

ИНДУКЦИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ – НОВЫЙ ПОДХОД К ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

© 2019 г. Д.Б. Корман, Л.А. Островская, В.А. Кузьмин

Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН 119334, Москва, ул. Косыгина, 4

E mail: larros@list.ru

Поступила в редакцию 12.09.2019 г.

После доработки 19.02.2019 г.

Принята к публикации 19.02.2019 г.

Для опухолевых клеток характерен более высокий базовый уровень активных форм кислорода по сравнению с нормальными клетками. Предлагается рассмотреть этот феномен как основание для разработки противоопухолевых препаратов, способных селективно индуцировать окислительный стресс в опухолевых клетках. С этой целью могут быть использованы агенты, либо индуцирующие продукцию активных форм кислорода, либо подавляющие внутриклеточные антиоксидантные ферментные системы. Среди антиоксидантных ферментных систем ключевая роль отводится ферменту тиоредоксинредуктазе, гиперэкспрессия которой зарегистрирована в клетках ряда злокачественных опухолей и гемобластозов. В представленной обзорной статье рассматриваются результаты изучения противоопухолевых свойств различных синтетических и природных веществ, способных ингибировать тиоредоксинредуктазу. Установлено, что в результате ингибирования тиоредоксинредуктазы в опухолевых клетках возрастает содержание активных форм кислорода, развивается окислительное повреждение клетки и наступает апоптоз, преимущественно по митохондриальному пути.

Ключевые слова: противоопухолевая химиотерапия, активные формы кислорода, окислительный стресс, тиоредоксинредуктаза, ингибиторы тиоредоксинредуктазы.

DOI: 10.1134/S0006302919030165

В современной литературе имеется множество разнообразных данных, указывающих на повышенный уровень активных форм кислорода (АФК) в опухолевых клетках по сравнению с нормальными клетками. Активными формами кислорода называют кислородсодержащие высокорекреационноспособные ионы и молекулы, образующиеся в организме из молекулярного кислорода. Выделяют два типа АФК – свободные радикалы, имеющие один или более неспаренных электронов на их внешних молекулярных орбиталях, и нерадикальные АФК, которые не имеют неспаренных электронов, но химически высоко реакционноспособны и могут превращаться в свободные радикалы. К радикальным АФК относятся супероксид анион-радикал (O_2^-), оксид азота ($NO^{\cdot-}$), гидроксильный радикал ($\cdot OH$). Нерадикальные АФК включают пероксид водорода, озон, пероксинитрит, гидроксид [1,2].

Сокращения: АФК – активные формы кислорода, НМКРЛ – немелкоклеточный рак легкого, ТР – тиоредоксин, ТРР – тиоредоксинредуктаза.

АФК необходимы для протекания многих биологических процессов в организме. Они регулируют пути сигнальной трансдукции, модифицируя структуру белков, транскрипционных факторов и генов, прямо реагируя с ними. Многие транскрипционные факторы (NF- κB , AP-1, NIF-1 α , p53) содержат редокс-чувствительные цистеиновые остатки в ДНК-связывающих сайтах, и окисление этих цистеиновых остатков может нарушать транскрипционную активность и ингибировать экспрессию соответствующих генов. К действию АФК чувствительны белки, в частности белки сигнальных путей, содержащие цистеин, тирозин и метионин. Вследствие действия АФК может ингибироваться активность протеасомы 26S.

АФК участвуют в росте и дифференцировке клеток, регулируют активность разных ферментов, например, рибонуклеотидредуктазы, способствуют воспалению, стимулируют продукцию цитокинов, элиминируют патогенные организмы и чужеродные частицы.

АФК могут образовываться в организме в результате действия различных факторов окружающей среды или генерироваться в клетке, при этом основным источником внутриклеточных АФК являются митохондрии. Электроны, высвобождающиеся из митохондриальной дыхательной цепи, могут реагировать с молекулярным кислородом с образованием супероксида, который затем может превращаться в другие АФК. В опухолевых клетках АФК могут образовываться в реакции, катализируемой NADPH-оксидазным комплексом, а также в ходе некоторых биохимических процессов.

Внутриклеточный уровень АФК поддерживается балансом между продукцией АФК и их ингибированием специальными внутриклеточными ферментными системами (супероксиддисмутазы, глутатион пероксидаза, пероксиредоксины, глутаредоксин, тиоредоксин, каталаза) и не ферментами, например, аскорбиновой кислотой, липолевой кислотой, α -токоферолом, ретинолом [2–4].

Считается, что АФК могут функционировать как «обоюдоострый меч». Известно, что умеренное повышение внутриклеточного содержания АФК может промотировать клеточную пролиферацию и выживаемость клеток, тогда как превышение содержания АФК выше определенного уровня способствует преодолению антиоксидантной защиты и как следствие этого развитию оксидативного повреждения липидов, белков и ДНК [2].

В умеренных количествах АФК могут участвовать в образовании опухоли, действуя как сигнальные молекулы или вызывая мутации геномной ДНК. АФК способствуют прогрессии опухоли, стимулируя фосфорилирование киназ (MAPK, ERK), экспрессию циклина D1, активацию киназы JNK, инактивацию супрессорного белка PTEN [5].

Появление и рост опухолевых клеток ассоциирован с повышенным по сравнению с нормальными клетками внутриклеточным уровнем АФК, что частично связано с усиленным метаболизмом и дисфункцией митохондрий в опухолевых клетках.

В экспериментах с культурами различных опухолевых клеток и в опытах *in vivo* с разными опухолями установлено, что опухолевые клетки способны функционировать при более высоком уровне оксидативного стресса по сравнению с нормальными. Считается, что это обусловлено более высокой степенью антиоксидантной защиты в опухолевых клетках, которая регулирует АФК в опухолевых клетках на уровне, необходимом для жизнедеятельности этих клеток. Степень повышения уровня АФК-стресса в опухолевых

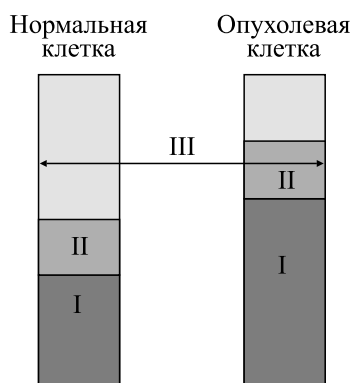
клетках коррелирует с агрессивностью течения опухолевого процесса и плохим прогнозом [1,2,5].

Поскольку повышенный уровень АФК в опухолевых клетках играет важную роль в возникновении и прогрессии опухолей, он рассматривается как нежелательное явление, и для борьбы с ним пытаются применять антиоксиданты, как для профилактики, так и для терапии опухолей. В многочисленных экспериментах *in vitro* и *in vivo* показано, что, действительно, с помощью природных или синтетических антиоксидантов можно воздействовать на возникновение и рост опухолей, однако в клинических исследованиях это достоверно не подтверждено. В нескольких крупных клинических исследованиях не обнаружено положительного эффекта от применения антиоксидантов (витамины А и Е) для предупреждения рака и более того в нескольких исследованиях установлено, что применение антиоксидантов может увеличить риск возникновения рака [2,5,6].

Применение экзогенных антиоксидантов для борьбы с развитием опухоли малоэффективно и более того может промотировать рост опухоли ввиду способности опухолевых клеток к выживанию на фоне повышенного уровня АФК. В то же время увеличение уровня АФК выше определенных значений и усиление оксидативного стресса под влиянием агентов, генерирующих АФК или подавляющих ключевые внутриклеточные антиоксидантные системы, может быть токсичным для опухолевых клеток и приводить к их гибели [1,2].

Уязвимость опухолевых клеток к оксидативному стрессу рассматривается как основа для разработки новой стратегии лекарственного лечения рака. В качестве одного из обоснований такого рода подхода рассматривается тот факт, что механизм противоопухолевого эффекта некоторых стандартных химиотерапевтических препаратов (доксорубин, цисплатин, митомицин С, стероидные гормоны и др.) и облучения включает способность этих воздействий усиливать образование АФК (супероксидного анион радикала, пероксида водорода, гидроксильного радикала) [5,7–10].

Полагают, что опухолевые клетки с характерным для них более высоким базальным уровнем АФК, вероятно, более уязвимы по сравнению с нормальными клетками к дальнейшему повышению уровня АФК и к оксидативному стрессу, которые могут быть индуцированы экзогенными факторами. Как следствие, при действии этих факторов в опухолевых клетках раньше достигается уровень АФК, вызывающий оксидативную гибель клеток, и поэтому можно ожидать селек-



Условная схема, иллюстрирующая различия в повреждающем цитотоксическом действии агентов, повышающих уровень активных форм кислорода, для опухолевых и нормальных клеток: I – базальный уровень АФК, II – повышение уровня АФК, индуцированное агентом, III – уровень АФК, при котором начинается повреждение клеток.

тивного повреждения и гибели опухолевых клеток без серьезной токсичности для нормальных (рисунок). Предполагается, что такой эффект может быть достигнут путем применения агентов, усиливающих генерацию АФК, или веществ, ингибирующих антиоксидантную защиту (или комбинацией этих подходов) [1,2,5,11,12].

Получены экспериментальные данные, показывающие, что, действительно, превышение с помощью индукторов АФК внутриклеточного содержания АФК выше определенного уровня может оказывать цитотоксический эффект и вызывать гибель опухолевых клеток [1].

Показано, что бета-фенилэтил-изотиоцианат и 2-метоксиэстрадиол вызывают селективную гибель клеток лейкоза человека по сравнению с нормальными лимфоцитами в результате повышения уровня АФК [2].

Обнаружено, что бис(тио-гидразид амид) (elesclomol, STA-4783) способен индуцировать оксидативный стресс путем повышения внутриклеточного содержания пероксида водорода в опухолевых и нормальных клетках. В результате в опухолевых клетках истощается антиоксидантная защита и развивается апоптоз по митохондриальному пути, тогда как для нормальных клеток такой уровень АФК не является критичным. Показано, что в высоких дозах бис(тио-гидразид амид) обладает высокой цитотоксической активностью на разных типах опухолевых клеток, а в умеренных дозах усиливает эффективность стандартных противоопухолевых препаратов при минимальном увеличении общей токсичности. В рандомизированном клиническом исследовании II фазы, включившем 81 больного метастатической меланомой, обнаружено, что комбинация бис(тио-

гидразид амид) с паклитакселом достоверно улучшает результаты лечения (объективный эффект зарегистрирован у 15% больных, получавших комбинацию препаратов, против 3% у получавших только паклитаксел, медиана времени до прогрессирования/смерти составила 112 и 56 суток, медиана общей выживаемости – 11,9 и 7,8 месяцев соответственно [13,14].

Однако в последующем исследовании III фазы, включившем 651 больного диссеминированной меланомой, ранее не получавших химиотерапию, эти результаты не подтвердились. Не зарегистрировано достоверного увеличения времени до прогрессирования при тенденции к более высокой общей выживаемости у больных, получавших только паклитаксел, особенно у пациентов с высоким уровнем ЛДГ [15].

Еще одним индуктором АФК, дошедшим до клинических испытаний, является препарат Xettrin (Motexafin gadolinium), представляющий собой ароматический макроцикл, содержащий гадолиний, обладающий высокой аффинностью к электронам и легко восстанавливающийся в присутствии кислорода с образованием различных АФК, в частности, супероксидного анион-радикала. В экспериментах *in vitro* с различными линиями клеток опухолей человека показано, что Xettrin обладает цитотоксическим эффектом и способен усиливать действие некоторых цитостатиков. В опытах с перевиваемыми опухолями мышей обнаружено, что Xettrin увеличивает эффективность лучевой терапии.

Проведено два контролируемых рандомизированных клинических исследования, включивших 805 больных немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ) с метастазами в головной мозг, в которых в дополнение к стандартной лучевой терапии применялся Xcettrin. Зарегистрировано достоверное увеличение времени до прогрессирования заболевания в группе больных, получавших комплексное лечение по сравнению с больными контрольной группы, которым проводилась только лучевая терапия (с 9,0 до 15,4 месяцев) ($p = 0,02$). Однако FDA не разрешило практическое использование препарата на основании этих исследований, поскольку не была достигнута их основная цель – статистически достоверное повышение общей выживаемости – и затребовало проведение дополнительных исследований [16].

Опухолевые клетки способны хорошо адаптироваться к окислительному стрессу с помощью усиления эндогенной антиоксидантной защиты и очевидно с этим связана недостаточная противоопухолевая активность агентов, усиливающих генерацию АФК. Подавление адаптационного механизма, в том числе путем ингибирования активности антиоксидантных внутриклеточных

систем, рассматривается как более перспективная стратегия для поражения опухолевых клеток, которая может иметь клиническое значение. Перспективность использования ферментов этой системы как мишени для воздействия на опухоль связывают с тем, что при этом не только возрастает уровень АФК и усиливается оксидативное поражение клеток, но и ингибируются редокс-чувствительные белки, контролирующие выживаемость клеток. Ингибирование антиоксидантных систем в опухолевых клетках может вызывать резкое накопление АФК, благодаря высокому базальному уровню АФК, и вызывать гибель клеток либо путем апоптоза, индуцированного с-jun киназой, либо прямым поражением клеточных компонентов – мембран, белков и ДНК. Одновременно могут инактивироваться сигнальные системы, контролирующие выживаемость клеток [1,5].

Одним из ключевых элементов внутриклеточной антиоксидантной защиты является система тиоредоксин–тиоредоксинредуктаза (ТР–ТРР), участвующая во многих физиологических процессах – от восстановления нуклеотидов в дезоксирибонуклеотиды до детоксикации от ксенобиотиков, оксидантов, свободных радикалов. Система ТР–ТРР регулирует редокс-статус клетки, защищает клетку от действия АФК и индуцированного ими апоптоза, принимает участие в процессах клеточного деления, пролиферации, ангиогенеза, развития опухолей. Установлено, что мутации или удаление генов, кодирующих образование этих ферментов, приводит к гибели эмбрионов мышей [1,17–21].

Раковая клетка адаптирована к присущему ей оксидативному стрессу повышением экспрессии и активности ферментов защиты. В клетках разных первичных опухолей человека и различных линий клеток опухолей человека обнаружено повышение экспрессии генов *ТР* и *ТРР* в 3–100 раз по сравнению с соответствующими нормальными тканями. Трансплантация опухолевых клеток с подавленной экспрессией ТР и ТРР сопровождается замедлением прогрессии опухоли и метастазирования. Установлено, что усиление функционирования этой системы коррелирует с агрессивностью опухоли и резистентностью к терапии [1,21–26].

ТР – это маленький пептид (12 кДа) с двумя цистеиновыми остатками (Cys–Gly–Pro–Cys) в активном сайте фермента, который восстанавливает окисленные белки путем обмена тиоловыми дисульфидами. В активном восстановленном состоянии ТР имеет две тиоловые (S–H) группы, благодаря чему он может восстанавливать белки с дисульфидными связями (–S–S–), регулируя тем самым дитиол/дисульфидный баланс в белках, в

частности, в активных сайтах ферментов, играющих важную роль в протекании многих биохимических процессов и функционировании трансдукционных сигнальных путей. ТР, таким образом, выполняет свою функцию по возвращению этим белкам свойственной им ферментативной активности. ТР поставляет также электроны тиол-зависимым пероксидазам (пероксиредоксины) для удаления с высокой скоростью АФК. В клетках эукариотов существует три изоформы ТР – ТР1 (цитозольная), ТР2 (митохондриальная) и ТР3 (обнаружена в герментативных клетках) [18,27,28].

Следствием исполнения редокс-функции ТР является образование окисленной формы ТР, содержащей вместо тиоловых дисульфидные группы и не имеющей антиоксидантной активности. Восстановление ТР и возвращение ее антиоксидантных свойств осуществляется с помощью ТРР-селеносодержащего флавопротеина, являющегося ферментом семейства пиридин нуклеотид оксиредуктазы, который катализирует NADP-зависимое восстановление окисленной ТР, происходящее в результате переноса на ТР электронов от NADPH. Это обеспечивается наличием на С-терминальном конце ТРР группы Gly–Cys–SeCys–Gly [11,17,25,29,30].

Система «ТР, ТРР, НАДФ» считается критической для поддержания внутриклеточного окислительно-восстановительного и антиоксидантного статуса, контролирующей оксидативный стресс и клеточную гибель. Установлено, что в клетках млекопитающих восстановленный ТР ассоциирован с регулирующей апоптоз сигнальной системой ASK-1/MAPK. Связывание восстановленного ТР с ASK-1 (киназа, регулирующая сигналы апоптоза) предупреждает апоптоз и активирует MAPK сигнальный путь. Окисление ТР ведет к разрыву связи ASK-1/MAPK и индукции апоптоза [19,30].

Установлено, что в опухолевых клетках функция этой системы усилена и коррелирует с агрессивностью опухоли и резистентностью к терапии.

Система ТР–ТРР может включаться в процессы возникновения и развития опухоли по разным механизмам:

- промотируя клеточную пролиферацию в результате модулирования редокс-регулируемой активности транскрипционных факторов и белков киназного каскада;
- активируя p53- и JNK/MAPK-сигнальные пути, что ведет к усилению резистентности опухолевых клеток к апоптозу, индуцируемому окислительным стрессом;
- участвуя в развитии опухолевого неоангиогенеза путем индукции факторов HIF-1 и VEGF;

– усиливая опухолевую инвазию и метастазирование, промотируя активность матриксных маталлопротеиназ [31].

Показано, что экспрессия гена *TPP1* ассоциирована с развитием опухоли. Так появление опухоли предстательной железы у мышей после кастрации совпадает с гиперэкспрессией *TPP* [32].

Трансфекция TP в опухолевые клетки ведет к стимулированию роста и ингибированию апоптоза, как спонтанного так и индуцируемого противоопухолевыми препаратами. Трансфекция мутантного TP с инактивированной редокс активностью ингибирует рост клеток, потенцирует апоптоз и блокирует образование опухолей при трансплантации клеток мышам nude [25,33].

Гиперэкспрессия TP и TPP зарегистрирована в разных экспериментальных опухолях, а также в клетках многих злокачественных опухолей человека (рак молочной железы, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак легких, гепатоцеллюлярный рак, колоректальный рак, миелома, неходжкинская лимфома, острый лимфоцитарный лейкоз, плоскоклеточный рак головы и шеи). С гиперэкспрессией этих ферментов в опухолевых клетках ассоциировано агрессивное течение опухоли, резистентность к лучевой терапии и химиотерапии, плохой прогноз [34].

Показано, что в ткани НМКРЛ экспрессия TPP достоверно превышает экспрессию фермента в окружающей нормальной ткани легкого. При иммуногистохимическом анализе образцов опухоли, полученных от 102 больных НМКРЛ, зарегистрирован достоверно более высокий уровень TPP в опухолевой ткани по сравнению с нормальной тканью легкого [23]. Показано, что повышенные уровни TP1 в клетках НМКРЛ коррелирует с интенсивностью клеточной пролиферации и степенью дифференцировки опухоли, а также с резистентностью к цисплатине [4,35,36].

При генетическом анализе опухолей, полученных после радикальной операции 68 больных раком желудка III стадии, гиперэкспрессия TP обнаружена в 65% случаев. Уровень гиперэкспрессии TP имеет достоверное прогностическое значение. При низкой экспрессии TP рецидива в течение года после операции не регистрировали, пятилетняя общая выживаемость этих больных составила 89%, тогда как при высокой экспрессии TP через один год после операции прогрессирование наблюдалось у более, чем 50% больных, а пятилетняя выживаемость в этой группе составила 29% [37].

При исследовании образцов опухолей, полученных от 48 больных раком молочной железы, также обнаружена выраженная гиперэкспрессия TP в опухолевой ткани по сравнению с нормаль-

ной тканью молочной железы, для которой характерен наиболее низкий уровень экспрессии TP по сравнению с другими тканями человека. Высокий уровень экспрессии TP коррелировал с высокой степенью злокачественности опухоли [38].

В клетках плоскоклеточного рака полости рта человека обнаружен более высокий уровень экспрессии гена *TPP* по сравнению с клетками нормального эпителия полости рта. Иммуногистохимический анализ опухоли полости рта 50 больных обнаружил достоверную прямую корреляцию между уровнем TPP в опухоли, метастазированием в лимфоузлы ($p < 0,05$) и стадией заболевания ($p < 0,01$) [43]. Аналогичные результаты получены при иммуногистохимическом исследовании рака щитовидной железы у 183 больных. Уровень TPP прямо коррелировал с интенсивностью клеточной пролиферации в опухоли (оценивали по содержанию ядерного антигена пролиферирующих клеток — PCNA) [2,39].

В сыворотке крови больных разными опухолями (рак желудка, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, гепатоцеллюлярный рак), также обнаружен высокий уровень TP и TPP, который часто коррелировал с резистентностью к противоопухолевой химиотерапии [7,31,33].

В проспективном исследовании обнаружено, что активность TPP в сыворотке крови у 1122 больных различными опухолями достоверно выше, чем у 84 здоровых волонтеров. При определении активности TPP у 142 больных распространенным НМКРЛ с диким типом EGFR и отрицательным тестом на ALK установлена корреляция между уровнем TPP (до химиотерапии) и эффективностью лечения. При низком уровне TPP (< 12 ед/мл) зарегистрирован более длительный период до прогрессирования и более высокая общая выживаемость по сравнению с более высокими значениями активности TPP (5,3 и 3,6 месяцев, $p = 0,044$ и 14,5 и 11,0 месяцев, $p < 0,001$ соответственно) [40].

Считается, что ингибирование ферментов системы TP–TPP может селективно подавлять опухолевый рост. Воздействовать на систему TP–TPP можно путем ингибирования каждого из этих двух ферментов. На разных опухолевых моделях *in vitro* и *in vivo* показано, что различные ингибиторы TP и TPP, как синтетические, так и имеющие природное происхождение, обладают выраженной цитотоксической, антипролиферативной и противоопухолевой активностью [1,11,19].

Одним из наиболее изученных специфических синтетических ингибиторов TP является 1-метилпропил-2-имидазол дисульфид (PX-12), подавляющий активность TP-1 в результате биоал-

килирования критически важного цистеинового остатка (Cys73) в молекуле ТР или усиления димеризации его окисленной формы. Показано также, что РХ-12 способен ингибировать полимеризацию тубулина. В экспериментах с клетками рака молочной железы MCF-7, рака толстой кишки HT-29, рака легкого Calu-6, плоскоклеточного рака шейки матки HeLa показано, что РХ-12 обладает цитотоксической активностью, ингибируя рост клеток на 50% по сравнению с контролем в диапазоне концентраций, равных 1,9–7,0 мкМ (IC_{50}). Гибель клеток связывают с блоком клеточного цикла в фазе G₂/M и с развитием АФК-опосредованного апоптоза в результате возрастания в клетках уровня супероксид-анион радикала. На ксенографтах рака молочной железы MCF-7 показано, что внутрибрюшинное введение мышам РХ-12 в дозе 12 мг/кг приводит к снижению уровня HIF-1 α и VEGF и к уменьшению плотности микрососудов в опухоли [41–43].

Проведены два клинических исследования РХ-12 в рамках фазы I клинических испытаний, включавших больных опухолями желудочно-кишечного тракта. Дозолимитирующей токсичностью оказалось выделение с выдыхаемым воздухом одного из метаболитов РХ-12 – 2-бутанэтиола, обладающего резким запахом и значительным раздражающим и воспалительным действием на дыхательные пути, вплоть до развития химического пневмонита. При этом не было зарегистрировано противоопухолевого эффекта [33,44].

Более перспективной мишенью для реализации противоопухолевого эффекта путем подавления системы ТР–ТРР считается ТРР. На наличие противоопухолевой активности исследовано много различных ингибиторов ТРР, которые принято разделять на три класса – металлосодержащие соединения, природные вещества и их производные, прочие соединения [45,46].

Механизм действия ингибиторов ТРР связывают с ковалентным связыванием этих ингибиторов с реактивным цистеином или селеноцистеином двух главных редокс-сайтов ТРР. Действие металлосодержащих ингибиторов ТРР обусловлено переносом иона металла на каталитический цистеин или селеноцистеин фермента [20]. Инвактивация ТРР в результате ковалентной модификации при действии этих соединений приводит к изменению внутриклеточного окислительно-восстановительного статуса, в том числе в результате превращения ТРР в генератор АФК [27,47,48].

Практически все описанные в литературе и в патентах ингибиторы ТРР, обладающие цитотоксической и противоопухолевой активностью, основной мишенью для своего действия имеют се-

леновую группу в С-терминальном конце фермента. Среди стандартных противоопухолевых препаратов, используемых в клинике, нет ни одного препарата с таким механизмом действия [21].

Важное значение для поддержания окислительно-восстановительного баланса в клетке имеет митохондриальная ТРР2. Ингибирование митохондриальной ТРР делает ее неспособной восстанавливать ТР2, окисленную супероксидным анионом, образующимся в дыхательной цепи митохондрий, и пероксидом водорода, образующимся из супероксидного радикала в реакции, катализируемой пероксиредоксином. Аккумулированный в клетке окисленный ТР и пероксид водорода вызывают нарушение проницаемости митохондриальной мембраны и выход в цитозоль проапоптотических факторов и пероксида водорода, вызывающего окисление ТР1, которая также не может быть восстановлена из-за одновременного ингибирования ТРР1. Окисленная ТР1 инактивирует MAP киназный сигнальный путь, что ведет к гибели клетки [30].

Таким образом, действие ингибиторов ТРР приводит к повышению в митохондриях уровня АФК, снижению потенциала митохондриальных мембран, повышению их проницаемости, выходу из митохондрий цитохрома С и АIF-фактора и к индукции апоптоза по митохондриальному пути [48,49].

Следует отметить, что практически во всех экспериментах, в которых регистрировалась цитотоксическая и противоопухолевая активность ингибиторов ТРР, показано, что эти эффекты предупреждаются введением антиоксидантов – перехватчиков АФК, в частности N-ацетилцистеина. По мнению исследователей это свидетельствует о первичной роли повышения уровня АФК в реализации эффектов ингибиторов ТРР [12].

Показано, что в клетках НМКРЛ линии А-549 имеется гиперэкспрессия митохондриальной ТРР2. Ингибирование экспрессии ТРР с помощью микроРНК (shRNA) достоверно повышает внутриклеточный уровень АФК, подавляет пролиферацию, индуцирует апоптоз, ингибирует инвазию и миграцию этих клеток [50].

При культивировании клеток линии А-549 с препаратом BBSKE (1,2-[bis(1,2-benziselenazolone-3(2H)-ketone)ethane) – ингибитором ТРР – также наблюдается индукция апоптотической гибели клеток по митохондриальному пути. Показано, что этот эффект может быть обусловлен подавлением связывания ТР с ядерным транскрипционным фактором NF- κ B в результате уменьшения уровня восстановленного ТР [51].

В экспериментах *in vitro* с клетками карциномы легких Льюис мышей, рака толстой кишки человека линии RKO, гепатоцеллюлярного рака человека линии SMMC-7721 обнаружено, что подавление экспрессии TRP с помощью микроРНК приводит к повышению внутриклеточного уровня АФК, возрастанию уровня р53мРНК и снижению уровня Bcl-2 мРНК и к потере клетками опухолевого фенотипа. Показано, что опухоли, развившиеся у животных после трансплантации этих клеток, характеризуются резким снижением опухолевой прогрессии и метастазирования по сравнению с исходными опухолями [8,32,41].

Сильными необратимыми ингибиторами TRP являются металлосодежащие комплексные соединения (комплексы, содержащие благородные металлы – золото, платину, рутений, родий, иридий, железо, палладий, серебро, висмут) и именно с этим эффектом связывают цитотоксические и противоопухолевые свойства таких комплексов, интенсивно исследуемые в последние годы. Наиболее изучены в этом плане золотосодержащие комплексы. Характерные химические свойства этих соединений, обусловленные наличием иона золота, определяют их особый фармакологический профиль и механизмы действия [20,49].

Золото в химических реакциях в соответствии с характерными для него двумя степенями окисления может выступать в роли Au^{+1} - или Au^{+3} -иона. Синтезированы и изучены на наличие противоопухолевых свойств разнообразные комплексы, содержащие одно- или трехвалентное золото и различающиеся лигандами. На большом числе разных линий опухолевых и лейкозных клеток показано, что многие из этих соединений обладают выраженной цитотоксической активностью в микромолярных концентрациях, а на ксенографтах различных опухолей человека зарегистрирован существенный противоопухолевый эффект [49].

Значительный цитотоксический, антипролиферативный и противоопухолевый эффект обнаружен у полиакрилата золота (препарат арумакрил), представляющего собой полимерное соединение трехвалентного золота и полиакриловой кислоты [52–54].

Детально исследован препарат ауранофин, содержащий одновалентное золото и применяющийся с 1985 г. в клинической практике для лечения ревматоидного артрита [55]. Ауранофин представляет собой мономерный комплекс, состоящий из третичного фосфина и тиоглюкозы, координированной с золотом. Триэтилфосфиновый лиганд обеспечивает прохождение препарата через мембрану, тетраацетилглюкоза быстро отщепляется *in vivo* с высвобождением иона золота, который реагирует с селеном, входящем в катали-

тический сайт TRP, вследствие высокой аффинности золота к селену [49]. Результаты экспериментального изучения противоопухолевой активности ауранофина позволили начать его клинические испытания (фаза II) при хроническом лимфолейкозе, раке яичников, немелкоклеточном раке легкого [20,45].

Основным первичным механизмом цитотоксического действия практически всех изученных золотосодержащих соединений, в которых золото образует комплексы с самыми разнообразными лигандами (дитиокарбоматы, порфирины, пиридины и др.), считается ингибирование TRP2 и обусловленная этим гибель клеток [30].

Сообщается о синтезе необратимого ингибитора цитозольной TRP1, обладающего выраженной цитотоксической и противоопухолевой активностью, токсичность которого существенно меньше, чем у ингибиторов митохондриальной TRP2, в частности, меньше, чем у ауранофина [26].

Способностью ингибировать TRP обладают также разные селеносодержащие соединения.

Соединение BBSKE, способное ингибировать TRP, как уже упоминалось ранее, индуцирует апоптоз по митохондриальному пути в культурах клеток рака легкого A-549, лейкоза HL-60 и лейкоза K562. Показано, что этот эффект может быть обусловлен подавлением связывания TP с ядерным транскрипционным фактором NF- κ B в результате уменьшения уровня восстановленного TP. В опытах *in vivo* на мышах с карциномой Эрлиха зарегистрирован дозозависимый противоопухолевый эффект этого соединения, выражавшийся в достоверном увеличении продолжительности жизни мышей, причем обнаруженный эффект был сопоставим с эффектом циклофосфана [51,56].

Производные 1,2,3-селенодиазолов, подавляющие активность TRP, усиливают эффект облучения клеток меланомы A375, резистентных к облучению. При этом показано, что эффект связан с увеличением продукции АФК и развитием апоптоза по митохондриальному пути под влиянием селенодиазолов [57].

Бутаселен (butacelen), специально синтезированный специфический ингибитор TRP, содержащий органический селен, препятствовал химическому гепатоканцерогенезу и ингибировал рост клеток гепатоцеллюлярного рака линии Hep2, вызывая блок клеточного цикла в фазе G₂/M и апоптоз по митохондриальному пути. Показано, что первичным эффектом действия бутаселена является повышение внутриклеточного уровня АФК [58].

Способность ингибировать ТРР показана также для ряда природных соединений и с этим связывают их противоопухолевые свойства.

Одним из механизмов противоопухолевого действия природной селен-содержащей аминокислоты – селеноцистеина – считается подавление экспрессии и активности ТРР, показанное как в модельном эксперименте при инкубировании ТРР с селеноцистеином, так и в опытах *in vitro* с клетками глиомы человека линий U251 и U87, с клетками НМКРЛ линии А-549, клетками остеосаркомы человека линии MG-63. Подавление селеноцистеином активности ТРР индуцирует возрастание интрацеллюлярного уровня АФК, АФК-индуцированное повреждение ДНК, нарушение сигнальных путей MAPK's и AKT, а также апоптоз преимущественно по митохондриальному пути. Следует отметить, что, по некоторым данным, в опухолевых клетках селен может действовать скорее как прооксидант, а не как антиоксидант, благодаря иницированию генерации АФК. Возможно, в опухолевых клетках экзогенный селеноцистеин выступает в роли антиметаболита селена в синтезе ТРР [12,59–61].

Выраженный противоопухолевый эффект селеноцистеина (восемь введений внутривенно через день в суточных дозах 5 и 10 мг/кг) зарегистрирован на ксенографтах глиомы U251, при этом в опухолях, помимо ингибирования клеточной пролиферации, отмечалось также нарушение ангиогенеза [12,59].

Препарат В5 – синтетический аналог еще одного природного ингибитора ТРР куркумина – подавляет активность фермента в результате ковалентного связывания с сайтами Cys497 и SeC498 молекулы ТРР. Обнаружена выраженная цитотоксическая активность В5 и блокирование клеточного цикла в G₂/M под влиянием препарата *in vitro* на клетках рака шейки матки человека линий CaSki и SiHa. Показано, что инкубация опухолевых клеток с В5 приводит к значительному снижению активности ТРР и увеличению содержания окисленной ТР, увеличению содержания АФК, снижению мембранного потенциала митохондрий, увеличению уровня проапоптотических белков и индукции апоптоза. Кроме того, при действии В5 зарегистрирована гибель клеток также в результате аутофагии [31].

Природные терпеновые лактоны, выделенные из лекарственных растений, обладают аналогичным механизмом противоопухолевого действия в отношении клеток рака шейки матки человека [62].

Флавоноиды (мирицетин и кверцетин) ингибируют пролиферацию клеток НКРЛ линии А549 [63].

Препарат партенолид (терпеновый лактон, выделенный из растения *Tanacetum parhenium*, ис-

пользуемого в традиционной китайской медицине, в том числе для лечения рака), проходящий клинические испытания, не только ингибирует активность ТРР, селективно связываясь с селеноцистеином в его молекуле, но и взаимодействуя с NADPH-зависимыми оксидазами, что способствует генерации супероксид анион-радикала и ведет к накоплению внутриклеточных АФК (клетки HeLa) [25].

Природный нафтохинон (плюмбагин, plumbagin), выделенный из растения *Plumbago zeylanica*, используемого в китайской и индийской традиционной медицине как противоопухолевое средство, селективно ингибирует активность ТРР, вызывает повышение в клетках уровня АФК и развитие оксидативного апоптоза (клетки промиелоцитарного лейкоза человека линии HL-60 и гепатоцеллюлярного рака HepG2). Эти эффекты плюмбагина связывают с селективным алкилированием С-терминального редокс-активного сайта Se498 ТРР, что ведет к подавлению ее физиологической функции, аккумуляции в клетках АФК и коллапсу внутриклеточной редокс-системы. Синтетический аналог плюмбагина – 2-метилнафтазарин – обладает высокой цитотоксичностью в отношении клеток HL-60 (IC₅₀ препарата составляет 0,72 мкМ при 48-часовой экспозиции) и способностью подавлять активность ТРР [21,34,64].

Вызванная плюмбагином апоптотическая гибель клеток (рак предстательной железы человека линий DU145 и PC-3) может быть обусловлена оксидативным стрессом эндоплазматического ретикулума, индуцированного повышением в клетках уровня АФК [65]. Еще одним результатом повышенного внутриклеточного содержания АФК в результате действия плюмбагина может быть ингибирование топоизомеразы II с последующим образованием двойных разрывов ДНК [66].

Индолхиноны (два препарата) оказывают цитотоксическое действие на клетки рака поджелудочной железы человека линии MIA PaCa-2 в наномолярных концентрациях, что связывают с ингибированием ТРР в результате взаимодействия реактивного иминиума (продукта индолхинона) с селеноцистеином в активном сайте фермента и с последующим развитием апоптоза [67,68].

Препарат β-ситостерол, выделенный из лекарственного растения, проявляет противоопухолевую активность в отношении клеток НМКРЛ человека, которая также обусловлена подавлением ТРР, гиперпродукцией АФК и развитием апоптоза по митохондриальному и р53-зависимому пути [69].

Таким образом, убедительно показано, что противоопухолевая, цитотоксическая и антипро-

лиферативная активность значительного числа синтетических и природных соединений в отношении широкого спектра экспериментальных опухолевых моделей обусловлена единым, возможно, универсальным механизмом, связанным с повышением в опухолевых клетках уровня АФК и развитием оксидативного стресса, вызывающего апоптотическую гибель клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние два десятилетия основной стратегией разработки новых противоопухолевых препаратов стало получение и исследование веществ, которые должны воздействовать на заранее определенные молекулярные мишени, имеющие принципиальное значение для обеспечения жизнедеятельности опухолевой клетки и прогрессии опухоли. Созданные в результате такого рационального подхода препараты образуют отдельный класс противоопухолевых лекарственных средств, получивший название таргетные (молекулярно-нацеленные) препараты.

Существенной частью такого подхода является изучение механизмов реализации противоопухолевого эффекта вследствие воздействия на выбранную мишень. Появление препаратов с иным механизмом действия, нежели уже существующие препараты, существенно изменяет арсенал лекарственных средств, используемых для лечения злокачественных опухолей. Это должно вести к повышению эффективности лекарственной терапии рака, в том числе за счет преодоления исходной и приобретенной резистентности к имеющимся средствам и расширения возможности комбинированной химиотерапии путем сочетания препаратов с разным механизмом действия.

Роль увеличения уровня АФК («свободные радикалы») и обусловленного этим оксидативного стресса в возникновении и развитии злокачественных опухолей давно установлена.

Исходя из этого феномена, общепринятой была парадигма, согласно которой для профилактики и терапии опухолей необходимо снижать уровень АФК. С этой целью экспериментально и клинически исследовались противоопухолевые свойства большого числа веществ синтетического и природного происхождения, обладающих антиоксидантной активностью. Несмотря на многочисленные публикации о перспективности подобного подхода, клинически значимых результатов пока не получено, препараты с таким механизмом действия в современной противоопухолевой химиотерапии не используются.

Наряду с этим в последние годы все активнее обсуждается вопрос о возможности использования для ингибирования опухолевого роста проти-

воположного подхода, предусматривающего повышение в опухолевых клетках уровня АФК и индукции оксидативного стресса путем воздействия экзогенных веществ, обладающих подобным механизмом действия. При этом постулируется, что цитотоксичность такого воздействия может быть в значительной степени селективной по отношению к опухолевым клеткам вследствие более высокого базального уровня АФК в них по сравнению с нормальными клетками.

Рассмотренные в обзоре результаты весьма убедительных исследований показывают, что такая стратегия терапии рака, имеющая мишенью АФК, может оказаться достаточно эффективной. Как видно из проанализированных выше данных, получены синтетически и выделены из природных источников вещества, обладающие существенной противоопухолевой активностью, которая ассоциирована с повышением в клетках уровня АФК. Важно подчеркнуть, что хотя разные соединения могут индуцировать повышение уровня АФК по разным механизмам, но конечным итогом этих воздействия является гибель клеток в результате апоптоза, чаще всего по митохондриальному пути.

Имеющиеся к настоящему времени данные показывают, что наиболее перспективными с точки зрения противоопухолевого эффекта, могут быть вещества, вызывающие повышение уровня АФК в результате ингибирования внутриклеточной антиоксидантной системы тиоредоксин–тиоредоксинредуктаза, в первую очередь, ингибирования тиоредоксинредуктазы. Среди веществ, оказывающих такой эффект, наибольшее внимание привлекают золотосодержащие комплексные соединения, интенсивно изучаемые в последние годы.

Следует, однако, отметить, что для возможного практического применения противоопухолевых препаратов с таким механизмом действия необходимо проведение обширных доклинических исследований. В частности, следует установить количественные различия в базальном уровне АФК в клетках разных опухолей человека и в соответствующих нормальных клетках, что позволит выявить опухоли, для которых наиболее вероятно получение положительного эффекта на индукцию оксидативного стресса без риска развития неприемлемой токсичности.

При экспериментальном изучении разных индукторов оксидативного стресса выяснилось, что многие из них обладают серьезной токсичностью, которая препятствует их практическому применению. В частности, для некоторых золотосодержащих комплексных соединений установлена выраженная кардиотоксичность. Это объясняется высокой чувствительностью кардио-

миоцитов к повышению уровня АФК [10]. В то же время токсичность многих золотосодержащих комплексов оказалась умеренной, что, очевидно, зависит от химической структуры изучаемых веществ. Изучение этих зависимостей должно быть предметом специальных предклинических токсикологических исследований, что является обязательным для всех новых лекарственных средств.

Результаты проведенных клинических испытаний разных индукторов оксидативного стресса неоднозначны. Хотя в некоторых исследованиях зарегистрированы положительные результаты, в других исследованиях это не подтвердилось. Клинические испытания некоторых агентов продолжаются. Наибольшее внимание привлекает ауранофин (золотосодержащее производное тиоглюкозы и третичного фосфина). Результаты испытаний ауранофина по фазе I показали, что побочные явления, отмеченные при применении препарата у онкологических больных, как правило, умеренны и обратимы. Клинические испытания ауранофина по фазе II при разных опухолях, обычно в сочетании со стандартными противоопухолевыми препаратами, продолжаются. В 2018 г. в клинике Мэйо (США) начата фаза II клинических испытаний эффективности перорального приема ауранофина и сиролимуса (ингибитор mTOR – одного из ключевых белков в каскаде внутриклеточной трансдукции митогенных сигналов) при рецидивном раке яичников. Окончание этих испытаний намечено на 2023 г. [70].

Пока ни один препарат с таким механизмом действия не получил разрешения регуляторных органов на практическое применение.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ по Федеральной целевой программе «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы» (Соглашение № 14.607.21.0199 от 26 сентября 2017 г. «Разработка технологии получения лекарственного средства на основе наноструктурированного полиакрилата золота для молекулярно-прицельной терапии опухолей»).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. Trachootham, J. Alexandre, and P. Huang, *Nature Rev. Drug Discov.* **8**, 579 (2009).
2. S. Galadary, A. Rahman, A. Pallihakandys, and F. Thayyullathie, *Free Rad. Biol. Med.* **104**, 144 (2017).
3. D. B. Zurov, M. Yuhaszova, and S. J. Sollett, *Biochem. Biophys. Acta* **1757**, 509 (2006).
4. B. R. You, H. R. Shiu, B. R. Han, and W. H. Park, *Tumor Biol.* **3**, 2087 (2015).
5. C. Gorrinia, I. S. Harris, and T. W. Mak, *Nature Rev. Drug Discov.* **12**, 931 (2013).
6. Д. Б. Корман, *Практич. онкология* **11** (2), 76 (2011).
7. A. J. Montero and J. Jassem, *Drugs* **71**, 1385 (2011).
8. P. Koedrith and Y. R. Seo, *Exp. Ther. Med.* **8**, 873 (2011).
9. R. Marulle, E. Werner, N. Degtuarena, et al., *PloS One*, **8** (II), e81162m (2013). DOI: 10.1371/journal.pone.0081162.
10. Д. Б. Корман, *Мишени и механизмы действия противоопухолевых препаратов* (Практическая медицина, М., 2014).
11. И. Н. Тодоров и Г. И. Тодоров, *Стресс, старение и их биохимическая коррекция* (Наука, М., 2003).
12. C. Fan, X. Fu, Z. Zhang, et al., *Sci. Rep.* **7**, 6455 (2017). DOI: 10.1038/s41598-017-06979-2.
13. J. R. Kirshner, S. He, V. Balasubramahyam, and J. Kepros, *Mol. Cancer Ther.*, 2319 (2008).
14. S. O'Day, R. Gonzalez, D. Lawson, et al., *J. Clin. Oncol.* **32**, 5452 (2009).
15. S. J. O'Day, A. M. Eggermont, V. Chiariasileni, et al., *J. Clin. Oncol.* **3**, 1211 (2013).
16. D. Magda and R. A. Miller, *Semin. Cancer Biol.* **16**, 466 (2006).
17. E. S. Arner and A. Holmgren, *Sem. Oncol.* **16**, 420, (2006).
18. A. Holmgren and J. Lu, *Biochem. Biophys. Res. Com.* **396**, 120 (2010).
19. S. Lee, S. M. Kim, and R. T. Lee, *Antioxidant and Redox* **18**, 1165 (2013).
20. F. Saccocia, F. Angelucci, G. Boumis, et al., *Curr. Prot. Pept. Sci.* **15**, 621 (2014).
21. J. Zhang, Y. Lin, D. Shi, et al., *Eur. J. Med. Chem.* **140**, 435 (2017).
22. M. Beggren, A. Gallegos, J. R. Gasdaska, et al., *Anticancer Res.* **16**, 3459 (1996).
23. S. Kakolyris, A. Giatromanolaki, M. Konkourakis, et al., *Clin. Cancer Res.* **7**, 3087 (2001).
24. B. R. You, H. R. Shiu, B. R. Han, W. H. Park, *Tumor Biol.* **3**, 2087 (2015).
25. D. Duan, J. Zhang, J. Jao, et al., *J. Biol. Chem.* **291**, 10021 (2016).
26. W. C. Stafford, X. Peng, M. H. Olofsson, et al., *Sci. Transl. Med.* **10**, 428 (2018). DOI: 10.1126/scitransmed.aaf7444.
27. J. Lu and A. Holmgren, *Free Radic. Biol. Med.* **66**, 75 (2014).
28. M. Gebula, E. E. Schmidt, and E. S. Arner, *Antioxid. Redox Signal.* **23**, 823 (2015).
29. A. Matsuzawa, *Arch. Biochem. Bioph.* **617**, 101 (2017).
30. A. Bindoli, M. P. Rigobello, G. Scurari, et al., *Coordination Chem. Rev.* **253**, 1692 (2009).
31. F. Y. Zhao, Z. Y. Du, D. L. Ma, et al., *Oncotarget* **6**, 30939 (2015).
32. S. Urig and K. Becker, *Sem. Cancer Biol.* **16**, 452 (2006).
33. A. F. Baker, K. N. Adab, N. Raghunand, et al., *Invest. New Drugs* **31**, 631 (2013).

34. J. Zhang, S. Peng, X. Li, et al., Arch. Biochem. Biophys. **16**, 16 (2017).
35. A. P. Fernandes, A. Capitano, M. Selenius, et al., Histopathology **55**, 313 (2009).
36. M. Wangpaichitr and E. J. Sullivan, Mol. Cancer Ther. **11**, 604 (2011).
37. J. Y. Lim, S. O. Yoon, and S. W. Heng, World Gastroenter. **18**, 55 (2012).
38. M. K. Cha, K. H. Suh, and L. N. Kim, J. Exp. Clin. Cancer Res. **28**, 93 (2009).
39. D. T. Lincoln, F. Al-Yatama, F. M. Mohammed, et al., Anticancer Res. **30**, 767 (2010).
40. Y. Cheng and Y. Qi, Anticancer Agents Med. Chem. **17**, 1046 (2017).
41. M. H. Yoo, X. M. Xu, B. A. Carison, et al., J. Biol. Chem. **261**, 13005 (2006).
42. H. R. Shin, B. R. You, W. H. Park, Oncol. Lett. **1804** (2013).
43. S. J. Welsh, R. Willias, A. Bermingham, et al., Mol. Cancer Ther. **3**, 235 (2003).
44. R. K. Ramanathan, J. Abbruzzese, T. Dragovich, et al., Cancer Chemother. Pharmacol. **67**, 503 (2011).
45. W. Cai, L. Zhang, Y. Song, et al., Free Rad. Biol. Med. **52**, 257 (2012).
46. Y. Liu, Y. Li, S. Yu, and G. Zhao, Curr. Drug Targets **13**, 1432 (2012).
47. D. Saggioro, M. P. Rigobello, L. Paloschi, et al., Chem. Biol. **14**, 1128 (2007).
48. E. Topkas, N. Cai, and A. Cumming, Oncotarget **7**, 831 (2016).
49. V. Gandin, A. P. Fernandes, M. P. Rigobello, Biochem. Pharmacol. **78**, 90 (2010).
50. L. Bu, W. Li, Z. Ming, et al., Life Sci. **178**, 35 (2017).
51. L. Lan, F. Zhao, Y. Wang, and H. Zeng, Eur. J. Pharmacol. **555**, 83 (2007).
52. Л. А. Островская, М. Г. Воронков, Д. Б. Корман и др., Биофизика **59** (4), 785 (2014).
53. L. A. Ostrovskaya, D. B. Korman, N. V. Bluhterova, et al., Biointerface Res. Appl. Chem. **4** (4), 816 (2014).
54. Л. А. Островская, Д. Б. Корман, А. К. Грехова и др., Изв. РАН. Сер. хим., № **12**, 2333 (2017).
55. C. Nardon, G. Boscutti, and D. Fregona, Anticancer Res. **34**, 487 (2014).
56. Z. F. Peng, L. X. Lan, F. Zhao, et al., J. Zhejiang Univ. Sci. B. **9**, 16 (2008).
57. Y. W. Liang, J. Zheng, X. Li, et al., Eur. J. Med. Chem. **84**, 335 (2014).
58. X. Zheng, W. Ma, R. Sun, et al., Redox Biol. **14**, 237 (2018).
59. S. C. Fan, W. Zheng, and X. Fu, Cell Death Dis. **5**, 191 (2014).
60. S. Bronzmanova, D. Manikova, V. Vickova, and M. Chovanee, Arch. Toxicol. **84**, 919 (2010).
61. W. Wang, Meng, Z. Wang, et al., Cell Biol. Int. **42**, 580 (2018).
62. F. Y. Zhao, S. Wang, H. Y. Li, et al., Oncotarget **7**, 6791 (2016).
63. J. Lu, L. V. Papp, J. Fang, et al., Cancer Res. **66**, 4410 (2006).
64. G. H. Hwang, J. M. Ryu, and Y. J. Jeon, Eur. J. Pharmacol. **765**, 384 (2015).
65. H. Huang, H. Xie, Y. Pan, et al., Cell Physiol. Biochem. **45**, 267 (2018).
66. A. Kawiak, J. Piosik, G. Stasiłojc, et al., Toxicol. Appl. Pharmacol. **223**, 867 (2007).
67. C. Yan, D. Sigel, J. Newsome, et al., Mol. Pharmacol. **81**, 401 (2012).
68. K. K. Kaminska, H. C. Bertrand, H. Tajima, et al., Oncotarget **7**, 40233 (2016).
69. T. Rajavel, P. Packiyarai, and V. Suryanarayanan, Sci. Rep. **8**, 2071 (2018).
70. *Auranofin and sirolimus in treating participants with ovarian cancer*, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03456700>.

Induction of Oxidative Stress in Tumor Cells as a New Strategy for Drug Therapy of Malignant Tumors

D.B. Korman, L.A. Ostrovskaya, and V.A. Kuz'min

Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, ul. Kosigina 4, Moscow, 119334 Russia

Tumor cells have higher basal ROS level as compared to normal cells. This phenomenon may be considered as the basis for the development of the antitumor drugs capable of selectively inducing oxidative stress in tumor cells. For this purpose, agents that may induce ROS production and agents that may inhibit cellular enzymatic antioxidant systems can be used. Thioredoxin reductase is a key enzyme in the cellular enzymatic antioxidant systems. Overexpression of thioredoxin reductase was shown for different types of malignant tumor and haemoblastosis. Results of a study of the antitumor activity of various synthetic and natural substances able to inhibit thioredoxin reductase are represented. It was found that thioredoxin reductase inhibition leads to elevation of ROS level in tumor cells, oxidative damage of cells resulting in the cell apoptosis predominantly via the mitochondrial pathway.

Keywords: antitumor chemotherapy, reactive oxygen species, oxidative stress, thioredoxin reductase, inhibitors of thioredoxin reductase