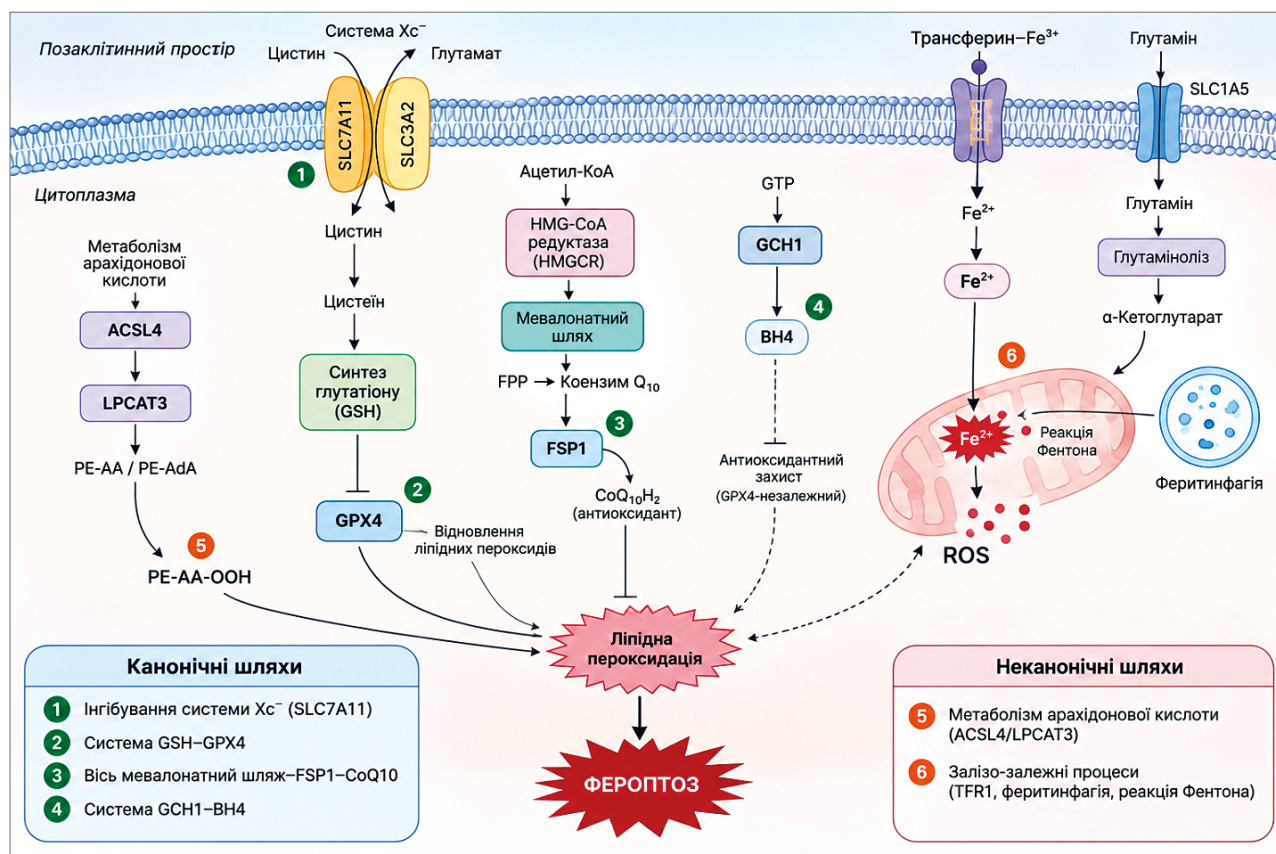


Рис. 1. Основні молекулярні шляхи регуляції фероптозу (Адаптовано за [3])

Внутрішньоклітинний гомеостаз міді підтримується системою транспортерів, шаперонів і білків, що забезпечують її контрольований розподіл. Надходження міді до клітини пов'язане, зокрема, з високоафінним транспортером CTR1, тоді як білки-шаперони ATOX1 і CCS обмежують концентрацію вільних реакційноздатних іонів міді та забезпечують їх доставку до специфічних внутрішньоклітинних мішеней [11, 12]. Порухення цього гомеостазу за умов надлишкового накопичення міді потенційно створює передумови для взаємодії Cu^+ з мітохондріальними ліпоїльованими білками та запуску купроптоз-асоційованого каскаду.

Особливе значення в цьому механізмі має дигідроліпоамід-S-ацетилтрансфераза (DLAT), один із ліпоїльованих компонентів піруват-дегідрогеназного комплексу. Взаємодія міді з ліпоїльованими білками сприяє їх аномальній агрегації та порушенню нормальної конформації, що супроводжується втратою залізо-сірчаних білків і розвитком протеотоксичного стресу [9, 11]. Оскільки купроптоз залежить від активності мітохондріального дихання, клітини з високою залежністю від окисного метаболізму теоретично можуть бути більш чутливими до порушення гомеостазу міді [9].

FDX1 розглядають як один із центральних регуляторів чутливості клітини до купроптозу. Експериментальне зниження або втрата функції FDX1 асоціюється зі зменшенням чутливості клітин до мідь-індукованої смерті, що підтверджує його важливу роль у формуванні ліпоїльованого протеому та регуляції мідь-залежного протеотоксичного стресу [9]. Водночас дані щодо осі FDX1/GPX4 та взаємодії купроптозу з іншими редокс-залежними механізмами клітинного ушкодження отримані переважно в експериментальних моделях і не можуть безпосередньо переноситися на кардіоміоцити людини [13].

Біологічна чутливість міокарда до порушень мітохондріального метаболізму створює підґрунтя для дослідження купроптозу при ішемії та реперфузії. Кардіоміоцити характеризуються високою щільністю мітохондрій і значною залежністю від окисного фосфорилування, тому порушення функціонування ліпоїльованих ферментів циклу трикарбонових кислот потенційно може негативно впливати на енергетичний метаболізм серцевого м'яза [10]. Разом із тим наявні дані не дозволяють стверджувати, що повний FDX1-залежний каскад купроптозу є самостійним і домінуючим механізмом загибелі кардіоміоцитів при реперфузії.

Порушення обміну міді при серцево-судинних захворюваннях, зокрема при інфаркті міокарда, розглядають як потенційний фактор, здатний модулювати оксидативний стрес, мітохондріальну функцію та клітинну життєздатність [10, 15]. Описані зміни концентрації та розподілу міді у пацієнтів із гострими коронарними станами підтримують інтерес до цього напрямку, однак самі по собі не є прямим доказом активації купроптозу в міокарді людини [15]. Тому клінічні асоціації між порушеннями гомеостазу міді та тяжкістю ішемічного ушкодження слід відрізняти від безпосередньої молекулярної верифікації купроптозу.

Потенційним напрямом фармакологічної модуляції цього процесу є зниження біодоступності внутрішньоклітинної міді. Зокрема, тетратіомолібдат є мідь-хелатуючим агентом, здатним зменшувати доступність Cu^+ / Cu^{2+} та обмежувати взаємодію міді з ліпоїльованими мітохондріальними білками в експериментальних моделях [9]. Водночас можливість використання таких підходів для кардіопротекції потребує окремої оцінки, оскільки системне втручання в гомеостаз міді може впливати на численні фізіологічні процеси.

Таким чином, наявні експериментальні, біоінформатичні та оглядові дані дозволяють припустити участь порушень гомеостазу міді та купроптоз-асоційованих молекулярних шляхів у патогенезі ішемічного й ішемічно-реперфузійного ушкодження міокарда [10, 15]. Водночас прямі докази реалізації повного FDX1-залежного каскаду купроптозу в кардіоміоцитах людини залишаються обмеженими. Тому купроптоз доцільно розглядати як перспективний потенційний механізм ушкодження міокарда, клінічна значущість якого потребує подальшої експериментальної та клінічної валідації.

3) Дисульфідоптоз. Дисульфідоптоз є нещодавно описаною формою регульованої клітинної смерті, пов'язаною з надмірним накопиченням внутрішньоклітинних дисульфідів за умов дефіциту відновлювальних еквівалентів. Встановлений у клітинних моделях механізм передбачає, що за високої активності SLC7A11 та недостатнього надходження глюкози виснаження NADPH обмежує відновлення цистину, сприяючи формуванню аномальних дисульфідних зв'язків у білках актинового цитоскелета та порушенню його структурної організації. Водночас слід зазначити, що роль цього механізму в кардіоміоцитах при ішемічно-реперфузійному ушкодженні наразі залишається об'єктом активного дослідження,

а його внесок у загальну структуру клітинної загибелі потребує подальшої валідації [16, 17].

З огляду на встановлений механізм дисульфідоптозу, потенційною передумовою його реалізації при ішемічному ушкодженні може бути дисбаланс між транспортом цистину через SLC7A11 та відновною здатністю клітини, що залежить від доступності NADPH. [18].

Водночас активність SLC7A11 у кардіоміоцитах при ішемії не лише зберігається, але й може зростати, що є наслідком інтегрованої клітинної стресової відповіді. Енергетичний дефіцит та амінокислотне голодування активують ATF4-залежну транскрипційну програму, тоді як накопичення реактивних форм кисню індукуює NRF2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2). Обидва фактори транскрипційно підвищують експресію SLC7A11 як адаптивний механізм підтримки глутатіонового гомеостазу. Однак в умовах дефіциту NADPH цей механізм набуває парадоксального характеру: підвищений транспорт цистину не супроводжується його ефективною редукцією до цистеїну, що призводить до накопичення окиснених тіолових форм і формування дисульфідного стресу [19].

Критичним етапом розвитку дисульфідоптозу є формування стану "NADPH-колапсу" – глибокої редокс-метаболічної декомпенсації, при якій швидкість надходження цистину перевищує здатність клітини до його редукції. Це супроводжується виснаженням відновленого глутатіону, накопиченням окиснених форм глутатіону (GSSG – oxidized glutathione) та глобальним порушенням білкового редокс-контролю, що визначає протеотоксичний характер клітинної смерті [20].

Ключовою мішенню дисульфідного стресу є актиновий цитоскелет, який демонструє високу чутливість до редокс-залежних модифікацій. Виснаження пулу NADPH у поєднанні з накопиченням GSSG ініціюють неконтрольоване формування між- та внутрішньомолекулярних дисульфідних зв'язків у β - та γ -актині, зокрема на рівні реактивних тіолових залишків Cys272 та Cys374 (рис. 2) [20]. Це призводить до втрати динамічної рівноваги між полімеризацією та деполімеризацією актину, сприяє формуванню нерозчинних агрегатів і призводить до колапсу F-актинової мережі [16].

У цьому ж молекулярному контексті активація осі RAC1-WAVE, яка фізіологічно регулює Arp2/3-залежну полімеризацію актину, відіграє модулюючу роль у прогресуванні дисульфідоптозу. Патологічна активація цієї осі у

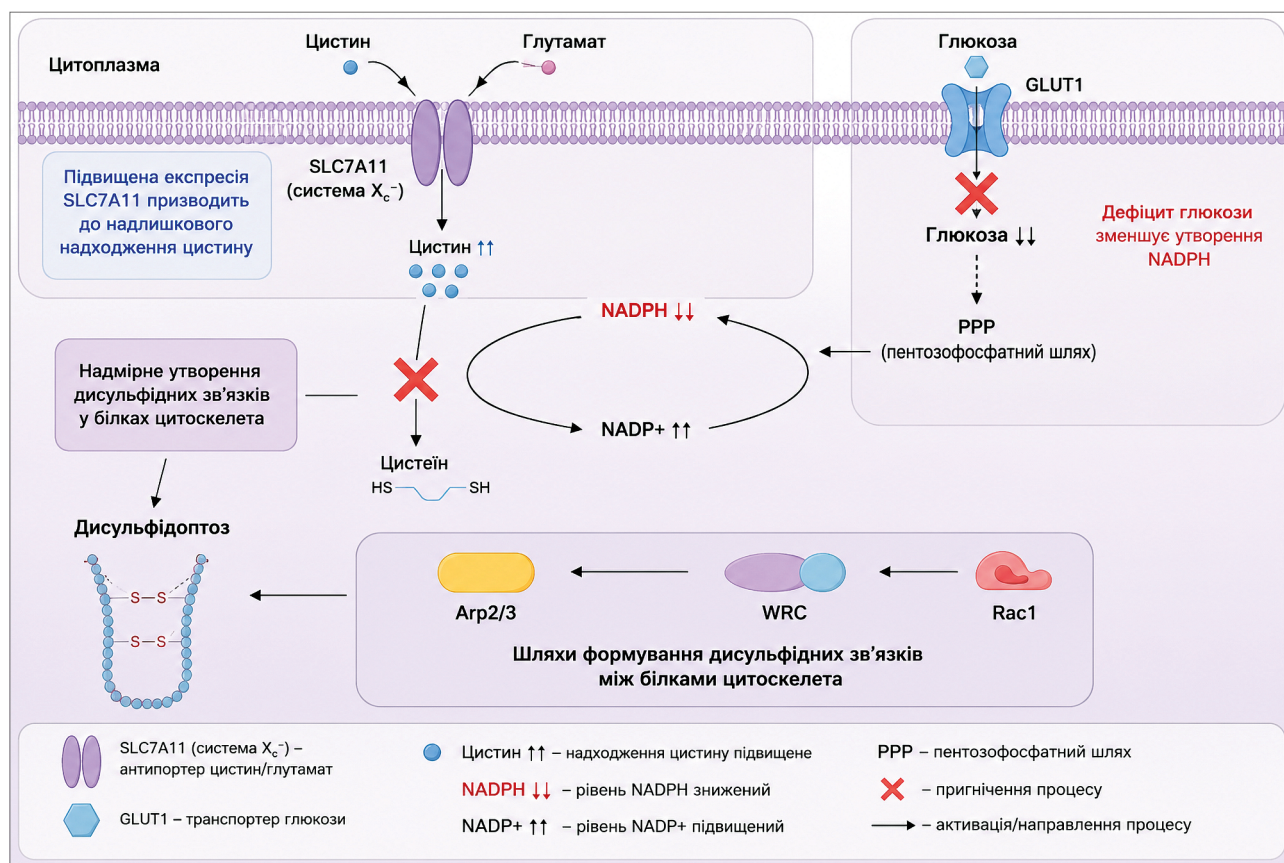


Рис. 2. Механізм ініціації дисульфідоптозу внаслідок дефіциту NADPH та дисульфідного стресу (Адаптовано за [20])

кардіоміоцитах під час реперфузії сприяє формуванню подвійної ролі: з одного боку, вона індукуює ремоделювання цитоскелетної архітектури, з іншого – формує структурно нестабільні актинові домени з підвищеною експозицією реактивних тіолових груп. Такі ділянки стають субстратом для патологічного дисульфідного зшивання, що створює замкнене коло між редокс-дисбалансом і цитоскелетною дестабілізацією та прискорює протеотоксичну деструкцію клітини [16].

Наслідком є порушення механотрансдукції, дезінтеграція саркомерів та втрата клітинної цілісності, що морфологічно супроводжується відшаруванням плазматичної мембрани (blebbing) та термінальною деструкцією кардіоміоцитів.

На тканинному рівні дисульфідоптоз інтегрується в патофізіологію ішемічно-реперфузійного ушкодження через активацію стерильного запалення. Вивільняються DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns), до яких належать фрагменти актину, окиснені цитоскелетні білки та мітохондріальна ДНК. Ці молекули активують Toll-like рецептори (TLR2/4) та інфламасомні комплекси, що призводить до рекрутування нейтрофілів і макрофагів та продукції проза-

пальних цитокінів, створюючи сприятливе середовище для подальшого пошкодження мікросудинного компонента серцевої тканини та ускладнюючи реперфузійне відновлення тканин. Пошкодження цитоскелета ендотеліоцитів призводить до втрати бар'єрної функції судин, підвищення проникності та розвитку феномену "no-reflow", що є ключовим фактором збільшення зони інфаркту та прогресування серцевої недостатності [21].

Редокс-дестабілізація при дисульфідоптозі посилюється надмірною продукцією реактивних форм кисню мітохондріального та ферментативного походження під час реперфузії, яка спричиняє перехресну окисдаційну модифікацію ключових сигнальних білків цитоскелета та сигнальних молекул, що потенціює протеотоксичні ефекти та поглиблює структурну дезорганізацію клітини [22].

Транскриптомні дослідження дозволяють ідентифікувати дисульфідоптоз-асоційовані гени (DRGs – disulfideptosis-related genes), які відображають ступінь редокс-дестабілізації клітини. Серед них особливу увагу привертають білки цитоскелетної інтеграції, зокрема філамін А (FLNA – filamin A) та важкий ланцюг

міозину ІІА (MYH9 – myosin heavy chain 9). Їхні експресійні профілі корелюють зі ступенем редокс-дестабілізації клітини та тяжкістю ішемічного ушкодження. Вони можуть виступати потенційними прогностичними біомаркерами ушкодження міокарда, хоча їх функціональна роль потребує подальшої експериментальної валідації [22, 23].

Терапевтичні стратегії, спрямовані на модулювання дисульфідоптозу, фокусуються на таргетуванні ключових вузлів редокс-метаболическої інтеграції. Перспективними є підходи, що включають регуляцію активності SLC7A11, модуляцію ATF4/NRF2-залежних транскрипційних програм, а також відновлення пулу NADPH через вплив на ферменти PPP. Додатково розглядаються стратегії, спрямовані на стабілізацію актинового цитоскелета та інгібування патологічного дисульфідного зшивання білків, що відкриває нові можливості для прецизійної кардіопротекції [16].

Безпосередня роль дисульфідоптозу в ішемічно-реперфузійному ушкодженні кардіоміоцитів наразі залишається недостатньо визначеною. Значна частина молекулярних механізмів цього типу клітинної смерті встановлена в онкологічних клітинних моделях, тому їх екстраполяція на міокард потребує обережності. Наявні дані щодо змін редокс-гомеостазу, метаболізму NADPH і регуляції SLC7A11 при ішемії створюють біологічне підґрунтя для подальшого дослідження дисульфідоптозу в кардіоміоцитах, однак не є достатніми для підтвердження його клінічно значущої ролі при інфаркті міокарда.

4) Піроптоз. Піроптоз є прозапальною формою регульованої клітинної смерті, що характеризується GSDMD-залежним утворенням пор у плазматичній мембрані, порушенням її цілісності та вивільненням прозапальних медіаторів. При ішемічно-реперфузійному ушкодженні міокарда важливе значення має канонічний NLRP3-залежний шлях, активації якого сприяють DAMPs, окиснювальний стрес, порушення іонного гомеостазу та мітохондріальна дисфункція. У канонічному шляху внутрішньоклітинні рецептори розпізнавання патернів (PRR – pattern recognition receptors) активуються молекулярними патернами DAMPs, що масово вивільняються в умовах ішемії, а також патоген-асоційованими молекулярними патернами (PAMPs – pathogen-associated molecular patterns). Це призводить до активації сигнального шляху NF- κ B та підвищення експресії компонентів інфламасоми NLRP3 і попередників прозапальних

цитокінів IL-1 β та IL-18. Додаткові фактори, характерні для ішемічно-реперфузійного ушкодження міокарда (MIRI – myocardial ischemia-reperfusion injury), зокрема окиснювальний стрес (ROS – reactive oxygen species), перевантаження іонами кальцію, лізосомальна дисфункція та вихід іонів K⁺ (зокрема внаслідок активації рецептора P2X7 позаклітинним АТФ), ініціюють збірку інфламасоми NLRP3. До складу цього комплексу входять сенсор NLRP3 (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3), адаптер ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD) та ефектор – прокаспаза-1. Взаємодія цих компонентів є необхідною умовою для активації каспази-1 [24].

В інфламасомі прокаспаза-1 зазнає автопротеолізу з утворенням активної каспази-1. Остання забезпечує протеоліз про-IL-1 β та про-IL-18 до їхніх біологічно активних форм, а також розщеплює газдермін D (GSDMD). Це призводить до вивільнення N-кінцевого домену (GSDMD-NT) з-під автогальмування. Останній олігомеризується та інтегрується у плазматичну мембрану, формуючи великі неселективні пори, що призводить до клітинного набухання, лізису та вивільнення прозапальних медіаторів [25]. IL-1 β погіршує скоротливу функцію міокарда та стимулює активацію фібробластів, тоді як IL-18 сприяє гіпертрофії кардіоміоцитів і посиленню запальної відповіді. Крім того, IL-18 у синергії з IL-12 індукуює продукцію IFN- γ , що додатково підсилює запалення, тоді як IL-1 β сприяє рекрутуванню нейтрофілів і мікросудинній обструкції. Таким чином, формується порочне коло, в якому клітинна загибель посилює запалення, яке, своєю чергою, сприяє подальшому піроптозу [26].

Водночас значення класичного LPS-опосередкованого неканонічного шляху при стерильному ішемічно-реперфузійному ушкодженні міокарда визначене менш чітко, ніж роль канонічного NLRP3/caspase-1/GSDMD-залежного каскаду. Формування мембранних пор супроводжується виходом внутрішньоклітинних катіонів K⁺. В свою чергу, зниження їх внутрішньоклітинної концентрації слугує тригером для активації інфламасоми NLRP3. Таким чином, при інфаркті міокарда канонічний і неканонічний шляхи піроптозу є функціонально взаємопов'язаними та здатні взаємно потенціювати один одного [27].

Наведені дані свідчать, що піроптоз у кардіоміоцитах при ішемічно-реперфузійному ушкодженні міокарда реалізується як багаторівневий сигнальний каскад, що включає стадії

праймінгу та активації інфламасоми NLRP3, взаємодію канонічного та неканонічного шляхів, участь іонного дисбалансу, мітохондріальної дисфункції та запальної відповіді, що в сукупності призводить до імуногенної деструкції клітин (рис. 3) [28, 29].

GSDMD, опосередковуючи дисфункцію мітохондрій та мітофагію, здатний формувати пори у мітохондріях кардіоміоцитів, що сприяє пошкодженню міокарда, викликаному MIRI.

Під час гіпертрофії серця, індукованої ангіотензином II або перевантаженням тиском, GSDMD генерує позитивну петлю ампліфікації прямого зв'язку через вісь мітохондрії – STING (stimulator of interferon genes).

Клінічні дослідження низькодозового колхіцину після інфаркту міокарда підтверджують потенційну користь модулювання запальної відповіді для вторинної профілактики серцево-судинних подій. Водночас ці результати не слід трактувати як прямий клінічний доказ того, що ефект колхіцину реалізується виключно через пригнічення NLRP3-інфламасоми, оскільки препарат впливає на декілька компонентів запальної відповіді [30, 31].

Селективний інгібітор MCC950 блокує конформаційні зміни NACHT-домену NLRP3, що

ефективно пригнічує продукцію IL-1 β і розглядається як перспективна таргетна терапія [32].

5) Нетоз. Формування нейтрофільних позаклітинних пасток (neutrophil extracellular trap formation, NET formation) є спеціалізованою відповіддю активованих нейтрофілів, що характеризується вивільненням деконденсованого хроматину, асоційованого з гранулярними й цитоплазматичними білками. Залежно від молекулярного механізму формування NETs може супроводжуватися загибеллю нейтрофіла (суїцидальний варіант) або відбуватися зі збереженням його життєздатності (вітальний варіант). У контексті ішемії та реперфузії міокарда надмірне формування NETs пов'язують із розвитком стерильного запалення, імунотромбозу та порушенням мікроциркуляції (рис. 4) [33]. Зазначені структури здатні зв'язувати клітинні та гуморальні елементи крові, виконуючи у фізіологічних умовах захисну функцію. Проте їх надмірна генерація асоціюється з прогресуванням ряду патологічних станів, зокрема інфаркту міокарда [34, 35, 36].

У відповідь на ішемію та реперфузійне пошкодження міокарда ушкоджені кардіоміоцити вивільняють молекулярні патерни, асоційовані з пошкодженням (DAMPs – damage-associated

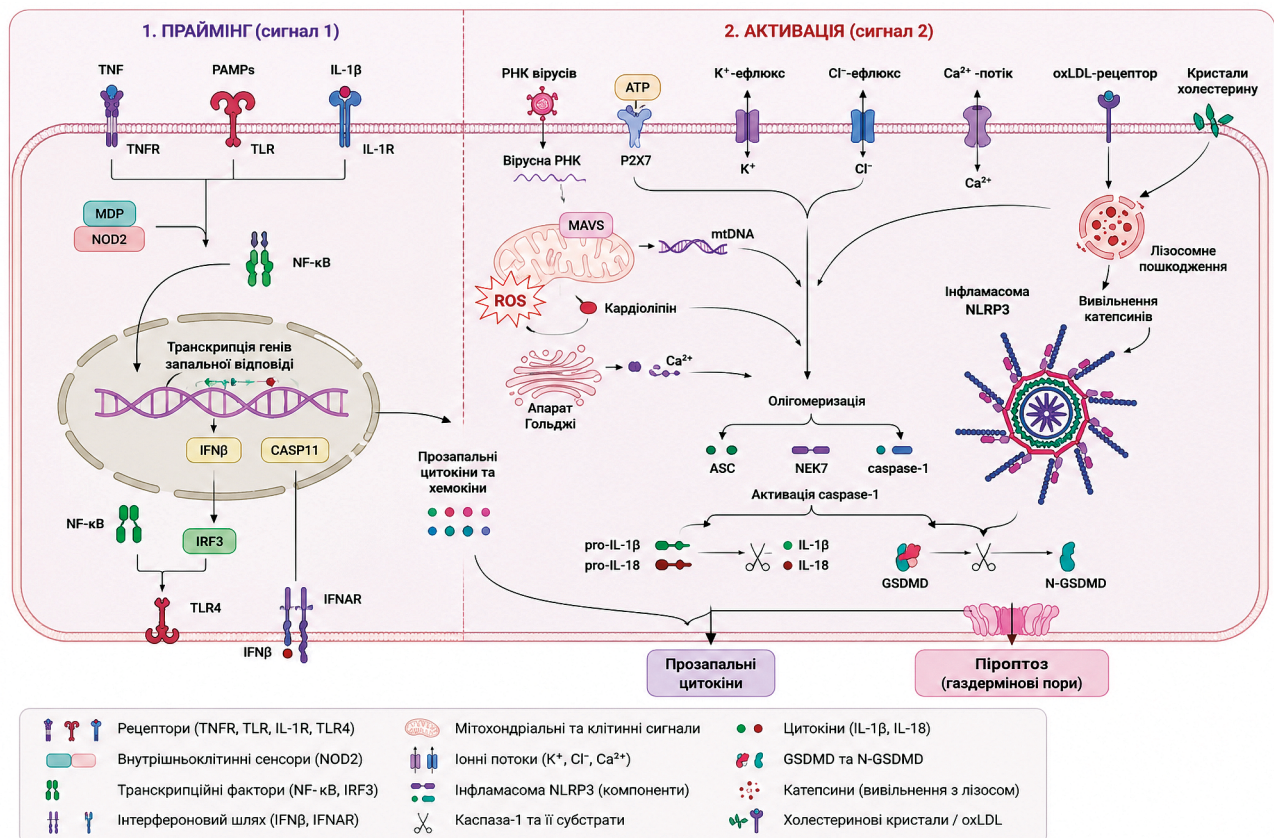


Рис. 3. Молекулярна архітектура піроптозу як каскаду імуногенної деструкції клітини при ішемії міокарда (Адаптовано за [28])

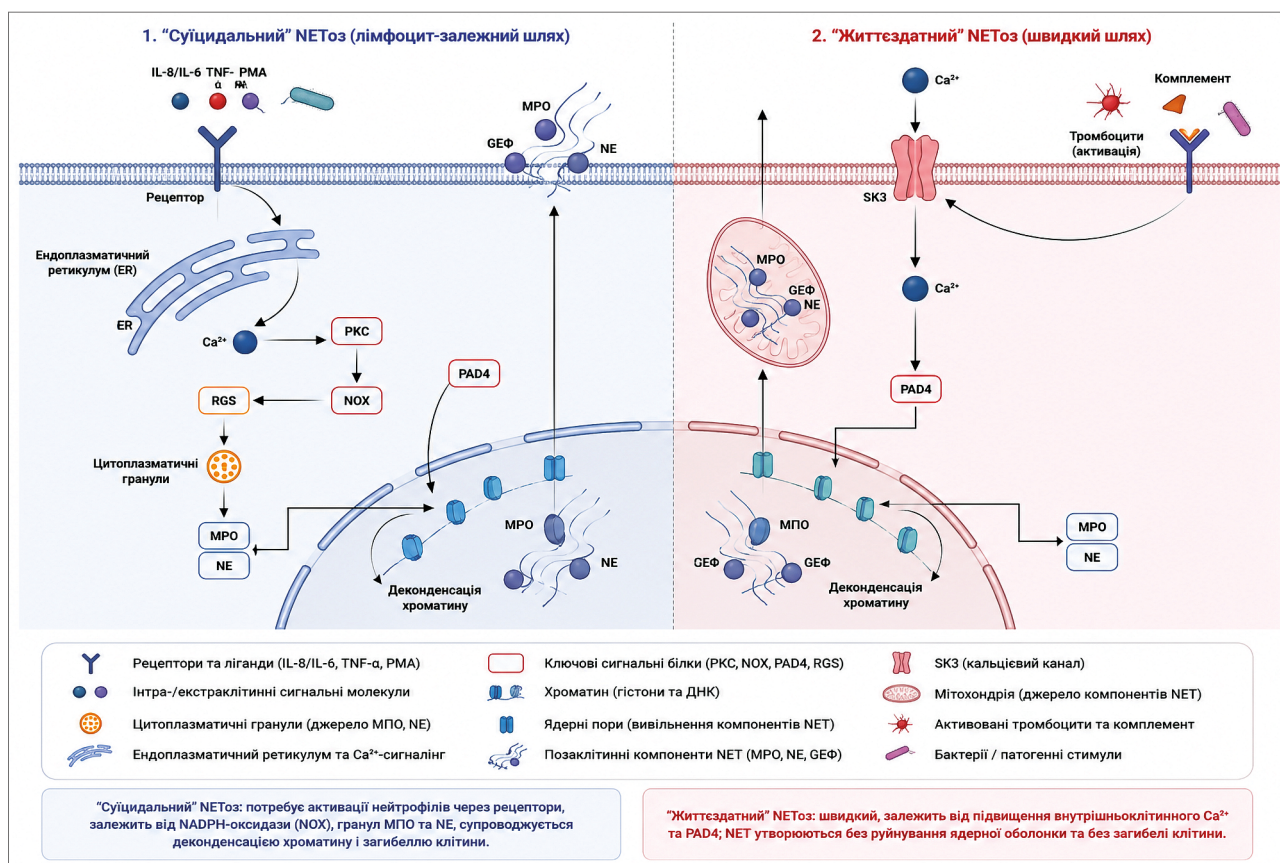


Рис. 4. Молекулярні механізми суїцидального та вітального нетозу. (Адаптовано за [33])

molecular pattern), що ініціює хемотаксис та активацію нейтрофілів. Під впливом цих сигналів активовані нейтрофіли запускають механізм нетозу, що зумовлює накопичення NETs безпосередньо у вогнищі ураження [37].

Процес формування нетозу реалізується у двох основних формах: суїцидальний та вітальний. Суїцидальний нетоз супроводжується деградацією нейтрофіла та включає активацію ферментів сімейства НАДФН-оксидази (NOX-2 – NADPH oxidase 2) з подальшою генерацією реактивних форм кисню, які активують фермент PAD4. Останній індукуює цитрулінування гістонів, що знижує їхню спорідненість до ДНК і сприяє деконденсації хроматину. Синергічно з цим відбувається транслокація NE та MPO до ядра, що посилює модифікацію гістону H3 (H3Cit). У результаті розриву ядерної та плазматичної мембран, деконденсований хроматин, комплекс з гранулярними білками екструдується у позаклітинний простір. На противагу цьому, вітальний нетоз характеризується швидким вивільненням NETs шляхом секреції везикул без втрати цілісності нейтрофіла [38].

Молекулярно-генетичний аналіз лейкоцитів серця після інфаркту міокарда демонструє значне підвищення рівня генів, що кодують NET-

асоційовані білки, а також кінзи і транскрипційні фактори, необхідні для реалізації цього процесу. Підвищення рівня кальпротектину (S100A8/A9) у тканині міокарда спостерігається вже через 6 годин після розвитку коронарної події, що свідчить про ранню активацію даного механізму [39]. Крім того, формування NETs може бути індуковане взаємодією нейтрофілів з активованими тромбоцитами через P-селектин, що є ключовим етапом імунотромбозу. При інфаркті міокарда з елевачією сегмента ST (STEMI) рівні NET-маркерів (cfDNA, нуклеосоми, H3Cit) підвищуються ще до проведення первинного черезшкірного коронарного втручання (pPCI – primary percutaneous coronary intervention) і продовжують зростати після реперфузії. Додатковими стимуляторами нетозу виступають хемокіни CCL5 та CXCL4, блокада гетеромеризації яких (зокрема пептидом MKE – MyD88-targeting peptide) призводить до супресії утворення пасток in vivo та in vitro [40, 41].

Екзогенні та ендогенні фактори, такі як мікроорганізми, ліпополісахариди, прозапальні цитокіни (IL-1β), хемотаксичні агенти (IL-8, MCP-1), окислені ЛПНЩ та компоненти комплементу, є активними індукторами NETosis. Встановлено, що рівень глікемії корелює з

концентрацією дволанцюгової ДНК (dsDNA – double-stranded DNA) як у гострій фазі інфаркту, так і через 3 місяці після події [42]. Важливу роль у регуляції цього процесу відіграють коронарні позаклітинні везикули, що несуть окислювально-специфічні епітопи (OSE-EV – oxidation-specific epitope-carrying extracellular vesicles). Вони активують нейтрофіли через Toll-подібні рецептори 4 (TLR4) та шлях PAD4, тоді як природні IgM-антитіла проти OSE (anti-oxidation-specific epitope antibodies) здатні інгібувати цей механізм, виступаючи ендogenous регулятором запалення [43, 44]. Також виявлено, що підвищення рівня метилмалонової кислоти (MMA) при гострому інфаркті асоціюється з інтенсивним утворенням NETs у тромботичних масах через активацію сигнального шляху IL-6/JAK1/STAT3 [45].

NETs відіграють провідну роль у формуванні протромботичного стану, створюючи платформу для адгезії тромбоцитів та ініціюючи каскад коагуляції через фактор XII і тканинний фактор при одночасному пригніченні фібринолізу. Це призводить до мікротромбоутворення в коронарному мікроциркуляторному руслі та розвитку феномену “no-reflow”, коли тканинна перфузія залишається неадекватною навіть після відновлення прохідності епікардіальних артерій [38, 40]. Крім того, нетоз сприяє вивільненню білків S100A8/A9 та S100A12, які стимулюють гранулопоез, підтримуючи масивну інфільтрацію

нейтрофілів у пошкоджений міокард, що корелює з високим ризиком несприятливих кардіоваскулярних подій [39, 46].

Безпосередній вплив компонентів NETs на кардіоміоцити, фіброblastи та ендотеліоцити ініціює процеси апоптозу, некроптозу та гіперпродукцію прозапальних цитокінів. Це зумовлює прогресування ішемічного ушкодження, активацію проліферації фіброblastів та патологічне ремоделювання серця. Варто зазначити, що деградація ДНК-каркасу NETs за допомогою ДНКазі I нівелює ці ефекти, покращуючи мікроциркуляторний кровотік та обмежуючи розмір інфаркту [35]. Експериментальні дослідження на тваринах підтверджують, що поєднання ДНКазі I з активаторами плазміногену (rt-PA – recombinant tissue plasminogen activator) забезпечує додатковий терапевтичний ефект у відновленні функції лівого шлуночка після ішемії-реперфузії [47].

Таким чином, розглянуті механізми регульованої клітинної смерті характеризуються різними молекулярними тригерами, ефекторними шляхами та потенційними терапевтичними мішенями, а рівень доказовості їх участі в ішемічно-реперфузійному ушкодженні міокарда суттєво відрізняється. Порівняльну характеристику основних механізмів, ключових молекулярних компонентів, наявної доказової бази та потенційних напрямів терапевтичного таргетування узагальнено в таблиці 1.

Таблиця 1. Порівняльна характеристика механізмів регульованої клітинної смерті та NET-асоційованих процесів при ішемічно-реперфузійному ушкодженні міокарда

Механізм	Основні тригери	Ключові молекулярні компоненти	Основна клітинна мішень	Характер доказів при MIRI	Потенційні терапевтичні мішені
Фероптоз	Fe ²⁺ , дефіцит GSH, ліпідний оксидативний стрес	GPX4, SLC7A11, FSP1, ACSL4	мембранні фосфоліпіди	значні доклінічні дані; клінічна валідація обмежена	GPX4, FSP1, метаболізм заліза
Купртоптоз	порушення гомеостазу Cu	FDX1, DLAT, ліпоїльовані білки ЦТК	мітохондріальні білки	переважно експериментальні та біоінформатичні дані	гомеостаз міді, FDX1
Дисульфідоптоз	дефіцит NADPH, дисульфідний стрес	SLC7A11, RAC1, WRC	актиновий цитоскелет	переважно некардіальні клітинні моделі; кардіальна роль потребує валідації	SLC7A11, редокс-метаболізм
Піроптоз	DAMPs, ROS, K ⁺ -ефлюкс	NLRP3, caspase-1, GSDMD	плазматична мембрана	значні доклінічні й трансляційні дані	NLRP3, GSDMD, IL-1β
NET formation	активація нейтрофілів, ROS, хемокіни	PAD4, NE, MPO	мікроциркуляція та позаклітинний простір	експериментальні дані та клінічні асоціації	PAD4, NET-деградація

Взаємодія механізмів регульованої клітинної смерті при ішемічно-реперфузійному ушкодженні міокарда. Розглянуті механізми RCD не функціонують як повністю ізольовані каскади. Ішемія та подальша реперфузія формують спільне метаболічне середовище, що характеризується мітохондріальною дисфункцією, надмірною продукцією активних форм кисню, порушенням редокс-гомеостазу, виснаженням енергетичних субстратів та активацією стерильної запальної відповіді. Ці зміни можуть одночасно створювати передумови для активації декількох механізмів клітинного ушкодження.

Ліпідний окиснювальний стрес і порушення функціонування систем GPX4-GSH та FSP1-CoQ10 сприяють фероптотичному ушкодженню, тоді як зміни мітохондріального метаболізму та гомеостазу міді можуть потенційно залучати купроптоз-асоційовані механізми. Виснаження NADPH та порушення тіол-дисульфідного балансу створюють потенційні передумови для дисульфідоптозу. Паралельно ушкоджені кардіоміоцити вивільняють DAMPs, які активують NLRP3-залежну запальну відповідь і можуть сприяти піроптозу та рекрутуванню нейтрофілів. Подальше формування NETs здатне підтримувати локальне запалення, імунотромбоз і мікросудинну обструкцію.

Таким чином, сучасні дані дозволяють розглядати ішемічно-реперфузійне ушкодження не як наслідок активації єдиного механізму клітинної смерті, а як результат взаємодії метаболічних, редокс-залежних та імунозапальних процесів. Водночас ступінь безпосередньої взаємодії окремих форм RCD та їхній відносний внесок у ушкодження міокарда людини залишаються предметом подальших досліджень.

ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведеного аналізу свідчать про фундаментальне розширення уявлень щодо патогенезу інфаркту міокарда, де класична модель «апоптоз-некроз» поступається місцем складній мережі регульованої клітинної смерті (RCD). Проте перехід від теоретичних моделей до клінічної практики супроводжується низкою критичних питань, які потребують обережної інтерпретації.

Зокрема, потенційна участь фероптозу та купроптоз-асоційованих механізмів у реперфузійному ушкодженні порушує питання щодо їх відносного внеску та можливої взаємодії. Хоча роль білка-супресора фероптозу 1 (FSP1) та ферредоксину-1 (FDX1) у лабораторних моделях виглядає переконливо, залишається нез'ясованим,

який із цих металоптозів є домінуючим у кардіоміоцитах людини. Існує ймовірність, що ці каскади не є автономними, а функціонують як паралельні ешелони метаболічного колапсу, де виснаження однієї захисної системи миттєво активує іншу.

Особливої уваги заслуговує концепція дисульфідоптозу. Будучи механістично автономним типом смерті, він фокусує увагу на редокс-дестабілізації актинового цитоскелета. Однак варто критично зауважити, що більшість даних про цей механізм отримані на лініях ракових клітин із гіперекспресією SLC7A11. Екстраполяція цих результатів на міокард потребує подальшої валідації, оскільки кардіоміоцити мають специфічний енергетичний профіль та унікальну архітектуру цитоскелета, що може змінювати динаміку «NADPH-колапсу».

Щодо імуногенної деструкції, зумовленої піроптозом та нетозом, виникає трансляційний бар'єр. Хоча формування нейтрофільних пасток (NETs) чітко корелює з феноменом «no-reflow», використання таких маркерів, як цитрулінований гістон H3 у клініці, стикається з проблемою низької специфічності. Більше того, інгібування інфламасоми NLRP3 або деградація ДНК-каркасу пасток за допомогою ДНКази I є стратегіями з дуже вузьким «терапевтичним вікном». Це ставить під сумнів можливість їхнього ефективного застосування на догоспітальному етапі, коли інтенсивність каскадів RCD досягає свого піка.

Важливо також враховувати ризики системного втручання в такі фундаментальні процеси.

Блокада вузлів, що регулюють дисульфідоптоз чи піроптоз, може побічно впливати на загальний імунний статус пацієнта або системний обмін мікроелементів. Таким чином, сучасна парадигма розглядає ці типи смерті не як ізольовані шляхи, а як інтегровану мережу. Саме ця багатовекторність, ймовірно, пояснює обмежену ефективність моноцільових антиапоптотичних препаратів у минулих клінічних випробуваннях. Майбутні дослідження мають бути спрямовані на пошук вузлових молекул, що стоять на перетині декількох каскадів, для розробки стратегій мультитаргетної кардіопротекції.

ВИСНОВКИ

1. Сучасні дані свідчать, що ішемічно-реперфузійне ушкодження міокарда формується за участю декількох взаємопов'язаних механізмів регульованої клітинної смерті та не може бути повністю пояснене лише класичними моделями апоптозу й некрозу.

Найбільш переконлива експериментальна доказова база в контексті ішемічно-реперфузійного ушкодження сформована для фероптозу та NLRP3/GSDMD-залежного піроптозу. Формування нейтрофільних позаклітинних пасток може додатково сприяти стерильному запаленню, імунотромбозу та порушенню мікроциркуляції.

Купртоз є перспективним потенційним механізмом мітохондріального ушкодження, пов'язаним із порушенням гомеостазу міді та функціонуванням ліпоїльованих білків. Водночас

його безпосередня роль у кардіоміоцитах людини при гострому ішемічному ушкодженні потребує подальшої клінічної валідації.

Дисульфідоптоз є новою концепцією редокс-залежної клітинної смерті, однак більшість його фундаментальних механізмів встановлена на некардіальних клітинних моделях. Потенційна участь дисульфідного стресу в ушкодженні ішемізованого міокарда є перспективним напрямом досліджень, але наразі не може вважатися клінічно підтвердженим механізмом інфаркту міокарда.

Пристатейні розділи

Перспективи подальших досліджень. Перспективним напрямом кардіопротекції є не лише селективне пригнічення окремих форм регульованої клітинної смерті, а й дослідження спільних точок їх регуляції, зокрема редокс-гомеостазу, мітохондріального метаболізму, запальної сигналізації та нейтрофіл-опосередкованого ушкодження. Для клінічної трансляції цих підходів необхідні дослідження на тканинах міокарда людини, валідовані біомаркери та визначення оптимального терапевтичного вікна.

Обмеження дослідження. Основним обмеженням наявної доказової бази є переважання доклінічних досліджень для частини аналізованих механізмів. Значна кількість даних щодо купртозу та особливо дисульфідоптозу отримана на клітинних лініях, тваринних моделях або в контексті несерцево-судинної патології, що обмежує можливість прямої екстраполяції результатів на міокард людини. Додатковою проблемою є відсутність загальновизнаних специфічних клінічних біомаркерів, які дозволяли б диференціювати окремі форми RCD *in vivo*. Обмеженням цього огляду є методологічна та біологічна гетерогенність проаналізованих досліджень, зокрема відмінності експериментальних моделей, тривалості ішемії та реперфузії, досліджуваних молекулярних маркерів і кінцевих точок. Це унеможливило кількісний метааналіз і зумовило використання якісного синтезу доказів. Крім того, швидкий розвиток досліджень новітніх форм RCD зумовлює необхідність подальшого оновлення доказової бази.

Первинні дані та матеріали. Дослідження є оглядом літератури з елементами систематизованого пошуку опублікованих наукових джерел і не передбачало збору або використання власних первинних клінічних чи експериментальних даних. Матеріалами дослідження слугували наукові публікації, відібрані відповідно до визначеної стратегії пошуку та критеріїв включення.

Етика дослідження. Дослідження є оглядом літератури з елементами систематизованого пошуку раніше опублікованих наукових даних і не передбачало безпосередньої участі людей, використання лабораторних тварин або роботи з персональними даними. У зв'язку з цим отримання окремого схвалення комітету з етики та інформованої згоди не вимагалось. Дослідження виконано з дотриманням принципів академічної доброчесності та загальноприйнятих етичних принципів проведення наукових досліджень.

Використання штучного інтелекту. Під час підготовки цієї роботи автори використовували моделі Gemini 3 Flash (Google) та GPT-5.6 Sol у ChatGPT (OpenAI) як допоміжні інструменти для мовного і стилістичного редагування тексту, уточнення та уніфікації наукової термінології, удосконалення структури окремих фрагментів рукопису, перевірки граматики, а також адаптації та створення схематичних ілюстрацій на основі наукових даних. Інструменти штучного інтелекту не використовували як самостійні джерела наукових доказів. Усі запропоновані зміни, наукові твердження, посилання та ілюстративні матеріали були перевірені й остаточно відредаговані авторами. Автори несуть повну відповідальність за достовірність, інтерпретацію та кінцевий зміст публікації.

Фінансування. Фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації ця стаття не отримала.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність потенційних та явних конфліктів інтересів, пов'язаних з рукописом.

Внесок авторів (CRediT taxonomy)

*Maksym M. Martsev – A, B, D, E, F

Sophia Yu. Lytvyn – B, D, E, F

Viktoriya A. Pavlusenko – B, D, E

Anastasiia O. Kyryk – B, D, E

Anastasiia S. Lytovchenko – B, D, E

Serhii A. Dzonyk – E, F

Tetiana V. Kozytska – E, F

[ORCID: 0009-0004-0318-8990](https://orcid.org/0009-0004-0318-8990)

[ORCID: 0009-0001-5541-5209](https://orcid.org/0009-0001-5541-5209)

[ORCID: 0009-0009-7248-2495](https://orcid.org/0009-0009-7248-2495)

[ORCID: 0009-0005-7670-1166](https://orcid.org/0009-0005-7670-1166)

[ORCID: 0009-0006-2725-1901](https://orcid.org/0009-0006-2725-1901)

[ORCID: 0009-0003-7901-4850](https://orcid.org/0009-0003-7901-4850)

[ORCID: 0000-0002-7554-0808](https://orcid.org/0000-0002-7554-0808)

*Corresponding author: martsev2708@gmail.com; +380980171365

ЛІТЕРАТУРА

1. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. Heart disease and stroke statistics—2023 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(8):e93-e621. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001123>
2. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ*. 2018;25(3):486-541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
3. Battaglia AM, Chirillo R, Aversa I, Sacco A, Costanzo F, Biamonte F. Ferroptosis and cancer: mitochondria meet the "iron maiden" cell death. *Cells*. 2020;9(6):1505. <https://doi.org/10.3390/cells9061505>
4. Li J, Cao F, Yin HL, Huang ZJ, Lin ZT, Mao N, et al. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death Dis*. 2020;11(2):88. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2298-2>
5. Ye Z, Liu W, Zhuo Q, Hu Q, Liu M, Sun Q, et al. Ferroptosis: final destination for cancer? *Cell Prolif*. 2020;53(3):e12761. <https://doi.org/10.1111/cpr.12761>
6. Mao C, Liu X, Zhang Y, Lei G, Yan Y, Lee H, et al. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer. *Nature*. 2021;593(7860):586-590. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03539-7>
7. Kraft VAN, Bezjian CT, Pfeiffer S, Ringelstetter L, Müller C, Zandkarimi F, et al. GTP cyclohydrolase 1/tetrahydrobiopterin counteract ferroptosis through lipid remodeling. *ACS Cent Sci*. 2020;6(1):41-53. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.9b01063>
8. Xia Z, Yang X, Samovich SN, Tyurina YY, Tyurin VA, Kon N, et al. A GPX1-OSBPL8 axis mediates noncanonical in vivo ferroptosis and cancer growth suppression. *Cell*. 2026;189(7):1957-1974.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2026.01.009>
9. Tsvetkov P, Coy S, Petrova B, Dreishpoon M, Verma A, Abdusamad M, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins. *Science*. 2022;375(6586):1254-1261. <https://doi.org/10.1126/science.abf0529>
10. Wang Z, Wu C, Li R, Sun H, Li M, Luo Y, et al. Cuproptosis and cardiovascular diseases: mechanisms, pathophysiology, and therapeutic strategies—a narrative review. *Rev Cardiovasc Med*. 2025;26(9):38833. <https://doi.org/10.31083/RCM38833>
11. Kahlson MA, Dixon SJ. Copper-induced cell death. *Science*. 2022;375(6586):1231-1232. <https://doi.org/10.1126/science.abo3959>
12. Wang Z, Jin D, Zhou S, Dong N, Ji Y, An P, et al. Regulatory roles of copper metabolism and cuproptosis in human cancers. *Front Oncol*. 2023;13:1123420. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1123420>
13. Zhang T, Dai X, Wang H, Hu Y, Gao X, Shu X, et al. Copper-induced duodenal injury: unveiling the dual role of cuproptosis and ferroptosis via the FDX1/GPX4 axis. *J Nutr Biochem*. 2026;149:110181. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2025.110181>
14. Lin CH, Chin Y, Zhou M, Sobol RW, Hung MC, Tan M. Protein lipoylation: mitochondria, cuproptosis, and beyond. *Trends Biochem Sci*. 2024;49(8):729-744. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2024.04.002>
15. Shen Z, Liu Z, Cai S, Fu H, Gan Y, Li X, et al. Copper homeostasis and cuproptosis in myocardial infarction: molecular mechanisms, treatment strategies and potential therapeutic targets. *Front Pharmacol*. 2025;16:1525585. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1525585>
16. Jin X, Cheng Z, Ding X, Liu Z. Research status and molecular mechanisms of disulfidptosis in cardiovascular diseases. *Mol Med Rep*. 2026;33(4):1-11. <https://doi.org/10.3892/mmr.2026.13816>
17. Chen L, Wei J, Deng G, Xu G. Disulfidptosis-related gene in acute myocardial infarction and its diagnostic value and functions based on bioinformatics analysis and machine learning. *Front Cardiovasc Med*. 2025;12:1513342. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1513342>
18. Wang X, Bai Y, Feng W, Cao L, Zhang J, Li J, et al. Disulfidptosis occurs in early stage of myocardial infarction: a novel pathological mechanism of cardiac dysfunction [Internet]. 2025 [cited 2026 Apr 4]. Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-8076569/v1>; <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-8076569/v1>
19. Dai Y, Li H, Fan S, Wang K, Cui Z, Zhao X, et al. Dimethyl fumarate promotes the degradation of HNF1B and suppresses the progression of clear cell renal cell carcinoma. *Cell Death Dis*. 2025;16(1):71. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-07412-7>
20. Wan Y, Jing M, Zhang L, Song Q, Ye X, Zhou Z, et al. The mechanism and regulation of disulfidptosis and its role in disease. *Biomedicines*. 2026;14(1):228. <https://doi.org/10.3390/biomedicines14010228>
21. Chen J, Ma B, Yang Y, Wang B, Hao J, Zhou X. Disulfidptosis decoded: a journey through cell death mysteries, regulatory networks, disease paradigms and future directions. *Biomark Res*. 2024;12(1):45. <https://doi.org/10.1186/s40364-024-00593-x>
22. Zhu WW, Liu Y, Yu Z, Wang HQ. SLC7A11-mediated cell death mechanism in cancer: a comparative study of disulfidptosis and ferroptosis. *Front Cell Dev Biol*. 2025;13:1559423. <https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1559423>
23. Qiu H, Liu J, Shao N, Zhao J, Chen C, Jiang Y, et al. SLC7A11 as a bridge between ferroptosis and disulfidptosis: a promising target for tumor treatment. *Cell Commun Signal*. 2025;23(1):460. <https://doi.org/10.1186/s12964-025-02447-x>
24. Wright SS, Vasudevan SO, Rathinam VAK. Mechanisms and consequences of noncanonical inflammasome-mediated pyroptosis. *J Mol Biol*. 2022;434(4):167245. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2021.167245>

25. Zhong L, Han J, Fan X, Huang Z, Su L, Cai X, et al. Novel GSDMD inhibitor GI-Y1 protects heart against pyroptosis and ischemia/reperfusion injury by blocking pyroptotic pore formation. *Basic Res Cardiol.* 2023;118(1):40. <https://doi.org/10.1007/s00395-023-01010-4>
26. Toldo S, Abbate A. The NLRP3 inflammasome in acute myocardial infarction. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(4):203-214. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.161>
27. Jiang K, Tu Z, Chen K, Xu Y, Chen F, Xu S, et al. Gasdermin D inhibition confers antineutrophil-mediated cardioprotection in acute myocardial infarction. *J Clin Invest.* 2022;132(1):e151268. <https://doi.org/10.1172/JCI151268>
28. Mo B, Ding Y, Ji Q. NLRP3 inflammasome in cardiovascular diseases: an update. *Front Immunol.* 2025;16:1550226. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1550226>
29. Ye X, Zhang P, Zhang Y, Luan J, Xu C, Wu Z, et al. GSDMD contributes to myocardial reperfusion injury by regulating pyroptosis. *Front Immunol.* 2022;13:893914. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.893914>
30. Silvis MJM, Fiolet ATL, Opstal TSJ, Dekker M, Suquilanda D, Zivkovic M, et al. Colchicine reduces extracellular vesicle NLRP3 inflammasome protein levels in chronic coronary disease: a LoDoCo2 biomarker substudy. *Atherosclerosis.* 2021;334:93-100. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.005>
31. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2497-2505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912388>
32. Li S, Withaar C, Rodrigues PG, Zijlstra SN, De Boer RA, Silljé HHW, et al. The NLRP3-inflammasome inhibitor MCC950 improves cardiac function in a HFpEF mouse model. *Biomed Pharmacother.* 2024;181:117711. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117711>
33. Hu Y, Wang H, Liu Y. NETosis: sculpting tumor metastasis and immunotherapy. *Immunol Rev.* 2024;321(1):263-279. <https://doi.org/10.1111/imr.13277>
34. Ling S, Xu JW. NETosis as a pathogenic factor for heart failure. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:6687096. <https://doi.org/10.1155/2021/6687096>
35. Zhang Z, Ding S, Wang Z, Zhu X, Zhou Z, Zhang W, et al. Prmt1 upregulated by Hdc deficiency aggravates acute myocardial infarction via NETosis. *Acta Pharm Sin B.* 2022;12(4):1840-1855. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.10.016>
36. Konsoula Z. Extracellular traps – NETosis and METosis [Internet]. *Materials and Methods.* 2022 Nov 4 [cited 2026 Apr 4]. Available from: <https://www.labome.com/method/Extracellular-Traps-NETosis-and-METosis.html>
37. Yang K, Gao R, Chen H, Hu J, Zhang P, Wei X, et al. Myocardial reperfusion injury exacerbation due to ALDH2 deficiency is mediated by neutrophil extracellular traps and prevented by leukotriene C4 inhibition. *Eur Heart J.* 2024;45(18):1662-1680. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae205>
38. Zhang Z, Wang Y, Li T, Wang H. NETosis in myocardial ischemia-reperfusion injury: from mechanisms to therapies. *Biomed Rep.* 2025;23(1):1-10. <https://doi.org/10.3892/br.2025.1991>
39. Nagareddy PR, Sreejit G, Abo-Aly M, Jaggars RM, Chelvarajan L, Johnson J, et al. NETosis is required for S100A8/A9-induced granulopoiesis after myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(11):2805-2807. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314807>
40. Ferré-Vallverdú M, Latorre AM, Fuset MP, Sánchez E, Madrid I, Ten E, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) in patients with STEMI: association with percutaneous coronary intervention and antithrombotic treatments. *Thromb Res.* 2022;213:78-83. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.03.002>
41. Vajen T, Koenen RR, Werner I, Staudt M, Projahn D, Curaj A, et al. Blocking CCL5-CXCL4 heteromerization preserves heart function after myocardial infarction by attenuating leukocyte recruitment and NETosis. *Sci Rep.* 2018;8(1):10647. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29026-0>
42. Helseth R, Knudsen EC, Eritsland J, Opstad TB, Arnesen H, Andersen GØ, et al. Glucose associated NETosis in patients with ST-elevation myocardial infarction: an observational study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):221. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1205-1>
43. Gerhardt T, Landmesser U. Advanced understanding of immune mechanisms in acute myocardial infarction: coronary extracellular vesicles trigger NETosis. *Eur Heart J.* 2025;46(10):940-942. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae554>
44. Ondracek AS, Afonyushkin T, Aszlan A, Taqi S, Koller T, Artner T, et al. Malondialdehyde-specific natural IgM inhibit NETosis triggered by culprit site-derived extracellular vesicles from myocardial infarction patients. *Eur Heart J.* 2025;46(10):926-939. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae584>
45. Liu Y, Wang J, Cai H, Wang Z, Lu R, Liu X, et al. Neutrophil methylmalonic acid promotes microthrombus formation and adverse cardiac remodeling post-myocardial infarction through activating IL-6 signaling pathway-mediated NETosis. *BMC Med.* 2026;24(1):113. <https://doi.org/10.1186/s12916-026-04659-5>
46. Zhang X, Song H, Liu D, Cai Y, Liu Z, Zhang X, et al. S100A12 triggers NETosis to aggravate myocardial infarction injury via the Annexin A5-calcium axis. *Nat Commun.* 2025;16(1):1746. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-56978-5>
47. Ge L, Zhou X, Ji WJ, Lu RY, Zhang Y, Zhang YD, et al. Neutrophil extracellular traps in ischemia-reperfusion injury-induced myocardial no-reflow: therapeutic potential of DNase-based reperfusion strategy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;308(5):H500-H509. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00381.2014>

THE MODERN PARADIGM OF REGULATED CELL DEATH IN MYOCARDIAL ISCHEMIA: METAL-DEPENDENT MECHANISMS, DISULFIDPTOSIS, AND IMMUNOGENIC CELL DESTRUCTION – A LITERATURE REVIEW WITH A SYSTEMATIZED SEARCH

Maksym M. Martsev¹, Sofiia Yu. Lytvyn¹, Viktoriia A. Pavlusenko¹, Anastasiia O. Kyryk¹,

Anastasiia S. Lytovchenko¹, Serhii A. Dzonyk¹, Tetiana V. Kozytska²

1 – Vinnitsa National Medical University, Vinnitsa, Ukraine

2 – National University of “Kyiv-Mohyla Academy”, Kyiv, Ukraine

ABSTRACT

Introduction. Current understanding of the pathogenesis of myocardial infarction is based on recognition of the multimodal nature of cardiomyocyte death, extending beyond the classical binary “apoptosis–necrosis” model.

Aim. To systematize and critically analyze current data on the molecular mechanisms of ferroptosis, cuproptosis, disulfidptosis, pyroptosis, and NET-associated processes in the context of myocardial ischemia–reperfusion injury.

Materials and methods. The study was conducted as a systematized literature review, with a systematic search of publications in PubMed, MEDLINE, Embase, Google Scholar, Scopus, and Web of Science. The search included sources available as of April 2026.

Results. The analysis showed that ferroptosis is characterized by disruption of iron homeostasis, depletion of antioxidant defense systems, and accumulation of lipid peroxidation products, whereas cuproptosis is associated with copper-dependent aggregation of lipoylated mitochondrial proteins and the development of proteotoxic stress. However, the clinical role of cuproptosis in myocardial infarction remains insufficiently validated. Disulfidptosis is considered a novel redox-dependent mechanism of cell death associated with NADPH depletion and disruption of the actin cytoskeleton; however, most available evidence has been obtained from non-cardiac experimental models. Pyroptosis is mediated predominantly through the NLRP3/caspase-1/GSDMD-dependent cascade and contributes to the amplification of the sterile inflammatory response. Excessive formation of neutrophil extracellular traps is associated with immunothrombosis, microvascular obstruction, and the “no-reflow” phenomenon.

Conclusions. The available evidence indicates that myocardial ischemia–reperfusion injury results from the interplay of metabolic, redox-dependent, and immunoinflammatory mechanisms, although their relative contributions and clinical significance vary substantially. Promising directions for further research include the validation of specific biomarkers, clarification of the role of novel forms of regulated cell death in the human myocardium, and evaluation of the potential of multitarget cardioprotection.

Keywords: ferroptosis, cuproptosis, disulfidptosis, pyroptosis, NETosis, myocardial infarction, ischemia–reperfusion injury.

Received: April 04, 2026

Accepted: August 12, 2026

Published online: September 16, 2026