



УДК 612.17+615.32-07

Е.Н. Сазонова, И.А. Гусев

## РОЛЬ АУТОФАГИИ КАРДИОМИОЦИТОВ В МОРФОГЕНЕЗЕ СЕРДЦА И МЕХАНИЗМАХ КАРДИОПРОТЕКЦИИ

Дальневосточный государственный медицинский университет,  
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

### Резюме

Аутофагия является одним из базовых процессов жизнедеятельности кардиомиоцитов (КМЦ), имеющих важное адаптивно-компенсаторное значение при действии повреждающих факторов. Рост активности аутофагии в миокарде в раннем постнатальном периоде онтогенеза необходим для поддержания функции органа в условиях смены типа питания – с плацентарного на энтеральное. В сердце новорожденных животных, перенесших внутриутробную гипоксию, имеет место гиперактивация аутофагии. Процесс старения организма сопровождается снижением уровня аутофагии в миокарде, что определяет развитие «возрастной» кардиальной патологии. Недостаточное функционирование инструмента аутофагии приводит к аккумуляции нефизиологических белковых агрегатов и поврежденных органелл, что индуцирует дисфункцию КМЦ и сердечную недостаточность. Влияние на интенсивность аутофагии может быть важным патогенетическим компонентом лечения кардиальной патологии. Приводятся данные о влиянии гипокалорийного рациона, биологически активных веществ – спермидина, симвастина, рапамицина, биофлавоноидных и полифенольных растительных антиоксидантов, неопиатного аналога лей-энкефалина – на активность аутофагии в миокарде млекопитающих.

**Ключевые слова:** аутофагия, кардиомиоциты, морфогенез сердца, кардиальная патология.

E.N. Sazonova, I.A. Gusev

## THE ROLE OF CARDIOMYOCYTES AUTOPHAGIA IN HEART MORPHOGENESIS AND MECHANISMS OF CARDIOPROTECTION

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

### Abstract

Autophagia is one of the basic processes of cardiomyocytes (CMC) life activity and has an important adaptive-compensatory significance under the influence of harmful and damaging factors. Autophagia activity growth in myocardium at the early postnatal period of ontogenesis is necessary to support the organ's function when a type of feeding has been changed from placental to enteral. The heart of newborn animals having undergone intrauterine hypoxia demonstrates autophagia hyperactivation. The process of organism aging is accompanied by decrease of autophagia level in the myocardium that determines development of «age» cardiac pathology. Insufficient functioning of autophagia instruments results in accumulation of non-physiological protein aggregates and damaged organelles inducing dysfunction of CMCs and cardiac insufficiency. Influencing autophagia intensity may be an important pathogenic component of cardiac pathology treatment. The authors present data on the effect of hypo-caloric diet, biologically active substances: spermidine, simvastatin, rapamycin, bioflavonoid and polyphenol plant antioxidants, non-opiate analogue of leu-enkephaline on the activity of autophagia in the mammal's myocardium.

**Key words:** autophagia, cardiomyocytes, heart morphogenesis, cardiac pathology.

### Характеристика процесса аутофагии

Аутофагия – это эволюционно консервативный каталитический процесс лизосомальной деградации клеточных органелл и белков. В зависимости от процесса «подготовки» субстрата к финальному перевариванию в лизосомах, выделяют: 1) макроаутофагию, предполагающую формирование аутофагосомы, ее слияние с лизосомой и обеспечивающую удаление поврежденных органелл и крупных белковых агрегатов; 2) микроаутофагию, при которой цитозольный материал непосредственно захватывается в инвагинацию лизосомальной мембраны; 3) шаперон-опосредованную аутофагию, включающую прямое распознавание и захват отдельных белковых молекул шаперонными белками с последующим транспортом в лизосому [50].

Аутофагический механизм включает два основных внутриклеточных регулятора, оппонентных друг другу: mTOR («mammalian target of rapamycin» – мишень рапамицина у млекопитающих) и AMPK («adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase» – АМФ-активируемая протеинкиназа). АМПК активируется при высоких показателях соотношения АМФ/АТФ (т. е. при «энергетическом истощении» клетки), является важным сенсором энергетического гомеостаза клетки и ингибитором mTOR. mTOR интегрирует сигналы о питательных и энергетических ресурсах клетки и, при достаточном количестве этих ресурсов, угнетает процесс аутофагии [16].

mTOR формирует два белковых комплекса: mTORC1 и mTORC2. Ингибитором аутофагии считают

комплекс mTORC1, локализованный на поверхности лизосом и непосредственно получающий информацию о «пищеварительном процессе» клетки [38]. При достаточном количестве питательных веществ, mTORC1 фосфорилирует цитоплазматический белок TFEB (транскрипционный фактор EB). При голодании клетки, mTORC1 инактивируется, из-за чего не может больше фосфорилировать TFEB. Дефосфорилированный TFEB транслоцируется в ядро клетки и активирует комплекс генов, регулирующих аутофагию, среди которых важную роль выполняют гены Arg («autophagy-related genes» – гены, связанные с аутофагией) [8, 53]. Одним из основных маркеров аутофагии является белок beclin-1, который инициирует образование аутофагосомы [48].

Аутофагию кардиомиоцитов (КМЦ) считают важным фактором нормального метаболизма и функционирования сердца. В физиологических условиях, умеренная аутофагия обеспечивает утилизацию поврежденных органелл КМЦ, поддерживает оптимальный метаболизм миокарда, осуществляет «контроль качества» белков. Удаление дефектных белковых агрегатов особенно важно для высокодифференцированных клетках, к которым относятся КМЦ [36]. Значимую роль для КМЦ имеет митофагия – процесс аутофагического удаления поврежденных митохондрий, являющихся источником избытка активных кислородных метаболитов (АКМ). Показано, что поврежденная митохондрия может образовывать в 10 раз больше АКМ, чем «здоровая», истощая при этом антиоксидантные резервы клетки. Кроме того, поврежденные митохондрии являются причиной запуска внутреннего пути апоптоза [9]. Накопление в КМЦ поврежденных митохондрий, при недостаточном функционировании механизма митофагии, ухудшает функционирование миокарда.

В литературе указано на наличие тесной связи между процессами аутофагии и апоптоза КМЦ. Существует мнение, что активация аутофагии при повреждении, являясь компенсаторным механизмом, позволяет снизить интенсивность апоптоза в миокарде [55]. Показана отрицательная корреляция между активностью аутофагии и экспрессией белка p53 – «стража генома» клетки, который способствует апоптозу клеток с поврежденным генетическим аппаратом [19]. Белок-маркер аутофагии beclin-1 ингибирует проапоптотический фактор Bcl-xl. При митофагии устраняются поврежденные митохондрии, которые могут активировать внутренний путь апоптоза [9]. Matsui Y., et al. (2007) показано, что ингибирование аутофагии снижает выживаемость КМЦ при действии повреждающих факторов и повышает уровень апоптоза [30].

Таким образом, аутофагию следует считать одним из базовых процессов жизнедеятельности КМЦ, имеющих важное адаптивно-компенсаторное значение при действии повреждающих факторов. При этом, контроль «качественного» состояния митохондрий – важнейшая функция аутофагии в КМЦ при физиологических условиях.

### **Морфогенез миокарда и аутофагия**

Во время эмбриогенеза сердца базальный уровень аутофагии КМЦ низок. Его повышение спо-

собно вызывать дефекты в морфогенезе сердца, например, аномалию слияния концов первичной сердечной трубки [17].

Сразу после рождения происходит значительный рост уровня аутофагии в миокарде. Пик аутофагии КМЦ возникает через 3–6 часов после рождения (период постнатального голодания), что необходимо для поддержания функции органа в условиях смены типа питания – с плацентарного на энтеральное питание материнским молоком [20]. Аутофагия принимает участие в поддержании необходимого уровня АТФ в неонатальном сердце при голодании [31, 36, 51]. Блокирование гена аутофагии Atg5 у новорожденных мышей вызывает кардиомиопатию на фоне гипогликемии [20]. У таких мышей в раннем возрасте развивается выраженная дезорганизация миофибрилл КМЦ, агрегация митохондрий, апоптоз КМЦ с развитием дилатации левого желудочка и контрактильной дисфункции, приводящей к гибели [24]. «Выключение» гена аутофагии Arg7 в неонатальных КМЦ индуцирует гипертрофию клеток [32]. Аутофагия в ранние периоды постнатального онтогенеза, как процесс противостоящий апоптозу, может иметь особое значение для сохранения пула КМЦ, обеспечивающего структурный резерв сердца в последующие периоды жизни.

При наступлении адаптации новорожденного к смене типа питания и повышении уровня глюкозы в крови, активность аутофагии КМЦ снижается. Это изменение связывают с активацией рецептора инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1Rs) в миокарде [37], который увеличивает экспрессию комплекса mTOR, ингибирующего аутофагию [15]. Блокирование взаимодействия IGF-1Rs с рецептором приводит к избыточной аутофагии, «потере» КМЦ, повреждению миокарда, сердечной недостаточности и смерти крыс в раннем неонатальном онтогенезе [37].

Таким образом, конститутивная физиологическая аутофагия при нормальном развитии организма играет важную роль в морфогенезе сердца, формировании пула КМЦ, функционировании органа.

### **Аутофагия кардиомиоцитов и патология сердца**

Процесс старения организма сопровождается снижением уровня аутофагии в миокарде [45], что определяет развитие «возрастной» кардиальной патологии. Недостаточное функционирование инструмента аутофагии может лежать в основе ряда сердечно-сосудистых проблем. Нарушения работы аутофагического-лизосомального аппарата клетки приводит к аккумуляции нефизиологических белковых агрегатов и поврежденных органелл, что индуцирует клеточную дисфункцию и сердечную недостаточность [32].

Изменения аутофагии КМЦ является важным патогенетическим механизмом некоторых кардиомиопатий. Неэффективная митофагия в КМЦ приводит к неполной деградации митохондриальной ДНК, которая, будучи родственной бактериальной и вирусной ДНК, содержит неметилированные CpG повторы. Эти элементы распознаются Toll-like рецепторами и вызывают сильное «асептическое» воспаление, накопление в миокарде провоспалительных цитокинов с формированием миокардиальной дисфункции [33].



Активация аутофагии КМЦ, как важный компенсаторно-адаптивный механизм, по-видимому, наблюдается при любом неблагоприятном воздействии на сердце. Гипоксия стимулирует аутофагию и, особенно, митофагию в миокарде [1, 21, 36]. При ишемии миокарда, в КМЦ наблюдается значительное возрастание числа аутофагосом и уровня белка-маркера аутофагии beclin-1. Ацетилхолин уменьшает повреждение КМЦ при ишемии/реперфузии сердца за счет повышения митофагии [54]. Активация аутофагии является компонентом кардиопротекции при ишемическом preconditionировании [41]. Факторами, способствующими активации аутофагии при гипоксии в миокарде, являются повышение концентрации внутриклеточного кальция и увеличение уровня цАМФ с активацией протеинкиназы А. Выявлено, что ингибирование аутофагии при ишемии-реперфузии сердца снижает содержание АТФ в клетках и усугубляет повреждение КМЦ [5, 19].

Аутофагия активируется как в острой, так и в хронической стадии инфаркта миокарда. Показан выраженный кардиопротективный эффект аутофагии при инфаркте миокарда. Активация аутофагии уменьшает зону инфаркта и облегчает кардиальную дисфункцию, вызванную инфарктом миокарда [43]. Супрессия аутофагии в хроническую стадию инфаркта миокарда способствует развитию ишемической кардиомиопатии [29], а стимуляция аутофагии, напротив, способствует сохранению нормального функционирования миокарда в постинфарктный период [40].

Гемодинамический стресс при постнагрузке (повышенном кровяном давлении в артериальном русле) также ассоциирован с изменением процесса аутофагии в сердце. Однако, сведения о направленности этих изменений неоднозначны. С одной стороны, имеются данные о сочетании гипертрофии сердца, индуцированной гемодинамической перегрузкой, с ингибированием аутофагии [32]; с другой – аутофагия КМЦ является абсолютно необходимым элементом ремоделирования сердца при регрессии гипертрофии после устранения гемодинамической перегрузки [18]. Модель стенозирования аорты у мышей с генетическим дефектом аутофагии приводит к выраженной кардиальной дисфункции, превышающей аналогичную у мышей с нормальным генотипом [44].

Специфическое нарушение аутофагии в сердце наблюдается при болезни Данона. Это заболевание связано с мутацией гена, кодирующего белок LAMP-2 – лизосомальный протеин, необходимый для связывания лизосомы и аутофагосомы. В результате, процесс аутофагии носит незавершенный характер. Накопление аутофагосом в цитоплазме КМЦ у пациентов с болезнью Данона приводит к летальной кардиомиопатии [19].

Считают, что нарушения аутофагии КМЦ могут играть ключевую роль в патогенезе диабетической кардиомиопатии [10].

Уменьшение эффективности аутофагии характерно для патологий сердца, связанных со старением [34]. Мыши с генетическим дефектом аутофагии (недостатком функционирования гена Arg5) умирают от

возрастной сердечной недостаточности в возрасте 6 мес. [46].

Таким образом, явления аутофагии и митофагии КМЦ тесно связаны с поддержанием функционирования сердца, как в норме, так и при кардиомиопатиях различной этиологии.

Важно подчеркнуть, что роль аутофагии в сердце не всегда очевидна: является ли аутофагия исключительно адаптационно-компенсаторным механизмом [3] или может усугублять повреждение клеток [21]? Избыточная аутофагия приводит к патологии сердца, вследствие аутофагической гибели КМЦ [47]. Чрезмерная митофагия способна привести к дефициту макроэргических соединений в миокарде, усилению образования активных форм кислорода и окислительному стрессу [25]. Приводятся данные, что при ишемии миокарда преобладает умеренная активация аутофагии, имеющая протективный характер, а реперфузия приводит к гиперэкспрессии белка beclin-1, избыточной активации аутофагии и гибели КМЦ [19]. Аутофагическое повреждение клеток при ишемии-реперфузии миокарда вовлечено в прогрессирование сердечной недостаточности [47].

Таким образом, следует отметить дуализм роли аутофагии в развитии кардиальной патологии.

#### **Аутофагии кардиомиоцитов после внутриутробной гипоксии плода**

Эмбриональный морфогенез сердца физиологически протекает при невысоком напряжении кислорода. Относительная гипоксия в эмбриогенезе – необходимое условие клеточной пролиферации и роста тканей сердца, особенно для ремоделирования сердечной трубки и роста коронарных сосудов [6, 22].

В то же время, внутриутробная гипоксия плода (ВУГ) оказывает выраженное негативное воздействие на развивающееся сердце, так как КМЦ имеют высокую метаболическую активность [35]. У новорожденных белых крыс, перенесших ВУГ, отмечено снижение показателей ДНК-синтетической активности КМЦ, уменьшение количества ядрышкообразующих зон хромосом, что в раннем онтогенезе способно нарушить формирование структурного резерва миокарда для функционирования сердца в отдаленные возрастные периоды [4]. Обнаружено, что в сердце подвергнутых ВУГ новорожденных белых крыс развивается окислительный стресс на органном уровне и значительно (более, чем в 2 раза) возрастает уровень экспрессии белка beclin-1, что может свидетельствовать об активации аутофагии [39]. Является ли активация аутофагии КМЦ после ВУГ компенсаторным механизмом, адаптирующим сердце новорожденного организма к условиям внеутробного существования, или имеет негативные последствия в виде аутофагической гибели КМЦ и уменьшения структурного резерва сердца еще предстоит выяснить.

#### **Аутофагия как «процесс-мишень» для терапии кардиальной патологии**

Влияние на интенсивность аутофагии может быть важным патогенетическим компонентом лечения кардиальной патологии.

Голодание, значительное ограничение калорийности пищи является наиболее известным активатором аутофагии. Голодание мышей в течение 24 часов приводит к существенному повышению уровня аутофагии в большинстве органов. Однако этот простой подход к стимуляции аутофагии не всегда эффективен и приемлем. Индукция аутофагии требует резкого ограничения количества потребляемой пищи, что, при несбалансированном рационе приводит к дефициту эссенциальных микроэлементов, витаминов. При значительном снижении калорийности рациона, организм включает адаптивные механизмы снижения активности метаболизма. Кроме того, голодание не активирует аутофагию в нервной системе. Поэтому идет активный поиск биологически активных веществ, стимулирующих аутофагию [53].

Процессы аутофагии в миокарде активирует природный полиамин спермидин. Показана способность спермидина повышать аутофагическую и митохондриальную активность КМЦ, уменьшать возрастные кардиальные нарушения [13]. В эксперименте, применение спермидина улучшает функционирование сердца и уменьшает диастолическую дисфункцию при кардиомиопатии, индуцированной солевой нагрузкой [14]. Эпидемиологические исследования по анализу содержания полиаминов в пище и распространенностью сердечно-сосудистой патологии выявили отчетливую негативную корреляцию [42].

Важным источником спермидина является синтез кишечной микрофлорой и алиментарное поступление. Ежедневно с пищей человек получает от 7 до 25 мг спермидина, что считают недостаточным [7]. Повысить количество спермидина в рационе можно обогащая пищу аминокислотой аргинин, которая является предшественником полиаминов. Имеется ряд пищевых биологически активных добавок с спермидином. Фармакологический препарат на основе спермидина отсутствует.

Классическим активатором аутофагии является ингибитор mTORC1 рапамицин, применяемый в трансплантологии в качестве иммунодепрессанта. Кардиомиопатия у лабораторных мышей с генетическим дефектом образования в КМЦ белка Atg5, необходимого для формирования аутофагосомы, может быть частично предотвращена введением рапамицина [24].

Имеются данные, что активация аутофагии при гипокалорийном рационе, введении рапамицина или добавление в пищу полиамина спермидина увеличивает продолжительность жизни лабораторных животных за счет замедления старения сердечно-сосудистой системы [12].

Кардиопротективным эффектом, связанным с усилением аутофагии, обладает симвастатин. При воз-

действии симвастатина в КМЦ увеличивается концентрация белков аутофагии Atg-5 и beclin-1 [28].

Изофлавоноид пуэарин, за счет активации аутофагии в сердце, уменьшает у крыс выраженность кардиомиопатии, индуцированной нефизиологической постнагрузкой [26]. Биологически активные вещества женьшеня защищают КМЦ от повреждающего действия токсических агентов через стимуляцию аутофагии и предупреждение апоптоза [11, 27]. Полифенол ресвератрол, содержащийся в красном вине, индуцирует аутофагию КМЦ и обладает кардиопротективным действием при инфаркте миокарда, диабетической и токсической кардиомиопатиях [49]. На модели септической кардиомиопатии (повреждении сердца, индуцированном введением липополисахарида) было показано кардиопротективное влияние лютеолина – флавоноидного полифенольного вещества. Кардиопротективный эффект лютеолина включал улучшение функции сердца, снижение окислительного стресса, ингибирование апоптоза КМЦ и активацию аутофагии. Ингибитор аутофагии отменял кардиопротективный эффект лютеолина [52].

В наших ранее проведенных исследованиях было показано, что биологически активный пептид – неопиатный аналог лей-энкефалина – способен модулировать активность аутофагии в миокарде новорожденных белых крыс. Пептид Phe – D-Ala – Gly – Phe – Leu – Arg уменьшал гиперэкспрессию белка-маркера аутофагии beclin-1 в КМЦ 7-суточных крыс, перенесших тяжелую внутриутробную гипоксию [39]. Вместе с тем, введение интактным новорожденным животным неопиатного аналога лей-энкефалина вызывает умеренное повышение аутофагической активности КМЦ как левого, так и правого желудочка [2]. Способность неопиатных аналогов лей-энкефалина влиять на аутофагию КМЦ может, в значительной мере, определять их кардиопротективные эффекты.

Аутофагия КМЦ, наряду с процессами пролиферации, дифференцировки и апоптоза, определяет морфогенез сердца в ранние и последующие периоды онтогенеза, вовлечена в механизмы кардиопротекции при действии повреждающих факторов. Вместе с тем, избыточная активация аутофагии сопровождается последствиями внутриутробной гипоксии и может быть причиной гибели КМЦ и снижения структурного резерва сердца. Биологически активные вещества, нормализующие аутофагические процессы или обеспечивающие их умеренную стимуляцию, могут быть важными факторами кардиопротекции при ишемически-реперфузионных повреждениях миокарда и кардиомиопатиях различного генеза.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-015-00020.*

### Литература

1. Воронков Н.С., Маслов Л.Н. Роль аутофагии в ишемическом и реперфузионном повреждении сердца // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2020. – № 106 (2). – С. 135-156.
2. Гусев И.А. Роль аргинина в реализации эффектов аналога лей-энкефалина на процессы аутофагии кардиомиоцитов // Актуальные вопросы современной медицины: Материалы IV Дальневосточного



медицинского молодежного форума. – Хабаровск, 2020. – С. 42-44.

3. Зенков Н.К., Чечушков А.В., Кожин П.М. и соавт. Аутофагия как механизм защиты при окислительном стрессе // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – № 18 (2). – С. 195-214.

4. Зубенко С.И., Сазонова Е.Н. Влияние антенатальной гипоксии на тканевой гомеостаз миокарда белых крыс // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 8. – С. 105-106.

5. Нарыжная Н.В., Маслов Л.Н. Пути клеточной гибели кардиомиоцитов во время ишемии и реперфузии сердца. // Росс. физиол. ж. им. И.М. Сеченова. – 2017. – № 4. – С. 371-380.

6. Сазонова Е.Н., Каплиева О.В., Лебедько О.А. и соавт. Фетальное программирование патологии сердца // Дальневосточный медицинский журнал. – 2019. – № 3. – С. 106-115.

7. Atiya Ali M., Poortvliet E., Strömberg R., Yngve A. Polyamines in foods: Development of a food database // Food Nutr. Res. – 2011. – № 55. doi: 10.3402/fnr.v55i0.5572pmid:21249159.

8. Ballabio A. The awesome lysosome // EMBO Mol. Med. – 2016. – № 8 (2). – P. 73-76. doi: 10.15252/emmm.201505966.

9. Cavalcante G.C., Schaan A.P., Cabral G.F., et al. A Cell's Fate: An Overview of the Molecular Biology and Genetics of Apoptosis. // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – № 20 (17). – P. 4133. doi: 10.3390/ijms20174133.

10. Chan Li, Zhaoya Liu, Qian Xu, et al. PXDN reduces autophagic flux in insulin-resistant cardiomyocytes via modulating FoxO1 // Cell Death Dis. – 2021. – № 12(5). – P. 418. doi: 10.1038/s41419-021-03699-4.

11. Chen J., Li L., Bai X., et al. Inhibition of Autophagy Prevents Panax Notoginseng Saponins (PNS) Protection on Cardiac Myocytes Against Endoplasmic Reticulum (ER) Stress-Induced Mitochondrial Injury, Ca(2+) Homeostasis and Associated Apoptosis. // Front Pharmacol. – 2021. – № 12. – P. 620812. doi: 10.3389/fphar.2021.620812.

12. Dai D.F., Karunadharma P.P., Chiao Y.A., et al. Altered proteome turnover and remodeling by short-term caloric restriction or rapamycin rejuvenate the aging heart // Aging Cell. – 2014. – № 13. – P. 529-539. doi: 10.1111/accel.12203.

13. Eisenberg T., Abdellatif M., Schroeder S., et al. Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine // Nat. Med. – 2016. – № 22. – P. 1428-1438.

14. Eisenberg T., Abdellatif M., Zimmermann A., et al. Dietary spermidine for lowering high blood pressure // Autophagy. – 2017. – № 13. – P. 767-769.

15. Efeyan A., Zoncu R., Chang S., et al. Regulation of mTORC1 by the Rag GTPases is necessary for neonatal autophagy and survival // Nature. – 2013. – № 493 (7434). – P. 679-683. doi: 10.1038/nature11745.

16. Gao J., Chen X., Shan C., et al. Autophagy in cardiovascular diseases: role of noncoding RNAs // Mol. Ther. Nucleic Acids. – 2020. – № 23. – P. 101-118. doi: 10.1016/j.omtn.2020.10.039.

17. Guang Wang, Wen-qing Huang, Shu-dan Cui, et al. Autophagy is involved in high glucose-induced heart tube malformation // Cell Cycle. – 2015. – № 14 (5). – P. 772-783. doi: 10.1080/15384101.2014.1000170.

18. Hariharan N., Ikeda Y., Hong C., et al. Autophagy plays an essential role in mediating regression of hypertrophy during unloading of the heart // PLoS One. – 2013. – № 8. – P. e51632.

19. Jimenez R.E., Kubli D.A., Gustafsson Å.B. Autophagy and mitophagy in the myocardium: therapeutic potential and concerns // Br. J. Pharmacol. – 2014. – № 171 (8). – P. 1907-1916. doi: 10.1111/bph.12477.

20. Kuma A., Hatano M., Matsui M., et al. The role of autophagy during the early neonatal starvation period // Nature. – 2004. – № 432. – P. 1032-1036. doi: 10.1038/nature03029.

21. Lan Gui, Batu Liu, Guang Lu. Hypoxia induces autophagy in cardiomyocytes via a hypoxia-inducible factor 1-dependent mechanism // Exp. Ther. Med. – 2016. – № 11 (6). – P. 2233-2239.

22. Lawrence J., Xiao D, Xue Q., et al. Prenatal nicotine exposure increases heart susceptibility to ischemia/reperfusion injury in adult offspring // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2008. – Vol. 324, № 1. – P. 331-341.

23. Li T., Yin Y., Mu N., et al. Metformin-Enhanced Cardiac AMP-Activated Protein Kinase/Atrogin-1 Pathways Inhibit Charged Multivesicular Body Protein 2B Accumulation in Ischemia-Reperfusion Injury // Front Cell Dev Biol. – 2021. – № 8. – P. 621509. doi: 10.3389/fcell.2020.621509.

24. Li Z., Song Y., Liu L., et al. miR-199a impairs autophagy and induces cardiac hypertrophy through mTOR activation // Cell Death Differ. – 2017. – № 24 (7). – P. 1205-1213. doi: 10.1038/cdd.2015.95.

25. Liesa M., Shiriha O.S. Mitochondrial dynamics in the regulation of nutrient utilization and energy expenditure // Cell Metab. – 2013. – № 17. – P. 491-506.

26. Liu B., Wu Z., Li Y., et al. Puerarin prevents cardiac hypertrophy induced by pressure overload through activation of autophagy // Biochem Biophys Res Commun. – 2015. – № 464. – P. 908-915. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.07.065.

27. Liu G., Qi X., Li X., Sun F. Ginsenoside Rg2 protects cardiomyocytes against trastuzumab-induced toxicity by inducing autophagy // Exp. Ther. Med. – 2021. – № 21 (5). – P. 473. doi: 10.3892/etm.2021.9904. Epub 2021 Mar 11.

28. Lusha E., Hong Jiang Simvastatin protects high glucose-induced H9c2 cells from injury by inducing autophagy. // Pharm. Biol. – 2020. – № 58 (1). – P. 1077-1084. doi: 10.1080/13880209.2020.1839512.

29. Maejima Y., Kyoi S., Zhai P., et al. Mst1 inhibits autophagy by promoting the interaction between Beclin1 and Bcl-2 // Nat. Med. – 2013. – № 19 (11). – P. 1478-1488.

30. Matsui Y., Takagi H, Qu X., et al. Distinct Roles of Autophagy in the Heart During Ischemia and Reperfusion. Roles of AMP-Activated Protein Kinase and Beclin 1 in Mediating Autophagy // Circulation Research. – 2007. – № 100. – P. 914-922. doi:10.1161/01.RES.0000261924.76669.36.

31. Mizushima N., Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues // *Cell*. – 2011. – № 147. – P. 728-741. doi: 10.1016/j.cell.2011.10.026.
32. Nakai A., Yamaguchi O., Takeda T., et al. The role of autophagy in cardiomyocytes in the basal state and in response to hemodynamic stress // *Nat. Med.* – 2007. – № 13. – P. 619-624. doi: 10.1038/nm1574.
33. Oka T., Hikoso S., Yamaguchi O., et al. Mitochondrial DNA that escapes from autophagy causes inflammation and heart failure // *Nature*. – 2012. – № 485. – P. 251-255. doi: 10.1038/nature10992.
34. Ott C., Jung T., Brix S., et al. Hypertrophy-Reduced Autophagy Causes Cardiac Dysfunction by Directly Impacting Cardiomyocyte Contractility // *Cells*. – 2021. – 10(4). – P. 805. doi: 10.3390/cells10040805.
35. Patterson A., Zhang L. Hypoxia and Fetal Heart Development // *Current molecular medicine*. – 2010. – Vol. 10. – P. 653-666.
36. Ravikumar B., Sarkar S., Davies J.E., et al. Regulation of mammalian autophagy in physiology and pathophysiology // *Physiol. Rev.* – 2010. – № 90. – P. 1383-1435. doi: 10.1152/physrev.00030.2009.
37. Riehle C., Wende A.R., Sena S., et al. Insulin receptor substrate signaling suppresses neonatal autophagy in the heart // *J. Clin. Investig.* – 2013. – № 123. – P. 5319-5333. doi: 10.1172/JCI71171
38. Russell R.C., Yuan H.X., Guan K.L. Autophagy regulation by nutrient signaling // *Cell Res.* – 2014. – № 24 (1). – P. 42-57. doi: 10.1038/cr.2013.166.
39. Sazonova E.N., Lebedko O.A., Tsybalyist N.A., et al. The role of amino acid arginine and nitric oxide system in implementing cardioprotective effect of non-opioid analogue of leu-enkephalin in newborn albino rats after intrauterine hypoxia // *Russian Open Medical Journal*. – 2020. – № 9 (4). – P. 404.
40. Sciarretta S., Yee D., Nagarajan N., et al. Trehalose-Induced Activation of Autophagy Improves Cardiac Remodeling After Myocardial Infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – № 71 (18). – P. 1999-2010.
41. Shirakabe A., Ikeda Y., Sciarretta S., et al. Aging and Autophagy in the Heart // *Circ. Res.* – 2016. – № 118 (10). – P. 1563-1576. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.116.307474.
42. Soda K., Kano Y., Chiba F. Food polyamine and cardiovascular disease – An epidemiological study // *Glob. J. Health Sci.* – 2012. – № 4. – P. 1700-178. 10.5539/gjhs.v4n6p170pmid:23121753.
43. Sun B., Xu Y., Liu Z.Y., et al. Autophagy assuages myocardial infarction through Nrf2 signaling activation-mediated reactive oxygen species clear // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2020. – № 24 (13). – P. 7381-7390. doi: 10.26355/eurrev\_202007\_21906.
44. Sun M., Ouzounian M., de Couto G., et al. Cathepsin-L ameliorates cardiac hypertrophy through activation of the autophagy-lysosomal dependent protein processing pathways // *J. Am. Heart Assoc.* – 2013. – № 2 (2). – P. e000191.
45. Tai H., Wang Z., Gong H., et al. Autophagy impairment with lysosomal and mitochondrial dysfunction is an important characteristic of oxidative stress-induced senescence // *Autophagy*. – 2017. – № 13 (1). – P. 99-113. doi: 10.1080/15548627.2016.1247143.
46. Taneike M., Yamaguchi O., Nakai A., et al. Inhibition of autophagy in the heart induces age-related cardiomyopathy // *Autophagy*. – 2010. – № 6. – P. 600-606.
47. Valentim L., Laurence K.M., Townsend P.A., et al. Urocortin inhibits Beclin1-mediated autophagic cell death in cardiac myocytes exposed to ischaemia/reperfusion injury // *J Mol Cell Cardiol.* – 2006. – № 40 (6). – P. 846-852. doi: 10.1016/j.yjmcc.2006.03.428.
48. Vega-Rubín-de-Celis S, Kinch L, Peña-Llopis S. Regulation of Beclin 1-Mediated Autophagy by Oncogenic Tyrosine Kinases // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – № 21 (23). – P. 9210. doi: 10.3390/ijms21239210.
49. Wang B., Yang Q., Sun Y.Y., et al. Resveratrol-enhanced autophagic flux ameliorates myocardial oxidative stress injury in diabetic mice // *J. Cell Mol. Med.* – 2014. – № 18. – P. 1599-1611.
50. Wang X., Cui T. Autophagy modulation: a potential therapeutic approach in cardiac hypertrophy // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2017. – № 313 (2). – P. H304-H319. doi: 10.1152/ajpheart.00145.2017.
51. Wang Z.V., Hill J.A. Protein quality control and metabolism: bidirectional control in the heart // *Cell Metab.* – 2015. – № 21. – P. 215-226. doi: 10.1016/j.cmet.2015.01.016.
52. Wu B., Song H., Fan M., et al. Luteolin attenuates sepsis-induced myocardial injury by enhancing autophagy in mice // *Int. J. Mol. Med.* – 2020. – № 45 (5). – P. 1477-1487. doi: 10.3892/ijmm.2020.4536.
53. Yamaguchi O. Autophagy in the Heart // *Circulation J.* – 2019. – № 83. – P. 697-704. doi:10.1253/circj.CJ-18-1065.
54. Yang Y., Li T., Li Z., et al. Role of Mitophagy in Cardiovascular Disease // *Aging Dis.* – 2020. – № 11 (2). – P. 419-437. doi: 10.14336/AD.2019.0518.
55. Zhu H., Wang X., Sun Y., et al. Pim1 Overexpression Prevents Apoptosis in Cardiomyocytes After Exposure to Hypoxia and Oxidative Stress via Upregulating Cell Autophagy // *Cell Physiol. Biochem.* – 2018. – № 49. – P. 2138-2150. doi: 10.1159/000493817.

#### Literature

1. Voronkov N.S., Maslov L.N. Role of autophagy in ischemic and reperfusion injury of the heart // *Russian Journal of Physiology named after I.M. Sechenov*. – 2020. – № 106 (2). – P. 135-156.
2. Gusev I.A. The role of arginine in the realization of the effects of leu-enkephalin analogue on the processes of autophagy of cardiomyocytes // *Actual problems of modern medicine: Proceedings of the IV Far East Medical Youth Forum*. – Khabarovsk, 2020. – P. 42-44.
3. Zenkov N.A., Chechushkov A.V., Kozhin P.M., et al. Autophagy as a defense mechanism in oxidative stress // *Bulletin of Siberian Medicine*. – 2019. – № 18 (2). – P. 195-214.



4. Zubenko S.I., Sazonova E.N. Effect of antenatal hypoxia on tissue homeostasis in the myocardium of albino rats // *Successes of Modern Natural Sciences*. – 2011. – № 8. – P. 105-106.
5. Naryzhnaya N.V., Maslov L.N. Pathways of cell death of cardiomyocytes during ischemia and reperfusion of the heart // *Russian Journal of Physiology named after I.M. Sechenov*. – 2017. – № 4. – P. 371-380.
6. Sazonova E.N., Kaplieva O.V., Lebedko O.A., et al. Fetal programming of heart pathology // *Far Eastern Medical Journal*. – 2019. – № 3. – P. 106-115.
7. Atiya Ali M., Poortvliet E., Strömberg R., Yngve A. Polyamines in foods: Development of a food database // *Food Nutr. Res.* – 2011. – № 55. doi: 10.3402/fnr.v55i0.5572pmid:21249159.
8. Ballabio A. The awesome lysosome // *EMBO Mol. Med.* – 2016. – № 8 (2). – P. 73-76. doi: 10.15252/emmm.201505966.
9. Cavalcante G.C., Schaan A.P., Cabral G.F., et al. A Cell's Fate: An Overview of the Molecular Biology and Genetics of Apoptosis. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – № 20(17). – P. 4133. doi: 10.3390/ijms20174133.
10. Chan Li, Zhaoya Liu, Qian Xu, et al. PXDN reduces autophagic flux in insulin-resistant cardiomyocytes via modulating FoxO1 // *Cell Death Dis.* – 2021. – № 12(5). – P. 418. doi: 10.1038/s41419-021-03699-4.
11. Chen J., Li L., Bai X., et al. Inhibition of Autophagy Prevents Panax Notoginseng Saponins (PNS) Protection on Cardiac Myocytes Against Endoplasmic Reticulum (ER) Stress-Induced Mitochondrial Injury, Ca(2+) Homeostasis and Associated Apoptosis // *Front Pharmacol.* – 2021. – № 12. – P. 620812. doi: 10.3389/fphar.2021.620812.
12. Dai D.F., Karunadharma P.P., Chiao Y.A., et al. Altered proteome turnover and remodeling by short-term caloric restriction or rapamycin rejuvenate the aging heart // *Aging Cell.* – 2014. – № 13. – P. 529-539. doi: 10.1111/accel.12203.
13. Eisenberg T., Abdellatif M., Schroeder S., et al. Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine // *Nat. Med.* – 2016. – № 22. – P. 1428-1438.
14. Eisenberg T., Abdellatif M., Zimmermann A., et al. Dietary spermidine for lowering high blood pressure // *Autophagy*. – 2017. – № 13. – P. 767-769.
15. Efeyan A., Zoncu R., Chang S., et al. Regulation of mTORC1 by the Rag GTPases is necessary for neonatal autophagy and survival // *Nature*. – 2013. – № 493 (7434). – P. 679-683. doi: 10.1038/nature11745.
16. Gao J., Chen X., Shan C., et al. Autophagy in cardiovascular diseases: role of noncoding RNAs // *Mol. Ther. Nucleic Acids*. – 2020. – № 23. – P. 101-118. doi: 10.1016/j.omtn.2020.10.039.
17. Guang Wang, Wen-qing Huang, Shu-dan Cui et al. Autophagy is involved in high glucose-induced heart tube malformation // *Cell Cycle*. – 2015. – № 14 (5). – P. 772-783. doi: 10.1080/15384101.2014.1000170.
18. Hariharan N., Ikeda Y., Hong C., et al. Autophagy plays an essential role in mediating regression of hypertrophy during unloading of the heart // *PLoS One*. – 2013. – № 8. – P. e51632.
19. Jimenez R.E., Kubli D.A., Gustafsson Å.B. Autophagy and mitophagy in the myocardium: therapeutic potential and concerns // *Br. J. Pharmacol.* – 2014. – № 171 (8). – P. 1907-1916. doi: 10.1111/bph.12477.
20. Kuma A., Hatano M., Matsui M., et al. The role of autophagy during the early neonatal starvation period // *Nature*. – 2004. – № 432. – P. 1032-1036. doi: 10.1038/nature03029.
21. Lan Gui, Batu Liu, Guang Lu. Hypoxia induces autophagy in cardiomyocytes via a hypoxia-inducible factor 1-dependent mechanism // *Exp. Ther. Med.* – 2016. – № 11 (6). – P. 2233-2239.
22. Lawrence J., Xiao D, Xue Q., et al. Prenatal nicotine exposure increases heart susceptibility to ischemia/reperfusion injury in adult offspring // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2008. – Vol. 324, № 1. – P. 331-341.
23. Li T., Yin Y., Mu N., et al. Metformin-Enhanced Cardiac AMP-Activated Protein Kinase/Atrogin-1 Pathways Inhibit Charged Multivesicular Body Protein 2B Accumulation in Ischemia-Reperfusion Injury // *Front Cell Dev Biol.* – 2021. – № 8. – P. 621509. doi: 10.3389/fcell.2020.621509.
24. Li Z., Song Y., Liu L., et al. miR-199a impairs autophagy and induces cardiac hypertrophy through mTOR activation // *Cell Death Differ.* – 2017. – № 24 (7). – P. 1205-1213. doi: 10.1038/cdd.2015.95.
25. Liesa M., Shirihai O.S. Mitochondrial dynamics in the regulation of nutrient utilization and energy expenditure // *Cell Metab.* – 2013. – № 17. – P. 491-506.
26. Liu B., Wu Z., Li Y., et al. Puerarin prevents cardiac hypertrophy induced by pressure overload through activation of autophagy // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2015. – № 464. – P. 908-915. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.07.065.
27. Liu G., Qi X., Li X., Sun F. Ginsenoside Rg2 protects cardiomyocytes against trastuzumab-induced toxicity by inducing autophagy // *Exp. Ther. Med.* – 2021. – № 21 (5). – P. 473. doi: 10.3892/etm.2021.9904. Epub 2021 Mar 11.
28. Lusha E., Hong Jiang Simvastatin protects high glucose-induced H9c2 cells from injury by inducing autophagy // *Pharm. Biol.* – 2020. – № 58 (1). – P. 1077-1084. doi: 10.1080/13880209.2020.1839512.
29. Maejima Y., Kyoi S., Zhai P., et al. Mst1 inhibits autophagy by promoting the interaction between Beclin1 and Bcl-2 // *Nat. Med.* – 2013. – № 19 (11). – P. 1478-1488.
30. Matsui Y., Takagi H., Qu X., et al. Distinct Roles of Autophagy in the Heart During Ischemia and Reperfusion. Roles of AMP-Activated Protein Kinase and Beclin 1 in Mediating Autophagy // *Circulation Research*. – 2007. – № 100. – P. 914-922. doi:10.1161/01.RES.0000261924.76669.36.
31. Mizushima N., Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues // *Cell*. – 2011. – № 147. – P. 728-741. doi: 10.1016/j.cell.2011.10.026.
32. Nakai A., Yamaguchi O., Takeda T., et al. The role of autophagy in cardiomyocytes in the basal state and in response to hemodynamic stress // *Nat. Med.* – 2007. – № 13. – P. 619-624. doi: 10.1038/nm1574.

33. Oka T., Hikoso S., Yamaguchi O., et al. Mitochondrial DNA that escapes from autophagy causes inflammation and heart failure // *Nature*. – 2012. – № 485. – P. 251-255. doi: 10.1038/nature10992.
34. Ott C., Jung T., Brix S., et al. Hypertrophy-Reduced Autophagy Causes Cardiac Dysfunction by Directly Impacting Cardiomyocyte Contractility // *Cells*. – 2021. – 10(4). – P. 805. doi: 10.3390/cells10040805.
35. Patterson A., Zhang L. Hypoxia and Fetal Heart Development // *Current molecular medicine*. – 2010. – Vol. 10. – P. 653-666.
36. Ravikumar B., Sarkar S., Davies J.E., et al. Regulation of mammalian autophagy in physiology and pathophysiology // *Physiol. Rev.* – 2010. – № 90. – P. 1383-1435. doi: 10.1152/physrev.00030.2009.
37. Riehle C., Wende A.R., Sena S., et al. Insulin receptor substrate signaling suppresses neonatal autophagy in the heart // *J. Clin. Investig.* – 2013. – № 123. – P. 5319-5333. doi: 10.1172/JCI711171
38. Russell R.C., Yuan H.X., Guan K.L. Autophagy regulation by nutrient signaling // *Cell Res.* – 2014. – № 24 (1). – P. 42-57. doi: 10.1038/cr.2013.166.
39. Sazonova E.N., Lebedko O.A., Tsybalyist N.A., et al. The role of amino acid arginine and nitric oxide system in implementing cardioprotective effect of non-opioid analogue of leu-enkephalin in newborn albino rats after intrauterine hypoxia // *Russian Open Medical Journal*. – 2020. – № 9 (4). – P. 404.
40. Sciarretta S., Yee D., Nagarajan N. et al. Trehalose-Induced Activation of Autophagy Improves Cardiac Remodeling After Myocardial Infarction. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – № 71 (18). – P. 1999-2010.
41. Shirakabe A., Ikeda Y., Sciarretta S., et al. Aging and Autophagy in the Heart // *Circ. Res.* – 2016. – № 118 (10). – P. 1563-1576. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307474.
42. Soda K., Kano Y., Chiba F. Food polyamine and cardiovascular disease – An epidemiological study // *Glob. J. Health Sci.* – 2012. – № 4. – P. 1700-178. 10.5539/gjhs.v4n6p170pmid:23121753.
43. Sun B., Xu Y., Liu Z.Y., et al. Autophagy assuages myocardial infarction through Nrf2 signaling activation-mediated reactive oxygen species clear // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2020. – № 24 (13). – P. 7381-7390. doi: 10.26355/eurrev\_202007\_21906.
44. Sun M., Ouzounian M., de Couto G., et al. Cathepsin-L ameliorates cardiac hypertrophy through activation of the autophagy-lysosomal dependent protein processing pathways // *J. Am. Heart Assoc.* – 2013. – № 2 (2). – P. e000191.
45. Tai H., Wang Z., Gong H., et al. Autophagy impairment with lysosomal and mitochondrial dysfunction is an important characteristic of oxidative stress-induced senescence // *Autophagy*. – 2017. – № 13 (1). – P. 99-113. doi: 10.1080/15548627.2016.1247143.
46. Taneike M., Yamaguchi O., Nakai A., et al. Inhibition of autophagy in the heart induces age-related cardiomyopathy // *Autophagy*. – 2010. – № 6. – P. 600-606.
47. Valentim L., Laurence K.M., Townsend P.A., et al. Urocortin inhibits Beclin1-mediated autophagic cell death in cardiac myocytes exposed to ischaemia/reperfusion injury // *J Mol Cell Cardiol.* – 2006. – № 40 (6). – P. 846-852. doi: 10.1016/j.yjmcc.2006.03.428.
48. Vega-Rubín-de-Celis S., Kinch L., Peña-Llopis S. Regulation of Beclin 1-Mediated Autophagy by Oncogenic Tyrosine Kinases // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – № 21 (23). – P. 9210. doi: 10.3390/ijms21239210.
49. Wang B., Yang Q., Sun Y.Y., et al. Resveratrol-enhanced autophagic flux ameliorates myocardial oxidative stress injury in diabetic mice // *J. Cell Mol. Med.* – 2014. – № 18. – P. 1599-1611.
50. Wang X., Cui T. Autophagy modulation: a potential therapeutic approach in cardiac hypertrophy // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2017. – № 313 (2). – P. H304-H319. doi: 10.1152/ajpheart.00145.2017.
51. Wang Z.V., Hill J.A. Protein quality control and metabolism: bidirectional control in the heart // *Cell Metab.* – 2015. – № 21. – P. 215-226. doi: 10.1016/j.cmet.2015.01.016.
52. Wu B., Song H., Fan M., et al. Luteolin attenuates sepsis-induced myocardial injury by enhancing autophagy in mice // *Int. J. Mol. Med.* – 2020. – № 45 (5). – P. 1477-1487. doi: 10.3892/ijmm.2020.4536.
53. Yamaguchi O. Autophagy in the Heart // *Circulation J.* – 2019. – № 83. – P. 697-704. doi:10.1253/circj.CJ-18-1065.
54. Yang Y., Li T., Li Z., et al. Role of Mitophagy in Cardiovascular Disease // *Aging Dis.* – 2020. – № 11 (2). – P. 419-437. doi: 10.14336/AD.2019.0518.
55. Zhu H., Wang X., Sun Y., et al. Pim1 Overexpression Prevents Apoptosis in Cardiomyocytes After Exposure to Hypoxia and Oxidative Stress via Upregulating Cell Autophagy // *Cell Physiol. Biochem.* – 2018. – № 49. – P. 2138-2150. doi: 10.1159/000493817.

**Координаты для связи с авторами:** Сазонова Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф., проректор по научной работе, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии ДВГМУ, главный научный сотрудник Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – НИИ охраны материнства и детства, ORCID: 0000-0002-8668-492X, тел. +7-924-206-34-63, e-mail: sazen@mail.ru; Гусев Илья Алексеевич – студент ДВГМУ, ORCID: 0000-0002-6199-4278, тел. +7-914-373-50-86, e-mail: gusilia99@mail.ru.

