

ФЕРРОПТОЗ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А.А. Николаев, В.В. Белопасов

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация

Область исследований ферроптоза в последние несколько лет демонстрирует взрывной рост, с тех пор как этот термин был предложен в 2012 году. В данном обзоре освещается современное состояние знаний о механизме развития этого уникального способа гибели клеток, вызванного железозависимым перекисным окислением фосфолипидов, который регулируется множеством клеточных метаболических событий, включая окислительно-восстановительный гомеостаз. Среди этих факторов система xCT — аминокислотный антипортер, который поддерживает синтез глутатиона (GSH) и окислительную защиту. Обсуждается опасность не только накопления железа в нейронах, астроцитах, олигодендроцитах, микроглии и шванновских клетках, но и развития окислительного стресса. Ферроптоз запускает каскад событий, включая активацию воспаления, окисление нейротрансмиттеров, нарушение нейронных связей, дегенерацию миелиновой оболочки, дисрегуляцию астроцитов, деменцию и гибель клеток. С другой стороны, оценивается исключительная уязвимость для ферроптоза опухолевых клеток, ведущих происхождение из нервной ткани. Приводятся доказательства инициации ферроптоза в опухолевых клетках как фактора торможения роста и гибели этих клеток. Особое внимание уделено фармакологической модуляции ферроптоза путем его индукции и ингибирования для лечения лекарственно-устойчивых видов рака. Обсуждается выбор мишеней для индукции ферроптоза в раковых клетках. Глутатионпероксидаза 4 и аминокислотный антипортер (xCT) признаны наиболее предпочтительными мишенями; оценивается антиопухольный потенциал их ингибирования и побочные эффекты.

Ключевые слова: опухоли мозга; ферроптоз; глутатионпероксидаза 4; перекисное окисление липидов.

Для цитирования: Николаев А.А., Белопасов В.В. Ферроптоз в патогенезе опухолей головного мозга. Клиническая практика. 2022;13(4):In Press. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract114787>

Поступила 22.11.2022

Принята 04.12.2022

Опубликована ??12.2022

FERROPTOSIS IN THE PATHOGENESIS OF BRAIN TUMORS

A.A. Nikolaev, V.V. Belopasov

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

The field of research on ferroptosis has seen explosive growth in the past few years since the term was coined in 2012. This review highlights the current state of knowledge on the developmental mechanism of this unique mode of cell death, induced by iron-dependent phospholipid peroxidation and which is regulated by a variety of cellular metabolic events, including redox homeostasis. Among these factors, the xCT system, an amino acid antiporter that supports the synthesis of glutathione (GSH) and oxidation protection. The risk of iron accumulation in neurons, astrocytes, oligodendrocytes, microglia, and Schwann cells and the development of oxidative stress is discussed. Ferroptosis triggers a cascade of events including activation of inflammation, oxidation of neurotransmitters, impaired neuronal communication, myelin sheath degeneration, astrocyte dysregulation, dementia, and cell death. On the other hand, the exceptional vulnerability to ferroptosis of cancer cells originating from the nervous tissue is estimated. Evidence is given for the initiation of ferroptosis in tumor cells as a factor in inhibiting the growth and death of these cells. Particular attention is paid to the pharmacological modulation of ferroptosis through its induction and inhibition for the treatment of drug-resistant cancers. The choice of targets for the induction of ferroptosis in cancer cells is discussed. Glutathione peroxidase 4 and xCT amino acid antiporter are recognized as the most preferred targets and the antitumor potential of their inhibition and side effects are being evaluated.

Keywords: brain tumors; ferroptosis; glutathione peroxidase 4; lipid peroxidation.

For citation: Nikolaev AA, Belopasov VV. Ferroptosis in the Pathogenesis of Brain Tumors. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(4):In Press. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract114787>

Submitted 22.11.2022

Revised 04.12.2022

Published ??12.2022

ВВЕДЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения выпустила пятое издание Классификации опухолей центральной нервной системы (2021) [1], согласно которой детские опухоли головного мозга, взрослые глиомы и менингиомы являются наиболее распространенными неоплазиями головного мозга. Среди первичных опухолей центральной нервной системы чаще других диагностируется нейроглиома, происходящая из глиальных клеток. Глиобластома представляет собою наиболее злокачественный и смертельный тип нейроглиомы [2]. Нейробластома (внечерепная опухоль) характеризуется, как правило, развитием в детском возрасте: почти половина случаев приходится на младенцев и детей младше 2 лет [3]. Менингиомы представляют собой опухоли, происходящие из клеток паутинной оболочки. Большинство менингиом имеют доброкачественную природу, однако около 3% образований, включая инвазивные менингиомы, являются злокачественными.

Современные методы лечения злокачественных опухолей головного мозга в основном включают хирургическую резекцию, лучевую и химиотерапию. Плохой клинический прогноз и частые рецидивы злокачественных опухолей головного мозга объясняются отчасти их гетерогенностью [4]. Несмотря на комбинированные лечебные мероприятия, сочетаемые, когда это возможно, с постоперационной лучевой, химио- и симптоматической терапией, медиана выживаемости пациентов со злокачественными опухолями головного мозга остается невысокой [5].

ФЕРРОПТОЗ: ХАРАКТЕРИСТИКА ФОРМЫ И ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ

Железо необходимо для жизни [6], поскольку играет чрезвычайно важную роль в развитии и функционировании мозга и участвует во многих биологических процессах, таких как эмбриональное развитие нейронов, образование миелина, синтез нейротрансмиттеров и окислительное фосфорилирование [7, 8]. Дефицит данного микроэлемента нарушает функцию железозависимых ферментов во всей ткани, однако избыточное накопление железа приводит к интоксикации из-за окислительного стресса и гибели клеток пути передачи сигналов [9]. Для поддержания адекватного и безопасного уровня железа клетки координируют экспрессию генов самых разнообразных белков, которые жестко контролируют как внутрикле-

точные, так и системные процессы метаболизма железа [10]. Транспортёры железа участвуют в регуляции его поглощения, хранения и распределения, помогая поддерживать гомеостаз железа [11], но при определенных условиях накопление железа может быть вредно, особенно для мозга. Хотя клеточный метаболизм центральной нервной системы испытывает потребность в железе в качестве окислительно-восстановительного металла для производства энергии, в основном для производства аденозинтрифосфата, нервная ткань уязвима для окислительного повреждения, вызванного избытком железа и снижением функционирования антиоксидантной системы [12].

В 2012 г. Brent Стокуэлл (Brent R. Stockwell) описал уникальную форму регулируемой клеточной смерти (regulated cell death, RCD), которая возникает в результате накопления летального количества активных форм кислорода, вызывающих мощное перекисное окисление липидов на фоне нарушения внутриклеточного обмена железа, назвав её ферроптозом [13, 14]. Ферроптоз морфологически и биохимически отличается от других вариантов RCD. Этот процесс происходит без конденсации хроматина и редукции ядер, наблюдаемых при апоптозе, клеточном и органеллярном набухании при некрозе, а также без общих черт аутофагии. Морфологически от других форм смерти клеток ферроптоз отличает только сморщивание митохондрий [15, 16]. Ферроптотическая гибель клеток связана с железозависимым механизмом и образованием крайне реактивных свободных радикалов наряду с выраженным перекисным окислением мембранных фосфолипидов, богатых полиненасыщенными жирными кислотами, главным образом арахидоновой или адrenoкислотами, из молекул фосфатидилэтаноламина [17, 18].

Сложный баланс между активными формами кислорода и антиоксидантной системой поддерживает клеточный гомеостаз, удаляя опасные стимулы и контролируя окислительный стресс с помощью ряда факторов, также присутствующих в центральной нервной системе [19], в частности системы xCT (cystine/glutamate transporter) — аминокислотного антипортёра, который поддерживает синтез глутатиона (γ -glutamylcysteinylglycine, GSH) и окислительную защиту. Ингибирование системы xCT вызывает быстрое падение внутриклеточного уровня глутатиона и гибель клеток, связанную с накоплением активных форм кислорода липидного происхождения. Окисление липидов и белков

приводит к воспалению и изменениям в ДНК, что является причиной преждевременного старения, потери функций и гибели нейронов.

Ферроптоз включает одновременное накопление железа в головном мозге, истощение глутатиона и перекисное окисление липидов, что запускает каскад событий, включая активацию воспаления, окисление нейротрансмиттеров, нарушение нейронной связи, дегенерацию миелиновой оболочки, дисрегуляцию астроцитов и гибель клеток. Перегрузка железом или свободным железом может инициировать перекисное окисление липидов в нейронах, астроцитах, олигодендроцитах, микроглии и шванновских клетках [19].

Ферроптоз был впервые обнаружен в клеточной линии мелкоклеточного рака легкого HT-1080 [14]. В мире проведены исследования ферроптоза при многих формах рака, однако исследований по изучению роли ферроптоза при опухолях мозга недостаточно. Тем не менее недавно было показано, что ферростатин-1 играет нейропротекторную роль в клеточной линии дофаминергической нейробластомы SH-SY5Y в условиях окислительного стресса, вызванного ротеноном [20]. Некоторые препараты, такие как хелаторы железа, ферростатин-1 (Fer-1) и липрокстатин-1 (Lip-1), способны защищать нервные клетки, подавлять ферроптоз, уменьшать активные формы кислорода/активные формы азота, образуемые под воздействием ротенона, снижать обусловленную ротеноном агрегацию α -синуклеина и даже участвовать в реакции нейтрализации стабильного радикала 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl, DPPH) [21]. В другой работе показано, что сверхэкспрессия митохондриального ферритина (ferritin mitochondrial, FtMt) в клетках SH-SY5Y значительно подавляет ферроптоз, спровоцированный эрастином [22]. Авторами установлено, что FtMt ингибирует ферроптоз путем регулирования гомеостаза железа, в частности подавлением перегрузки клеточного лабильного пула железа и изменением связанных с железом белков.

ИНДУКЦИЯ ФЕРРОПТОЗА: ЦЕЛЕВАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

Число исследований, связанных с ферроптозом при глиобластомах, значительно превышает таковые при нейробластомах. Так, группа российских ученых трансплантировала клетки глиомы 35 мышам и обнаружила, что введение железосодержащей воды животным с опухолями перед лучевой

терапией снижает индекс суперспиральной ДНК в 1-й и 21-й день облучения. Кроме того, резко уменьшился объем опухоли по сравнению с контролем на 21-й день [23]. Воспроизведение исследования той же группой авторов на крысиной модели показало аналогичные результаты, согласно которым железосодержащая вода способствует апоптозу и ферроптозу опухолей, вызванных радиацией [24]. Введение дефероксамина (deferoxamine), который хелатирует железо, не связанное с трансферрином, крысам с опухолями снижало эффективность этого воздействия, но не влияло на эффективность лучевой терапии.

В течение двух лет группа N. Savaskan и соавт. [25] опубликовала пять статей, в которых обсуждалась роль системы хСТ — (SLC7a11 — ген, кодирующий белок хСТ) в обработанных темозоломидом (Temodal/Temcad, TMZ) клетках глиомы. Авторы сообщили, что экспрессия хСТ коррелирует со степенью злокачественности опухоли головного мозга и что ингибирование хСТ нарушает нейродегенеративную активность и активность глиом, токсичную для микроокружения [26]. Эффективность TMZ может быть усилена эрастином (который ингибирует систему хСТ), а глиомы с высокой экспрессией хСТ более уязвимы к комбинированному лечению эрастином-TMZ. В то же время ученые обнаружили, что высокие концентрации (>200 мкМ) сульфасалазина служат ингибитором системы хСТ и, соответственно, роста глиомы [27]. Важно отметить, что нейроны и нормальная ткань мозга практически не реагировали на сульфасалазин, а изолированные астроциты, хотя и повреждались, но были менее чувствительны, чем глиомы, к токсичности сульфасалазина [28]. Лечение сульфасалазином не повлияло на экспериментальный рост опухоли, но уменьшило отек, вызванный глиомой *in vivo*. Позже авторы обнаружили, что активация фактора транскрипции 4 (activating transcription factor 4, ATF4) является жизненно важным шагом в повышении клеточной хСТ, и что нокдаун ATF4 делает клетки глиомы чувствительными к эрастину, сорафенибу и ферроптозу, индуцированному RSL3 (RAS-селективная летальная молекула 3) [29]. Таким образом, были подтверждены результаты предыдущего исследования, что ингибирование ATF4 может быть вариантом уменьшения роста опухоли глиомы и ангиогенеза, преодоления химиорезистентности от TMZ и повышения эффективности химиотерапии при глиомах человека [30].

Z. Fan и соавт. [31] обнаружили, что в дополнение к AFT4 ядерный фактор эритроидного происхождения 2-родственный фактор 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2) сверхэкспрессируется в глиоме и отрицательно коррелирует с выживаемостью пациентов. Напомним, что NRF2 представляет собой фактор транскрипции, который у людей кодируется геном *NFE2L2*. NRF2 — это основной белок, который может регулировать экспрессию антиоксидантных белков, защищающих липиды от окислительного повреждения. Похожие исследования на клеточной линии карциномы легких [14], клетках карциномы мочевого пузыря [32] и других линиях раковых клеток [33] показали, что NRF2 усиливает экспрессию хСТ, а активация передачи сигналов NRF2 способствует устойчивости к ферроптозу в клеточных линиях глиомы. Установлено также, что витаферин А вызывает гибель ферроптотических клеток в клетках нейробластомы высокого риска путем связывания с репрессорным белком KEAP1, вызывая, так называемый, неканонический ферроптоз. Витаферин А увеличивал уровень белка NRF2 и активировал гемоксигеназу-1 (hemoxygenase 1, HO-1). Повышенное накопление железа, вызванное белком HO-12+, способствовало накоплению липидных активных форм кислорода и запуску ферроптоза [34]. Более того, установлено, что при других концентрациях витаферин А снижает экспрессию глутатионпероксидазы 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) и индуцирует классический ферроптоз. Хотя большинство исследователей полагают, что активация сигнального пути NRF2 ингибирует ферроптоз [35], полученные результаты свидетельствуют, что NRF2 может играть важную роль и в стимулировании ферроптоза при определенных условиях (Nrf2 прямо и косвенно регулирует многие гены, важные для индукции ферроптоза, и регуляции митохондриальной функции, Nrf2 активируется при усилении перекисного окисления липидов).

В настоящее время ведется активная разработка методов лечения рака на основе индукции ферроптоза. Несмотря на то, что было протестировано несколько нецелевых стратегий на основе наночастиц для доставки железа, пероксидов и других токсичных грузов с целью уничтожения опухолевых клеток, наличие множества ферментов, контролирующих ферроптоз, позволяет разработать целевые подходы [36]. Возможно, наиболее очевидной мишенью является GPX4, так как она экспрессируется в большинстве линий рако-

вых клеток и важна для их выживания [37]. Тем не менее у GPX4 отсутствует классический белковый сайт для связывания малых молекул, а доступные ингибиторы GPX4 ковалентно модифицируют селеноцистеиновый остаток GPX4, а также другие селенопротеины [38]. Кроме того, эти ингибиторы обладают высокой реакционной способностью и, следовательно, нестабильны, но это можно преодолеть путем разработки замаскированных пролекарств, которые могут внутриклеточно метаболлизироваться в их активные формы [39, 40]. Основным ограничением остается то, что GPX4 необходима для функционирования определенных субпопуляций нейронов [41] и различных периферических тканей у мышей [42], например клеток почечных канальцев, поэтому не исключено, что нацеливание на GPX4 может вызвать существенные побочные эффекты.

Подходы к ограничению доступности клеточного цист(е)ина путем ингибирования системы хСТ, в отличие от нацеливания на GPX4, представляются более перспективными, учитывая тот факт, что нокаут у мышей по гену *SLC7A11* не вызывает серьезных патологий [43] и что экспрессия гена *SLC3A2/SLC7A11* отрицательно коррелирует с клиническим исходом у пациентов с глиомой [44]. Исследования на мышах по сдерживанию роста опухоли и метастазов опухоли в различных опухолевых образованиях путем ингибирования системы хСТ продемонстрировали многообещающие результаты как фармакологически [45], так и генетически [46, 47]. Более высокая уязвимость различных опухолевых клеток, по сравнению со здоровыми, к торможению системы хСТ, вероятно, связана с более активным метаболизмом и другими изменениями в этих клетках, что увеличивает для них риски длительного окислительного стресса и зависимости от функции системы хСТ.

Очевидно, что для нивелирования действия системы хСТ в терапии требуется тщательная стратификация опухолевых тканей пациента для проверки функционирования системы хСТ: так, например, сверхэкспрессия гена *SLC7A11* в раковой клетке может указывать на ее зависимость от цистина [48], а также других биомаркеров, определяющих чувствительность опухолей к ингибированию аминокислотного антипортера. Похожий на ген *SLC7A11* нокаут гена *FSP1* не вызывает эмбриональной гибели или явных патологий [49, 50], что предполагает широкое терапевтическое окно для нацеливания на ген *FSP1*. Кроме того, *FSP1* обильно экспрес-

сируется в большом количестве линий раковых клеток и является геном с наивысшим рейтингом, коррелирующим с устойчивостью к ингибиторам GPX4 в наборе из 860 линий раковых клеток [51, 52]. Раковые клетки, лишённые GPX4, могут быть эффективно уничтожены FSP-специфическим ингибитором iFSP1, в то время как в раковых клетках, содержащих GPX4, iFSP1 взаимодействует с RSL3. Следовательно, ингибиторы *FSP1* могут найти свое применение в клинической практике, особенно при резистентных к терапии низкокодифференцированных опухолях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценивая результаты экспериментальных исследований, мы можем заключить, что существует множество обозримых возможностей для выяснения как механизмов реализации ферроптоза, так и контекстов, в которых эта форма гибели клеток используется естественным образом. Такие исследования, безусловно, прольют свет на то, как Природа использует ферроптоз для множества целей, помимо болезней и терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.А. Николаев — концепция обзора, сбор и анализ информации, написание рукописи; В.В. Белопасов — редактирование обзора в клиническом аспекте. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. A.A. Nikolaev — concept of the review, literature analysis, collection and processing of material, manuscript writing; V.V. Belopasov — the idea and concept of the review, manuscript editing. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи финансируются из бюджета ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России.

Funding source. Research and publication of the article are funded from the budget of the Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The author declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231–1251. doi: 10.1093/neuonc/noab106
- Wirsching HG, Galanis E, Weller M. Glioblastoma. *Handb Clin Neurol.* 2016;134:381–397. doi: 10.1016/B978-0-12-802997-8.00023-2
- Nakagawara A, Li Y, Izumi H, et al. Neuroblastoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2018;48(3):214–241. doi: 10.1093/jjco/hyx176
- Klekner L, Szivos L, Virga J, et al. Significance of liquid biopsy in glioblastoma: A review. *J Biotechnol.* 2019;298:82–87. doi: 10.1016/j.jbiotec.2019.04.011
- Sathornsumetee S, Rich JN. New approaches to primary brain tumor treatment. *Anticancer Drugs.* 2006;17(9):1003–1016. doi: 10.1097/01.cad.0000231473.00030.1f
- Qiu Y. The relation between necessary trace element iron and various diseases. *Biol Trace Elem Res.* 1999;4:19–22. doi: 10.16755/j.cnki.issn.1006-446x.1997.10.006
- Agrawal KN. Iron Brain. *J Univers Coll Med Sci.* 2013;1:1–6. doi: 10.3126/jucms.v1i1.8425
- Mccann S, Amadó M, Moore SE. The role of iron in brain development: A systematic review. *Nutrients.* 2020;12(7):2001–2023. doi: 10.3390/nu12072001
- Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology, and role in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021;22(4):266–282. doi:10.1038/s41580-020-00324-8
- Rouault TA. The role of iron regulatory proteins in mammalian iron homeostasis and disease. *Nat Chem Biol.* 2006;2(8):406–414. doi: 10.1038/nchembio807
- Montalbetti N, Simonin A, Kovacs G, Hediger MA. Mammalian iron transporters: Families SLC11 and SLC40. *Mol Aspects Med.* 2013;34(2-3):270–287. doi: 10.1016/j.mam.2013.01.002
- DeGregorio-Rocasolano N, Marti-Sistac O, Gasull T. Deciphering the iron side of stroke: neurodegeneration at the crossroads between iron dyshomeostasis, excitotoxicity, and ferroptosis. *Front Neurosci.* 2019;13(1):85–96. doi: 10.3389/fnins.2019.00085
- Reichert CO, de Freitas FA, Sampaio-Silva J, et al. Ferroptosis mechanisms involved in neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8765–8783. doi: 10.3390/ijms21228765
- Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell.* 2012;149(5):1060–1072. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.042
- Bayir H, Anthonymuthu TS, Tyurina YY, et al. Achieving life through death: redox biology of lipid peroxidation in ferroptosis. *Cell Chem Biol.* 2020;27(4):387–408. doi: 10.1016/j.chembiol.2020.03.014
- Fricker M, Tolkovsky AM, Borutaite V, Coleman M. Neuronal cell death. *Physiol Rev.* 2018;98(2):813–880. doi: 10.1152/physrev.00011.2017
- Sun Y, Chen P, Zhai B, et al. The emerging role of ferroptosis in inflammation. *Biomed Pharmacother.* 2020;127:110108. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110108
- Galaris D, Barbouti A, Pantopoulos K. Iron homeostasis and oxidative stress: an intimate relationship. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2019;1866(12):118535–118548. doi: 10.1016/j.bbamcr.2019.118535
- Mao H, Zhao Y, Li H, Lei L. Ferroptosis as an emerging target in inflammatory diseases. *Prog Biophys Mol Biol.* 2020;155:20–28. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2020.04.001
- Lachaier E, Louandre C, Godin C, et al. Sorafenib induces ferroptosis in human cancer cell lines originating from different solid tumors. *Anticancer Res.* 2014;34(11):6417–6422.

21. Kabiraj P, Valenzuela CA, Marin JE, et al. The neuroprotective role of ferrostatin-1 under rotenone-induced oxidative stress in dopaminergic neuroblastoma cells. *Protein J.* 2015;34(5):349–358. doi: 10.1007/s10930-015-9629-7
22. Wang YQ, Chang SY, Wu Q, et al. The protective role of mitochondrial ferritin on erastin-induced ferroptosis. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:308. doi: 10.3389/fnagi.2016.00308
23. Ivanov SD, Semenov AL, Mikhelson VM, et al. Effects of iron ion additional introduction in radiation therapy of tumor-bearing animals. *Radiats Biol Radioecol.* 2013;53(3):296–303. doi: 10.7868/s0869803113030065
24. Ivanov SD, Semenov AL, Kovanko EG, Yamshanov VA. Effects of iron ions and iron chelation on the efficiency of experimental radiotherapy of animals with gliomas. *Bull Exp Biol Med.* 2015;158(6):800–803. doi: 10.1007/s10517-015-2865-1
25. Chen D, Rauh M, Buchfelder M, Savaskan N. The oxido-metabolic driver ATF4 enhances temozolamide chemo-resistance in human gliomas. *Oncotarget.* 2017;8(31):51164–51176. doi: 10.18632/oncotarget.17737
26. Sehm T, Rauh M, Wiendieck K, et al. Temozolamide toxicity operates in a xCT/SLC7a11 dependent manner and is fostered by ferroptosis. *Oncotarget.* 2017;7(46):74630–74647. doi: 10.18632/oncotarget.11858
27. Chung WJ, Sontheimer H. Sulfasalazine inhibits the growth of primary brain tumors independent of nuclear factor-kappa B. *J Neurochem.* 2009;110(1):182–193. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06129.x
28. Sehm T, Fan Z, Ghoochani A, et al. Sulfasalazine impacts on ferroptotic cell death and alleviates the tumor microenvironment and glioma-induced brain edema. *Oncotarget.* 2016;7(24):36021–36033. doi: 10.18632/oncotarget.8651
29. Hare D, Ayton S, Bush A, Lei P. A delicate balance: Iron metabolism and diseases of the brain. *Front Aging Neurosci.* 2013;5:34. doi: 10.3389/fnagi.2013.00034
30. Dias V, Junn E, Mouradian MM. The role of oxidative stress in parkinsons disease. *J Parkinson Dis.* 2013;3(4):461–491. doi: 10.3233/JPD-130230
31. Fan Z, Wirth AK, Chen D, et al. Nrf2-Keap1 pathway promotes cell proliferation and diminishes ferroptosis. *Oncogenesis.* 2017;6(8):371–385. doi: 10.1038/oncsis.2017.65
32. Ye P, Mimura J, Okada T, et al. Nrf2- and ATF4-dependent upregulation of xCT modulates the sensitivity of T24 bladder carcinoma cells to proteasome inhibition. *Mol Cell Biol.* 2014;34(18):3421–3434. doi: 10.1128/MCB.00221-14
33. Habib E, Linher-Melville K, Lin HX, Singh G. Expression of xCT and activity of systemxc(-) are regulated by NRF2 in human breast cancer cells in response to oxidative stress. *Redox Biol.* 2015;5:33–42. doi: 10.1016/j.redox.2015.03.003
34. Hassannia B, Wiernicki B, Ingold I, et al. Nano-targeted induction of dual ferroptotic mechanisms eradicates high-risk neuroblastoma. *J Clin Invest.* 2018;128(8):3341–3355. doi: 10.1172/JCI99032
35. Abdalkader M, Lampinen R, Kanninen KM, Malm TM. Targeting Nrf2 to suppress ferroptosis and mitochondrial dysfunction in neurodegeneration. *Front Neurosci.* 2018;12:466–481. doi: 10.3389/fnins.2018.00466
36. Hassannia B, Vandenabeele P, Vanden Berghe T. Targeting ferroptosis to iron out cancer. *Cancer Cell.* 2019;35(6):830–849. doi: 10.1016/j.ccell.2019.04.002
37. Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell.* 2014;156(1-2):317–331. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.010
38. Chen Y, Liu Y T, et al. Quantitative profiling of protein carbonylations in ferroptosis by an aniline-derived probe. *J Am Chem Soc.* 2018;140(13):4712–4720. doi: 10.1021/jacs.8b01462
39. Eaton JK, Ruberto RA, Kramm A, et al. Diacylfuroxans are masked nitrile oxides that inhibit GPX4 covalently. *J Am Chem Soc.* 2019;141(51):20407–20415. doi: 10.1021/jacs.9b10769
40. Eaton JK, LR, Ruberto RA, et al. Selective covalent targeting of GPX4 using masked nitrile-oxide electrophiles. *Nat Chem Biol.* 2020;16(5):497–506. doi: 10.1038/s41589-020-0501-5
41. Conrad M, Pratt DA. The chemical basis of ferroptosis. *Nat Chem Biol.* 2019;15(12):1137–1147. doi: 10.1038/s41589-019-0408-1
42. Weiland A, Wang Y, Wu W, et al. *J Mol Neurobiol.* 2019;56(7):4880–4893. doi: 10.1007/s12035-018-1403-3
43. Sato H AM, Kimata M, et al. Redox imbalance in cystine/glutamate transporter-deficient mice. *J Biol Chem.* 2005;280(45):37423–37429. doi: 10.1074/jbc.M506439200.
44. Robert MS, Buckingham S, Campbell S, et al. SLC7A11 expression is associated with seizures and predicts poor survival in patients with malignant glioma. *Sci Transl Med.* 2015;7(289):289ra286. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa8103
45. Zhang Y, Tan HJ, Daniels J, et al. Imidazole ketone erastin induces ferroptosis and slows tumor growth in a mouse lymphoma model. *Cell Chem Biol.* 2019;26(5):623–633e629. doi: 10.1016/j.chembiol.2019.01.008
46. Badgley MA, Kremer DM, Maurer HC, et al. Cysteine. *Science.* 2020;368(6486):85–89. doi: 10.1126/science.aaw 9872
47. Sato M, Onuma K, Mio D, et al. Loss of the cystine/glutamate antiporter in melanoma abrogates tumor metastasis and markedly increases survival rates of mice. *Int J Cancer.* 2020;147(11):3224–3235. doi: 10.1002/ijc.33262
48. Doll S, Freitas FP, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. *Nature.* 2019;575(7784):693–698. doi: 10.1038/s41586-019-1707-0
49. Sano H, Futamura M, Gaowa S, et al. p53/Mieap-regulated mitochondrial quality control plays an important role as a tumor suppressor in gastric and esophageal cancers. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;529(3):582–589. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.05.168
50. Liu Y, Gu W. p53 in ferroptosis regulation: The new weapon for the old guardian. *Cell Death Differ.* 2022;29(5):895–910. doi: 10.1038/s41418-022-00943-y
51. Doll S, Freitas FP, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. *Nature.* 2019;575(7784):693–698. doi: 10.1038/s41586-019-1707-0 2019
52. Yuan B, Zhao XD, Shen JD, et al. Activation of SIRT1 alleviates ferroptosis in the early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:9069825. doi: 10.1155/2022/9069825

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Николаев Александр Аркадьевич, д.м.н., профессор;
адрес: Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121;
e-mail: chimnik@mail.ru; eLibrary SPIN: 8417-3876;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6607-430X>

Соавторы:

Белопасов Владимир Викторович, д.м.н., профессор;
e-mail: belopasov@yandex.ru; eLibrary SPIN: 6098-1321;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0458-0703>

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Alexandr A. Nikolaev, MD, PhD, Professor;
address: 121 Bakinskaya Street, Astrakhan 414000, Russia;
e-mail: chimnik@mail.ru; eLibrary SPIN: 8417-3876;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6607-430X>

Co-authors:

Vladimir V. Belopasov, MD, PhD, Professor;
e-mail: belopasov@yandex.ru; eLibrary SPIN: 6098-1321;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0458-0703>