

УДК 577.29

АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА И АНТИОКСИДАНТЫ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ И ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

Обзор

© 2020 С.М. Вострикова^{1,2}, А.Б. Гринев², В.Г. Гогвадзе^{1,3*}

¹ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, 119991 Москва, Россия; электронная почта: vlad_gogvadze@rambler.ru

² Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) 119991 Москва, Россия

³ Institute of Environmental Medicine, Division of Toxicology, Karolinska Institutet, Stockholm, 17177 Sweden

Поступила в редакцию 14.07.2020

После доработки 07.08.2020

Принята к публикации 07.08.2020

Тщательно регулируемый баланс между образованием активных форм кислорода (АФК) и их утилизацией лежит в основе нормального функционирования организма. АФК играют важную роль в регуляции большого числа метаболических процессов, однако превышение их уровня в организме чревато развитием разного рода заболеваний, в частности, онкологических, что происходит вследствие вызванных АФК мутаций ДНК. В опухолях повышенный фон кислородных радикалов способствует процессам пролиферации и метастазирования. С другой стороны, высокий уровень АФК способен вызывать гибель клеток; это свойство АФК используется в противоопухолевой терапии. Водно- и жирорастворимые антиоксиданты, а также антиоксидантные ферментные системы подавляют появление АФК, однако использовать их следует с осторожностью. Антиоксиданты могут подавлять зависимую от АФК пролиферацию и метастазирование, но в то же время в процессе противоопухолевой терапии они будут ингибировать гибель клеток опухоли в случае использования терапевтических средств, стимулирующих окислительный стресс. Данные по действию антиоксидантов на гибель опухолевых клеток, а также относительно применения антиоксидантов в качестве диетических добавок во время противоопухолевой терапии достаточно противоречивы. В обзоре рассмотрены механизмы, согласно которым антиоксиданты могут действовать на опухолевые и здоровые клетки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак, антиоксиданты, канцерогенез, активные формы кислорода, программируемая гибель клеток, митохондрии.

DOI: 10.31857/S0320972520100139

ВВЕДЕНИЕ

Развитие опухоли – многоступенчатый процесс, характеризующийся определенными нарушениями клеточного метаболизма. Hanahan и Weinberg [1] выделяют 10 физиологических признаков, отличающих опухолевую клетку от нормальной. Одним из основных признаков является подавление процесса программируемой гибели клеток (ПГК), позволяющего в нормальных

тканях избавляться от клеток, выполнивших свои функции, а также дефектных и потенциально опасных клеток. Нарушение этого процесса чревато развитием опухолей. Одним из наиболее изученных форм ПГК является апоптоз, препятствующий накоплению клеток с генетическими отклонениями, что предотвращает опухолевую трансформацию. Стимуляция апоптоза в опухолевых клетках является действенной стратегией противоопухолевой терапии. Помимо апоптоза в настоящее время известен целый ряд различных видов ПГК, различающихся по биохимическим и морфологическим признакам – некроптоз, ферроптоз, аутофагическая гибель клетки, аноикс [2]. В подавляющем большинстве из них важную роль в их стимуляции и протекании играют активные формы кислорода (АФК). Действие целого ряда противоопухолевых препаратов основано на стимуляции в клетках окислительного стресса и генерации АФК в количе-

Принятые сокращения: АФК – активные формы кислорода; SOD – супероксиддисмутаза; GPx – глутатионпероксидаза; NF-κB – ядерный фактор каппа-Би; TNF-α – фактор некроза опухолей; ПГК – программируемая гибель клеток; NOX – NADPH-оксидаза; MAO – моноаминоксидаза; HIF – фактор, индуцированный гипоксией; MPT – индукция неспецифической проницаемости митохондриальной мембраны (mitochondrial permeability transition).

* Адресат для корреспонденции.

стве, превышающем способности защитных систем клетки. Стимуляция окислительного стресса способна инициировать различные формы гибели клеток, в частности, апоптоз, что ведет к уничтожению опухолевых клеток.

Следует отметить, что АФК не только участвуют в стимуляции апоптоза, но и являются одним из факторов, способствующих возникновению опухолей. АФК канцерогенны по своей природе [3]. Окислительное повреждение клеточной ДНК способно вызывать мутации и, следовательно, играть важную роль в инициации и прогрессии многостадийного процесса канцерогенеза. Не следует забывать, что на физиологическом уровне АФК играют роль регуляторов клеточного метаболизма. Образование АФК в дыхательной цепи митохондрий, в реакциях с участием циклооксигеназ, NADPH-оксидаз (NOX), ксантинооксидаз и липоксигеназ создает определённый фон АФК и обеспечивает работу важнейших внутриклеточных процессов, включая пролиферацию и дифференциацию.

Накоплению АФК препятствуют антиоксидантные системы клетки, а также водо- и жирорастворимые антиоксиданты, которые способны, с одной стороны, подавлять пролиферацию раковых клеток, а с другой – ингибировать их гибель в случае использования терапевтических средств, стимулирующих окислительный стресс. Данные по действию антиоксидантов на гибель опухолевых клеток, а также относительно применения антиоксидантов в качестве диетических добавок во время противоопухолевой терапии достаточно противоречивы. В настоящем обзоре рассмотрены механизмы, согласно которым антиоксиданты могут действовать на опухолевые и здоровые клетки.

АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА И ИХ РОЛЬ В ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ОРГАНИЗМА

АФК вовлечены в широкий спектр патологий, включая злокачественные новообразования, сахарный диабет II типа, атеросклероз, хронические воспалительные процессы, нарушения, вызванные ишемией и последующей реперфузией, а также нейродегенеративные заболевания. Клетка не только подвергается воздействию АФК извне, но и сама продуцирует радикалы кислорода. Одним из основных источников АФК в клетке являются митохондрии. Обычное четырех электронное восстановление O_2 в дыхательной цепи, в результате чего образуются две молекулы воды, катализируется комплексом IV митохондриальной дыхательной це-

пи. Однако присутствие в цепи переноса электронов нескольких окислительно-восстановительных центров (например, в комплексе I и III) (рис. 1, а) ведет к «утечке» электронов с образованием супероксид радикала, который можно рассматривать как предшественник большинства АФК. Такое одноэлектронное восстановление кислорода термодинамически благоприятно для большинства митохондриальных оксидоредуктаз [4]. В дополнение к дыхательной цепи, источником АФК, в частности перекиси водорода (H_2O_2), служит моноаминоксидаза (MAO) (рис. 1, б), флавопротеин, локализованный на внешней мембране митохондрий. MAO катализирует окислительное дезаминирование первичных ароматических аминов наряду с длинноцепочечными диаминами и третичными циклическими аминами [5]. Поскольку H_2O_2 легко проходит через митохондриальные мембраны, MAO может способствовать повышению концентрации АФК в митохондриальном матриксе и цитозоле.

Источником АФК могут быть не только митохондрии, но и NADPH-оксидазы – ферментативный комплекс, осуществляющий реакцию окисления NADPH до $NADP^+$ с переносом электронов с внутренней стороны цитоплазматической мембраны на внешнюю, где из молекулярного кислорода среды образуется супероксид радикал (рис. 1, в) [6]. Один из членов семейства – NOX4 – генерирует H_2O_2 , способную проникать через мембраны [7]. Стимуляция экспрессии NOX4 способствует развитию острой почечной недостаточности [8], что приводит к диабетической нефропатии и почечной карциноме. В основе этих нарушений лежит один из видов ПГК, некроптоз – запрограммированный некроз.

Следует отметить, что митохондрии являются не только источником АФК, но также их чувствительной мишенью. АФК, продуцируемые митохондриями, могут окислять белки и вызывать перекисное окисление липидов, нарушая барьерные свойства биологических мембран. Одна из мишеней АФК – митохондриальная ДНК (мтДНК), которая кодирует несколько ферментов дыхательной цепи митохондрий. В условиях повышенного образования АФК (окислительного стресса) уровень окислительно-модифицированных оснований в мтДНК в 10–20 раз выше, чем в ядерной ДНК [9]. Повреждение мтДНК способно приводить к накоплению повреждений дыхательной цепи и, как следствие, к деэнергизации и гибели клетки.

Неконтролируемое накопление АФК в клетке сдерживается присутствием водо- и жирорастворимых антиоксидантов (глутатион, витами-

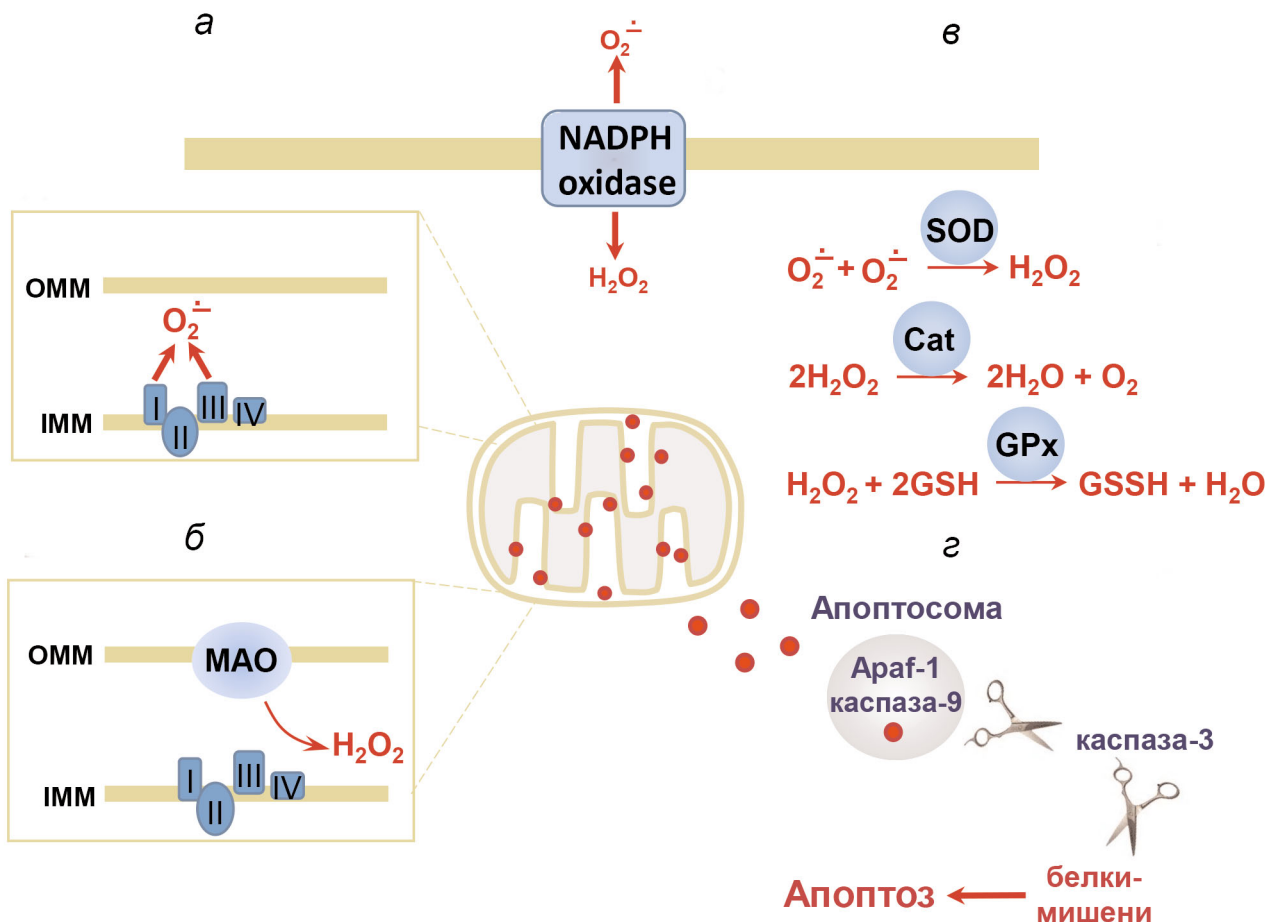


Рис. 1. Основными источниками активных форм кислорода (АФК) в клетке являются дыхательная цепь митохондрий на внутренней митохондриальной мембране (а); моноаминоксидаза (MAO) на внешней митохондриальной мембране (б); NADPH оксидаза на плазматической мембране (в); образование АФК сдерживается антиоксидантными системами клетки – каталазой (Cat), супероксиддисмутазой (SOD), глутатионпероксидазой (GPx) (г); АФК стимулируют пермеабиллизацию внешней мембраны митохондрий, запуская митохондриальный путь апоптоза (д); ИММ – внутренняя мембрана митохондрий, ОММ – внешняя мембрана митохондрий

ны А, С и Е и флавоноиды), а также работой ферментативных систем детоксикации активных форм кислорода. Так, дисмутация супероксидных радикалов ферментом супероксиддисмутазой приводит к образованию H_2O_2 , которая может впоследствии утилизироваться ферментом каталазой или зависимой от глутатиона ферментной системой, включающей глутатионпероксидазу и глутатионредуктазу (рис. 1, г). В присутствии металлов переменной валентности H_2O_2 может разлагаться в реакции Хабер–Вейсса с образованием высоко реактивного и токсичного гидроксильного радикала.

Дисбаланс между образованием АФК и уровнем антиоксидантной защиты способствует развитию таких патологий как атеросклероз, диабет, фиброз легких, артрит, а также болезней Альцгеймера, Паркинсона, Хантингтона [6]. В частности, у мышей с дефицитом медь- и цинк-содержащей супероксиддисмутазы (Cu-Zn-

SOD) на раннем этапе развития не проявлялись сколь либо выраженные аномалии, но при этом возрастал риск развития гепатоцеллюлярной карциномы из-за усиленной пролиферации и повреждения жизненно важных макромолекул вследствие повышенного содержания АФК [10]. Отсутствие Mn-SOD у мышей способствует развитию кардиомиопатии и метаболического ацидоза, накоплению липидов в скелетной мышце и печени, что, в конечном итоге, вызывает летальный исход вскоре после рождения [11]. Эти данные подчеркивают важнейшую роль Mn-SOD в регуляции окислительного стресса и свидетельствуют о способности АФК при высоких концентрациях вызывать серьезные повреждения в клетке.

В физиологических концентрациях АФК играют регуляторную роль в клеточных метаболических процессах, активируя различные ферментативные каскады и транскрипционные

факторы. Несмотря на то, что АФК являются побочными продуктами дыхания, обладающими токсичными свойствами и способствующими развитию многих заболеваний, они вовлечены в процессы регуляции клеточного метаболизма, в частности, пролиферации клеток. Образование АФК происходит при стимуляции клеток цитокинами, такими как трансформирующий фактор роста – $\beta 1$ [12], интерлейкин-1 и фактор некроза опухолей [13]. Это показывает, что продукция в цитозоле АФК является регулируемым процессом, и АФК служат в качестве сигнальных молекул, участвующих в многообразных клеточных процессах, включая передачу сигналов фактора роста, воспаление, вовлечение интегринов, адгезию к внеклеточному матриксу. Подавление образования АФК приводит к блокировке передачи внутриклеточных сигналов [14].

Процессы образования и детоксикации АФК сбалансированы в тканях организма. Так, белок ОхуR, экспрессируемый в *Salmonella typhimurium* и *Escherichia coli*, активируемый в результате окислительной модификации, регулирует, в свою очередь, транскрипцию генов, отвечающих за предотвращение окислительного стресса [15]. Нарушение этого баланса может вызывать различные формы патологий. Неконтролируемое умеренное повышение содержания АФК может привести к временной или постоянной задержке роста, т.е. к репликативному старению – явлению, связанному с утратой клетками способности к делению. Тогда как значительное возрастание уровня АФК в клетке может привести к гибели клетки путем аутофагии, апоптоза, некроптоза или некроза [16].

АФК И РАК

АФК канцерогенны по своей природе и играют ведущую роль в развитии злокачественных новообразований [17]. Многочисленные канцерогены способны генерировать АФК в процессе их метаболизирования. Последующее окислительное повреждение ядерной и митохондриальной ДНК приводит к мутациям, что играет важную роль в инициации и прогрессии канцерогенеза [3]. Вызванные АФК повреждения ДНК, такие как модификация оснований, нарушение нуклеотидной последовательности ДНК, неправильное кодирование, дупликация генов и активация онкогенов, вовлечены в этиологию различных видов рака. Способность АФК воздействовать на основные метаболические процессы, такие как пролиферация, апоптоз, старение, косвенно влияет на процессы малигнизации.

Причины повышенного содержания АФК в клетках опухоли достаточно разнообразны. В дополнение к АФК, возникающим в результате утечки электронов из дыхательной цепи митохондрий, образованию АФК в клетке способствует экспрессия известных онкогенов, таких как *KRAS* и *MYC* [18, 19]. В качестве белков, связывающих GTP, HRas, KRas и NRas участвуют в процессе внутриклеточной сигнализации. Однако мутированный *KRAS*, обнаруживаемый в 30% опухолей, постоянно активирован. Воздействуя на NADPH-оксидазу, KRas стимулирует образование АФК, что обеспечивает усиленную пролиферацию и выживание опухолевых клеток [20].

Стимуляция АФК в клетке способствует перепрограммированию ее метаболизма. Большинство солидных опухолей развиваются в условиях гипоксии – пониженного содержания кислорода. Это приводит к стабилизации фактора, индуцированного гипоксией (HIF, hypoxia-inducible factor), необходимого для адаптации к новым условиям [21]. Так, в условиях гипоксии HIF активирует гены, обеспечивающие выживание клеток злокачественной опухоли, а также гены, регулирующие метаболизм глюкозы, ангиогенез (например, фактор роста эндотелия сосудов) и опухолевую инвазию. Следует отметить, что HIF может стабилизироваться и под действием АФК. Так, в условиях гипоксии комплекс III дыхательной цепи митохондрий продуцирует избыточное количество супероксид радикала, внося вклад в стабилизацию HIF [22].

Наряду с повышенной продукцией АФК опухолевыми клетками, для них также характерно увеличение активности антиоксидантных ферментов, что позволяет клеткам избегать гибели, вызванной избытком АФК, в то же время поддерживая уровень радикалов, способствующий пролиферации и метастазированию [23]. Исследователями была отмечена стимуляция экспрессии таких антиоксидантных ферментов, как SOD, глутатионпероксидаза и глутатион-S-трансфераза в митохондриях клеток колоректального рака человека в сравнении с неопухолевыми клетками [24]. При изучении клеток астроцитомы, глиальной опухоли головного мозга было обнаружено увеличенное содержание MnSOD в клетках глиобластомы III и IV степени злокачественности [25]. В то же время в клетках астроцитомы II степени злокачественности не наблюдалось повышения содержания этого фермента, это свидетельствует о том, что с увеличением степени злокачественности может увеличиваться как уровень окислительного стресса в клетках, так и соответствующий уровень защиты. Интересно отметить, что стимуля-

ция экспрессии MnSOD подавляла рост опухоли путем снижения содержания HIF-1 и фактора роста эндотелия сосудов [26]. Помимо MnSOD, увеличение содержания SOD наблюдалось в клетках карциномы яичников [27]. В дополнение к этому было зафиксировано повышенное содержание антиоксиданта глутатиона, что лежит в основе резистентности клеток карциномы яичников к цисплатину и таксану, соединениям, применяемым в терапии этих опухолей [28].

Важно отметить, что в геноме клеток некоторых раковых опухолей могут быть мутации, повышающие антиоксидантную защиту клетки, что приводит к снижению количества АФК, и, соответственно, к угнетению апоптоза. Так, была обнаружена корреляция между наличием определенных аллелей в нескольких «антиоксидантных» генах, регулирующих метаболизм селена и витамина E, и высоким риском развития рака простаты [29]. Двухаллельная инактивация гена *KEAP1*, часто наблюдаемая в клетках немелкоклеточного рака легких (НМРЛ), приводит к конститутивной экспрессии ядерного фактора Nrf2 (nuclear factor erythroid-2 related factor 2), ответственного за содержание антиоксидантных белков, защищающих клетку от окислительного стресса [30].

Повышенное образование АФК не только лежит в основе мутагенеза, но и способствует клеточной пролиферации и последующей опухолевой инвазии. Поэтому можно предположить, что применение антиоксидантов позволило бы ограничить рост опухоли. Действительно, как выяснилось, стимуляция экспрессии супероксиддисмутазы способна подавлять пролиферацию как минимум 13 типов опухолей [31]. В клетках НМРЛ A549, обладающий антиоксидантными свойствами куркумин, подавлял пролиферацию, а также повышал содержание SOD и гамма-глутамилцистеин синтетазы, фермента, участвующего в синтезе глутатиона [32]. АФК воздействуют на клеточную пролиферацию разными путями, используя различные мишени. Так, повышенная каталитическая активность протеинкиназы C (PKC) обеспечивает рост опухоли и дальнейшую инвазию [33]. Некоторые изоформы PKC имеют структурные особенности, которые делают их восприимчивыми к окислительным модификациям. N-концевая регуляторная часть легко окисляется перекисью, в результате чего нарушается ее аутоингибирующая функция и фермент активируется. Это происходит в определенном диапазоне концентраций АФК, поскольку избыток АФК ведет к инактивации фермента [34]. Антиоксиданты, такие как витамин E, куркумин, полифенольные и содер-

жащие селен соединения, воздействуют на C-концевой домен, модификация которого приводит к снижению ферментативной активности PKC [35]. Таким образом, антиоксиданты способны снизить активность PKC в опухолевых клетках, что может сдерживать их пролиферацию и дальнейшее развитие опухоли. Предрасположенность к неконтролируемому делению клеток обусловлена активацией транскрипционного фактора c-Myc, что подавлялось добавлением антиоксидантов аскорбиновой кислоты и митохондриально-направленного витамина E [36]. Антиоксидант N-ацетил-L-цистеин (НАС) подавлял развитие привитой В-клеточной лимфомы, экспрессирующей c-Myc, при этом снижался и уровень HIF, что говорит о функциональной взаимосвязи этих транскрипционных факторов. Действуя согласованно, HIF и c-Myc способны «перепрограммировать» метаболизм, синтез белка и клеточный цикл клетки, реализуя ее адапционный ответ к пониженному содержанию кислорода [36, 37].

В условиях гипоксии отмечается активация транскрипционного фактора NF-κB, регулирующего экспрессию генов, отвечающих за клеточную пролиферацию, миграцию и апоптоз [38]. Активация NF-κB в условиях гипоксии зависит от АФК, а добавление антиоксиданта НАС подавляет образование свободных радикалов и блокирует активацию этого фактора [22]. Аналогичным образом обработка фибробластов с онкогенным Ras антиоксидантом НАС приводит к снижению митотической активности этих клеток [18].

Неоднократно была отмечена способность опухолевых клеток к усиленной пролиферации, в основе которой лежала реализация пути, контролирующего активность белка ретинобластомы (pRb) [39]. В норме данный белок ограничивает клеточную пролиферацию, связываясь с транскрипционным фактором E2F и ингибируя его, в результате чего pRb приостанавливает репликацию ДНК и не дает клетке перейти в S-фазу клеточного цикла [40]. В случае фосфорилирования pRb он становится неактивен, и клетка переходит из G1 в фазу S [41]. При онкогенезе компоненты Rb-E2F пути часто модифицируются, в ходе чего стимулируется неконтролируемая клеточная пролиферация. Мутации гена, кодирующего pRb, выполняющего функции супрессора опухолей, либо компонентов, регулирующих путь CDK-Rb-E2F, обнаружены практически во всех опухолях человека. В исследовании влияния природного антиоксиданта, полученного из экстракта шпината, на клетки рака предстательной железы была обнаружена задержка клеточного цикла в G1-фазе [42].

Более того, в клетках была снижена экспрессия E2F, а также наблюдалось пониженное содержание фосфорилированной формы pRb. В недавнем исследовании было изучено влияние антиоксиданта эпигаллокатехин-3-галлата (относится к группе флавоноидов), содержащемся в зеленом чае, на клетки миелоидного лейкоза, в ходе чего также наблюдали снижение клеточной пролиферации наряду с повышенной экспрессией pRb и ингибированием связывания E2F с ДНК [43].

Нельзя не отметить, что использование антиоксидантов для подавления роста опухоли следует проводить крайне осторожно, поскольку зачастую антиоксиданты способны, напротив, стимулировать рост опухоли. Так, на мышиных моделях рака легких, вызванного экспрессией *BRAF* и *KRAS*, добавка к рациону антиоксидантов NAC и витамина E значительно стимулировала прогрессию опухоли и снижала выживаемость. Как и ожидалось, антиоксиданты снижали содержание АФК и повреждение ДНК, но помимо этого они снижали экспрессию p53 [44]. Причем инактивация p53 имела такие же последствия, как и использование антиоксидантов. По мнению авторов, антиоксиданты могут способствовать росту опухоли на ранних стадиях, либо даже в предраковом состоянии у групп с определенной степенью риска, в частности, у курильщиков или пациентов с заболеванием легких. Антиоксиданты не только способствуют росту опухоли, но и стимулируют процессы метастазирования. Это происходит вследствие стабилизации транскрипционного фактора VASH1, активирующего транскрипцию гексокиназы II и GAPDH, что повышает вклад гликолиза в энергетику клетки и стимулирует процесс зависящего от гликолиза метастазирования [45]. Ведущую роль в этом процессе играет белок Nrf2, активирующий метастазирование путем подавления деградации VASH1 [46].

Таким образом, повышенное содержание АФК в клетках опухоли способствует не только стабильной клеточной пролиферации и последующей опухолевой инвазии [47], но и приобретению устойчивости этих клеток к химиотерапевтическим препаратам, предполагающим их элиминацию посредством стимуляции окислительного стресса. Антиоксиданты можно рассматривать в качестве агентов, способных снижать интенсивность пролиферативных сигналов в опухолевых клетках. Однако если защитные системы не справляются, а образование АФК происходит слишком интенсивно, это может привести к гибели клеток, в частности к апоптозу.

МЕХАНИЗМЫ АПОПТОЗА

Различают два пути индукции апоптоза: рецептор-зависимый сигнальный путь (внешний) и митохондриальный (внутренний) [48]. Внешний путь реализуется с участием рецепторов клеточной смерти. Внутренний путь включает в себя пермеабиллизацию внешней митохондриальной мембраны с последующим выходом цитохрома *c* и других белков из межмембранного пространства митохондрий. Оказавшись в цитозоле, цитохром *c* взаимодействует в присутствии dATP с его адаптерной молекулой, фактором, активирующим апоптотические протеазы (Apaf-1, apoptotic protease activating factor-1), что приводит к образованию комплекса апоптосомы, в которой происходит процессинг и активация каспазы-9. Активная каспаза-9, в свою очередь, расщепляет и активирует каспазу-3 и каспазу-7. Следовательно, пермеабиллизация внешней мембраны митохондрий является решающим событием индукции митохондриального пути апоптоза (рис. 1, *д*).

Митохондрии могут участвовать и во внешнем пути активации гибели клеток. Так, каспаза-8 способна расщеплять не только каспазу-3, но и цитозольный белок Bid. Усеченная форма этого белка tBid (truncated Bid) способствует олигомеризации белков Bax или Bak и встраиванию их во внешнюю мембрану митохондрий с образованием неспецифической поры, через которую, как сказано выше, белки из межмембранного пространства митохондрий выходят в цитозоль. Антиапоптотические белки семейства Bcl-2 на уровне митохондрией способны связывать проапоптотические, блокируя образование поры, и, соответственно, индукцию апоптоза [49].

В ряде случаев выход цитохрома *c* происходит по пути, независимому от белков Bax или Bak [50]. Пермеабиллизация может происходить вследствие индукции так называемой неспецифической проницаемости митохондриальной мембраны (mitochondrial permeability transition, MPT) вследствие открытия неспецифической поры во внутренней мембране митохондрий [51]. Открытие сопровождается падением мембранного потенциала, неконтролируемым поступлением воды и растворенных веществ в матрикс митохондрий, что ведет к набуханию органелл. Вследствие набухания внутренняя мембрана расправляется, вызывая разрыв внешней мембраны и выход белков из межмембранного пространства в цитозоль. Этот механизм пермеабиллизации внешней митохондриальной мембраны более характерен для некротической гибели клеток, однако в ряде случаев наблюдается и

при апоптозе, в частности, когда пермеабиллизации подвергается небольшая субпопуляция митохондрий, находящихся в зонах повышенной концентрации ионов кальция (например, в непосредственной близости от эндоплазматического ретикулула), в то время как большая их часть остается интактной.

Таким образом, сохраняя интактность митохондрий, можно предотвратить развитие гибели клеток, тогда как воздействие на митохондрии с целью пермеабиллизации внешней митохондриальной мембраны может стимулировать клеточную гибель.

УЧАСТИЕ АФК В ГИБЕЛИ КЛЕТКИ

Как отмечалось выше, ключевое событие митохондриального пути апоптоза — выход цитохрома *c* из митохондрий — может быть опосредован как проапоптотическими белками семейства Bcl-2, так и открытием неспецифической поры во внутренней митохондриальной мембране. АФК способны стимулировать оба из этих путей. Так, АФК способствуют открытию неспецифической поры во внутренней мембране митохондрий вследствие окисления тиоловых групп переносчика адениновых нуклеотидов, одного из структурных компонентов поры [52]. Последующее набухание органелл и разрыв внешней митохондриальной мембраны приводят к выходу проапоптотических факторов (рис. 2, *a*). С другой стороны, АФК вызывают образование дисульфидных мостиков между мономерами Вах, что облегчает его встраивание во внешнюю мембрану с образованием поры [53]

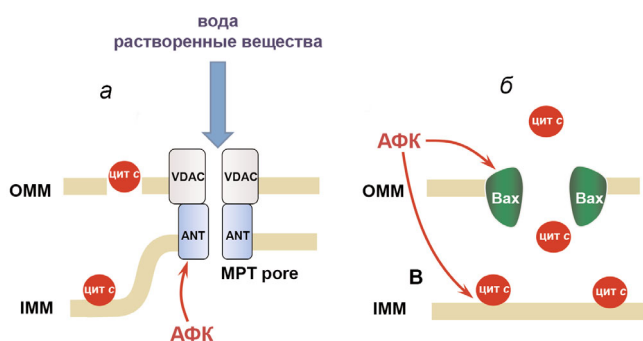


Рис. 2. АФК стимулируют пермеабиллизацию внешней мембраны митохондрий: *a* — вызывая индукцию неспецифической проницаемости в результате окисления сульфгидрильных групп переносчика адениновых нуклеотидов (ANT); *b* — вследствие образования дисульфидных мостиков между мономерами Вах, что облегчает их встраивание во внешнюю мембрану с образованием поры; *в* — в результате окисления кардиолипина, связывающего цитохром *c*, что приводит к увеличению пула свободного цитохрома *c*

(рис. 2, *б*). Кроме того, АФК способны окислять кардиолипин, связывающий цитохром *c* (рис. 2, *в*), что не только увеличивает пул свободного цитохрома *c* [54], но и способствует выходу проапоптотических факторов из митохондрий [55].

АФК могут также образовываться и в процессе апоптоза, что в данном случае является не причиной, а следствием индукции гибели клеток. Так, выход цитохрома *c* приводит к нарушению работы дыхательной цепи, что стимулирует утечку электронов с образованием супероксид радикала [56]. Кроме того, в качестве прооксиданта может выступать сам цитохром *c*, способный окислять связанный с ним кардиолипин во внутренней митохондриальной мембране [54]. Окисление катализируется благодаря пероксидазной активности цитохрома *c*. Образование АФК происходит и при стимуляции внешнего пути апоптоза воздействием на TNF-рецепторы для формирования сигнала, индуцирующего апоптоз [57]. Одним из объяснений этому служит расщепление каспазами протеинкиназы δ и последующая активация NADPH оксидазного комплекса (NOX4) [58]. Еще одним источником АФК в митохондриях апоптотических клеток является белок р66Shc, окислительно-восстановительный фермент, который использует восстановительные эквиваленты, полученные из митохондриальной цепи переноса электронов в результате окисления цитохрома *c* с образованием H_2O_2 в межмембранном пространстве [59]. Частично этот фермент локализован в митохондриях, где образует комплекс с митохондриальным Hsp70. При индукции апоптоза диссоциация этого комплекса сопровождается высвобождением мономерного р66Shc и его взаимодействие с цитохромом *c* ведет к образованию перекиси водорода. Редокс-дефектные мутанты р66Shc не способны стимулировать образование митохондриальных АФК и повреждение митохондрий *in vitro* или опосредовать митохондриальный апоптоз *in vivo*. В подобных ситуациях образование АФК служит своеобразной петлей амплификации, ускоряя гибель клетки.

Регулятором уровня АФК в клетке косвенно является транскрипционный фактор р53. Он не только отвечает за индукцию апоптоза, но и защищает геном от АФК. К примеру, одной из мишеней р53 является ген глутаминазы, которая катализирует превращение глутамин в предшественник антиоксиданта глутатиона — глутамат. Это способствует повышению содержания глутатиона в клетках, что снижает уровень АФК [60]. Подавление р53 стимулирует окислительное повреждение ДНК, повышает образование мутаций и нестабильность генома [61]. Таким

образом, при утрате p53 либо вследствие его мутации клетки могут подвергаться повышенному риску малигнизации, что и наблюдается в подавляющем большинстве опухолей. Однако в некоторых случаях активация p53, напротив, способствуют образованию АФК. Так, в клетках, чувствительных к зависимому от p53 апоптозу, стимуляция гибели сопровождалась образованием свободных радикалов, тогда как в резистентных клетках подобная активация не наблюдалась [62]. Одним из объяснений этому является тот факт, что p53 может оказывать влияние на потребление кислорода митохондриями, поддерживая активность цитохромоксидазы, одного из центров утечки электронов из дыхательной цепи [63].

В зависимости от концентрации АФК могут по-разному влиять на каталитическую активность каспаз – основных ферментов апоптоза. Так, в умеренных концентрациях перекись водорода активирует каспазы в результате стимуляции митохондриального пути апоптоза, но при увеличении ее концентрации возможна инактивация этих ферментов вследствие окисления цистеиновых остатков в каталитическом центре, что приведет к гибели клеток по некротическому типу [64]. Более того, избыточная выработка АФК может привести к изменению рН в цитозоле клетки, что снизит каталитическую активность каспаз [65]. В ряде исследований показано, что антиапоптотические белки семейства Bcl-2 обладают выраженной антиоксидантной активностью. Так, стимуляция экспрессии белка Bcl-2 защищает клетку от перекисного окисления липидов и тиолов, вызванных перекисью водорода [66]. Это, наряду с их способностью связывать проапоптотические белки, способствует предотвращению апоптоза.

Окислительный стресс играет первостепенную роль в инициации ферроптоза, одной из форм ПГК, зависящей от присутствия ионов железа и характеризующейся накоплением перекисей липидов. Ферроптоз связан с патологической клеточной гибелью при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезни Альцгеймера, Паркинсона, Хантингтона, инсульт, внутримозговое кровоизлияние, черепно-мозговая травма и им подобные [67]. Генетически и биохимически ферроптоз отличается от других форм регулируемой гибели клеток, в частности от апоптоза. Поскольку в ферроптозе весомую роль играют продукты перекисного окисления липидов, судьба клетки будет определяться ее антиоксидантным статусом. Гибель опухолевых клеток по механизму ферроптоза может быть вызвана подавлением зависимой от глутатиона антиоксидантной защиты, в частности глутати-

онпероксидазы 4 (GPX4), либо депривацией антиоксидантов, тогда как повышенная экспрессия этого фермента может внести вклад в развитие опухоли. Так, повышенное содержание GPX4 в клетках диффузной В-клеточной лимфомы наблюдалось у 35% пациентов, а клетки с повышенной экспрессией GPX4 были устойчивы к гибели, вызванной накоплением АФК [68]. Снижение содержания или ингибирование GPX4 также может быть вовлечено, при определенных обстоятельствах, в индукцию апоптоза [69] и некроптоза [70], что говорит о взаимопроникновении метаболических путей, регулирующих эти формы гибели клеток.

АФК способны стимулировать аутофагию, естественный процесс утилизации содержимого клетки – органелл и макромолекул, в клеточных компартментах, образующихся при слиянии аутофагосом с лизосомами при стрессорных воздействиях, таких как ишемия с последующей реперфузией, состояние гипоксии в опухолях, недостаток питательных веществ. Результатом прогрессирующей аутофагии может быть как гибель клеток, так и их выживание. Взаимосвязь между АФК и аутофагией проявляется в двух аспектах – индукция аутофагии в условиях окислительного стресса и подавление образования АФК при стимуляции аутофагии [71]. Аутофагия, направленная на митохондрии – митофагия, является своего рода контролем качества митохондрий в клетке. Митофагия позволяет клетке удалять поврежденные митохондрии либо органеллы, представляющие опасность для клетки, к примеру, генерирующие активные формы кислорода. Стимуляция аутофагии и митофагии может снизить эффект противоопухолевых препаратов, поскольку поврежденные митохондрии с пермеабиллизованной внешней мембраной и генерирующие АФК будут элиминироваться [72]. Это следует учитывать при выборе противоопухолевого препарата, а также не исключает применение ингибиторов аутофагии для усиления противоопухолевого эффекта.

АФК И ТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ

Способность АФК вызывать гибель клеток используется в противоопухолевой терапии [73]. Так, в настоящее время проводится большое количество исследований по изучению эффективности использования натуральных препаратов, способствующих стимуляции гибели клеток за счет продуцирования АФК. Было установлено, что добавление к клеткам рака простаты аурикулазина – препарата, вызывающего выработку свободных радикалов в клетках – приводит к

индукции апоптоза. Исследователи наблюдали интенсивную фрагментацию ДНК опухолевых клеток, а также расщепление в них мишени каспазы-3 белка—PARP, увеличение содержания белка AIF, а также смещение баланса между белками Bcl-2 семейства в сторону проапоптотических [74]. Обработка клеток колоректального рака человека гиненозидами (относятся к семейству тритерпеновых гликозидов) также приводила к повышенной продукции АФК, в результате стимулировался не только апоптоз, но и аутофагия. Более того, добавление этого агента вызывало задержку клеточного цикла в G0/G1-фазе, что вело к ингибированию роста опухоли [75].

На данный момент появляется все больше исследований возможностей целенаправленного воздействия на клетки злокачественных опухолей. Так, была выдвинута модель, предполагающая использование молекул, стимулирующих выработку АФК исключительно в клетках малигнизированных тканей [76]. Появился целый ряд соединений под общим названием митоканы (mitocans, что является сочетанием слов MITOchondria и CANcer) [77]. Одним из таких соединений является производное альфа-токоферола — альфа-токоферил сукцинат. Связываясь с комплексом II дыхательной цепи митохондрий, он стимулирует утечку электронов и образование АФК. Благодаря воздействию на митохондрии, альфа-токоферил сукцинат способен вызывать гибель клеток, резистентных к терапии, в частности в гипоксических условиях [78], а также вследствие амплификации протоонкогена *MYC* [79]. Данный метод может быть применен на практике в сочетании с химиотерапией, что позволит увеличить эффект терапии в целом, а также снизить побочные эффекты противоопухолевых препаратов. На генерации АФК основан метод фотодинамической терапии опухолей. Фотосенсибилизаторы, к примеру, производные порфиринов, конъюгированные с глюкозой [80], способны селективно накапливаться в ткани опухолей и при локальном воздействии облучения определенной длины волны генерировать АФК, в частности синглетный кислород, стимулируя гибель опухолевых клеток.

Таким образом, стимуляция окислительного стресса в опухолевых клетках является эффективной стратегией их элиминации. К сожалению, при этом могут страдать и здоровые ткани, поэтому поиск путей их защиты является насущным вопросом противоопухолевой терапии.

Действие препаратов, традиционно используемых в противоопухолевой терапии, нередко связано с образованием АФК в количестве, пре-

вышающем защитный порог опухолевой клетки, что вызывает ее гибель. Таким свойством обладает, к примеру, доксорубин, соединение, повреждающее ДНК, но при этом стимулирующее образование АФК [81]. Аналогичным действием обладают и другие противоопухолевые препараты, такие как цисплатин и этопозид. В этой ситуации использование антиоксидантов защитит опухолевую клетку от разрушительного действия АФК, что может существенно снизить терапевтический эффект [82]. Однако не все вещества, обладающие антиоксидантной активностью, способны защищать клетки от гибели; некоторые антиоксиданты могут, зачастую, способствовать развитию окислительного стресса и запуску каскада реакций, приводящих к апоптозу. Так, добавление галловой кислоты — природного растительного фенола с антиоксидантной активностью — к клеткам острого промиелоцитарного лейкоза HL-60RG вызывало апоптоз на фоне накопления перекиси водорода и супероксидного радикала. Следует отметить, что продукция АФК была вызвана не в результате антиоксидантной активности вещества, а вследствие нарушения гомеостаза клетки по Ca^{2+} [83]. Другой пример, диферулоилметан, или куркумин, — вещество полифенольной структуры, часто применяющееся в качестве приправы и красителя в пищевых продуктах. Как отмечалось, куркумин обладает выраженной антиоксидантной активностью: так, он способен предотвратить развитие окислительного стресса в эпителиальных клетках сосудов [84]. Однако недавние исследования подтверждают также наличие у куркумина и прооксидантной активности [85]. Так, куркумин индуцировал апоптоз в клетках острого промиелоцитарного лейкоза, а воздействие таких антиоксидантов, как NAC, L-аскорбиновая кислота, токоферол, каталаза, SOD, снижало гибель клеток, что свидетельствует о свободно-радикальном механизме индукции апоптоза [86]. Совместное добавление галловой кислоты и куркумина к клеткам рака молочной железы продемонстрировало положительные терапевтические эффекты, что было связано с генерацией АФК в опухолевых клетках, истощением в них глутатиона, повышением содержания проапоптотического белка Bax, снижением содержания антиапоптотического белка Bcl-2, и сопровождалось процессингом каспазы-3 и ее активацией [85]. Некоторые соединения, в частности, витамин С, обладающие выраженной антиоксидантной активностью, при определенных концентрациях способны индуцировать апоптоз, выступая в качестве прооксиданта [87]. Так, добавление витамина С повышало содержание TRAIL-лиганда,

участвующего в реализации рецептор-зависимого сигнального пути апоптоза, а также активации проапоптотического белка Вах и каспаз. Исходя из этого, можно заключить, что некоторые антиоксиданты, в силу своих структурных особенностей и в зависимости от концентрации, способны стимулировать продукцию АФК, а также увеличивать восприимчивость клеток к проапоптотическим воздействиям. Следует отметить, что эффективность используемого химиотерапевтического препарата может быть различной в зависимости от метаболического состояния опухоли. Так, снижение антиоксидантного статуса клетки нейробластомы депривацией глутамина подавляло апоптоз, вызванный этопозидом, но при этом стимулировало гибель, вызванную цисплатином. В условиях депривации глутамина подавление апоптоза в клетках, обработанных этопозидом, было результатом снижения экспрессии транскрипционного фактора р53. Тогда как в случае цисплатина стимуляция апоптоза объяснялась активацией капазы-8, вследствие снижения уровня ее ингибитора FLIP-S [88].

К сожалению, противоопухолевая терапия, основанная на выработке чрезмерного количества АФК, приводит к гибели не только опухолевых, но и нормальных клеток. Так, развитие доксорубин-опосредованной кардиомиопатии и повреждение кардиомиоцитов является одним из основных побочных эффектов лечения данным химиотерапевтическим препаратом [89]. В этих условиях использование антиоксидантов позволило бы защитить здоровые ткани. Как было сказано выше, противоопухолевое действие доксорубина основано как на стимуляции экспрессии р53 вследствие повреждения ДНК, так и на индукции окислительного стресса. Сопоставление механизмов индукции апоптоза в нормальных клетках (клетки эндотелия и кардиомиоциты) и опухолевых клетках (клетки тератокарциномы яичника РА-1 и рака молочной железы MCF-7) показало, что в эндотелиальных клетках активация каспазы-3, опосредованная АФК, предшествовала активации р53, тогда как в опухолевых клетках доксорубин вызывал раннюю активацию р53, что вело к активации каспазы-3 и фрагментации ДНК. По мнению авторов, активация р53 в нормальных клетках не столь существенна для индукции апоптоза по сравнению с опухолевыми клетками. Действительно, ингибитор р53, пифитрин- α , полностью подавлял активацию р53 как в опухолевых, так и в нормальных клетках, однако при этом подавление апоптоза наблюдалось лишь в клетках опухоли. Напротив, добавка в качестве антиоксидантов металлопорфиринов либо стимуляция

экспрессии глутатионпероксидазы подавляла апоптоз в эндотелиальных клетках и кардиомиоцитах, но не в клетках опухоли. Обнаруженное механистическое различие в действии доксорубина на нормальные и опухолевые клетки позволит разработать новые препараты, способные селективно подавлять токсические эффекты доксорубина, не затрагивая его противоопухолевые эффекты [90]. Так, сочетанная терапия клеток рака молочной железы с использованием доксорубина и каротиноидов, обладающих антиоксидантной активностью, продемонстрировала положительные эффекты – каротиноиды способствовали увеличению цитотоксичности в опухолевых клетках без повышения таковой в нормальных [91]. Таким образом, добавление в ряде случаев антиоксидантов может предотвратить накопление повреждений в клетках окружающих неопухолевых тканей, не влияя при этом на чувствительность опухолевых клеток к противоопухолевой терапии. Исходя из этого, к выбору антиоксидантов для защиты нормальных тканей в условиях химиотерапии следует подходить с осторожностью.

АНТИОКСИДАНТЫ И ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ: ЗА И ПРОТИВ

В последние десятилетия в лечении онкологических заболеваний широко применяют лучевую (или радиационную) терапию. Ее целью является стимуляция повреждений в ДНК опухолевых клеток, которые в большей степени чувствительны к облучению из-за их предрасположенности к неконтролируемому активному делению. Радиация может воздействовать на клетки напрямую, вызывая повреждение молекул ДНК, а также косвенно через накопление АФК, образующихся в результате воздействия излучения на молекулы воды. Это ведет к накоплению гидроксильных радикалов, обладающих наиболее разрушительной силой, супероксидов радикалов и других окислителей, в том числе перекиси водорода. Так как антиоксиданты способны нейтрализовать действие АФК в клетках, неоднократно было высказано предположение, что употребление антиоксидантов в качестве пищевых добавок во время лучевой терапии может вызвать устойчивость опухолевых клеток к радиации [92], в частности, было установлено, что витамин Е снижает действие облучения как на нормальные, так и на злокачественные клетки [93]. В клетках острого миелоидного лейкоза, к которым добавлялся витамин С, также наблюдалось снижение апоптоза, индуцированного воздействием радиационного из-



Рис. 3. Умеренно повышенное образование АФК, сбалансированное работой антиоксидантных систем клетки, поддерживает пролиферацию опухолевых клеток и играет важную роль в процессах метастазирования. Неконтролируемое образование АФК под действием противоопухолевых препаратов в количестве, превышающем мощности защитных систем клетки, будет вызывать гибель опухолевых клеток. Применение антиоксидантов способно сдерживать как пролиферацию, так и метастазирование. Однако использование антиоксидантов в процессе противоопухолевой терапии будет подавлять гибель клеток, снижая ее эффективность

лучения [94]. При этом во многих исследованиях отмечаются отрицательные последствия использования антиоксидантов при лучевой терапии в целом [82]. Так, например, прием антиоксидантов во время радиационной терапии рака молочной железы снижал общую выживаемость, а также повышал вероятность рецидивов заболевания [95]. Эти работы демонстрируют, что, несмотря на способность уменьшать побочные эффекты, прием высоких доз антиоксидантов может привести к снижению эффективности лучевой терапии в целом.

Несмотря на это, предполагается, что антиоксиданты могут снижать интенсивность радиационного воздействия на нормальные клетки, не повышая устойчивости опухолевых клеток к излучению. Так, было показано, что добавление витамина Е в условиях лучевой терапии предотвращает накопление повреждений в нормальных клетках, усиливая воздействие излучения на опухолевые клетки, в результате чего подавляется рост опухоли [96]. Недавние исследования демонстрируют положительные эффекты от внутривенного приема аскорбиновой кислоты (витамина С) во время лучевой терапии при аденокарциноме поджелудочной железы. Было установлено, что витамин С усиливает воздействие радиации на опухолевые клетки, защищая клетки немалигнизированных тканей от радиационного воздействия [97].

Снижение побочных эффектов лучевой терапии в случае приема пациентами антиоксидантов было продемонстрировано в целом ряде работ [98, 99]. Одним из последствий облучения является хронический лучевой проктит – воспаление слизистой оболочки прямой кишки, часто развивающееся после тазового облучения.

Показано, что витамины Е и С способны снизить данный побочный эффект после лучевой терапии; в частности, пациенты с раком простаты и гинекологическими опухолями, принимающие данные антиоксиданты в течение года, сообщили об устойчивом снижении симптомов заболеваний [98]. Еще одним частым осложнением после облучения брюшной или тазовой полости является радиационный энтерит. Было также установлено, что добавление антиоксидантов приводит к снижению повреждения клеток, вызванного накоплением в них АФК. Совместный прием витамина Е и пентоксифиллина (не обладающего выраженными антиоксидантными свойствами) вызывал регрессию фиброза, индуцированного радиацией [100].

В целом отмечается, что пациенты, принимающие антиоксиданты, лучше переносят лучевую терапию [101]. Это может быть связано с тем, что в тканях, подверженных воздействию радиации, наблюдается истощение пула некоторых антиоксидантов; в частности, было показано снижение содержания витаминов С и Е в тканях после облучения всего тела рентгеновскими лучами [102]. Более того, с возрастом выработка эндогенных антиоксидантов в тканях снижается, а также уменьшается способность клеток к репарации ДНК. Исследование антиоксидантных свойств плазмы людей в возрасте от 30 до 80 лет продемонстрировало обратную зависимость от возраста [103]. Таким образом, можно предположить, что добавление антиоксидантов во время лучевой терапии позволит восполнить их недостаток в тканях, повышая устойчивость неопухолевых клеток к радиационному воздействию.

Антиоксиданты способны подавлять пролиферативные сигналы в опухолевых клетках, тем самым предотвращая развитие и метастазирование опухолей. Однако в условиях терапии опухоли с использованием соединений, стимулирующих окислительный стресс, антиоксиданты будут снижать эффективность терапии (рис. 3).

В настоящее время проводится множество исследований, целью которых является дать окончательный ответ на вопрос, является ли прием антиоксидантов в терапии злокачественных опухолей целесообразным и безопасным. Несмотря на большое количество уже имеющихся научных данных, спрогнозировать путь, по которому будет реализовываться ответ клеток на добавление к ним того или иного антиоксиданта, по-прежнему является сложной задачей. Механизм, согласно которому антиоксидант будет действовать на клетки, зависит не только от его природы и концентрации, но и от этиологии клеток, которые подвергаются воздействию.

Именно поэтому в основе успешного использования антиоксидантов в терапии опухолей должны лежать индивидуальный подход в каждом отдельном случае заболевания.

Благодарности. Авторы выражают благодарность проф. Б.Д. Животовскому за помощь в работе над рукописью, ценные замечания и предложения. Мы приносим свои извинения тем авторам, чьи публикации не могли быть процитированы в силу ограниченного объема нашего обзора.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант 19-14-00122). Работа в лабораториях авторов также поддерживается грантами РФФИ (20-015-00105), Шведским (190345) и Стокгольмским (181301) онкологическими фондами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая работа не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hanahan, D., and Weinberg, R. A. (2000) The hallmarks of cancer, *Cell*, **100**, 57-70, doi: 10.1016/s0092-8674(00)81683-9.
- Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S. A., Abrams, J. M., Adam, D., et al. (2018) Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2018, *Cell Death Differ.*, **25**, 486-541, doi: 10.1038/s41418-017-0012-4.
- Halliwell, B. (1999) Oxygen and nitrogen are pro-carcinogens. Damage to DNA by reactive oxygen, chlorine and nitrogen species: measurement, mechanism and the effects of nutrition, *Mutat. Res.*, **443**, 37-52, doi: 10.1016/s1383-5742(99)00009-5.
- Andreyev, A. Y., Kushnareva, Y. E., Murphy, A. N., and Starkov, A. A. (2015) Mitochondrial ROS metabolism: 10 years later, *Biochemistry (Moscow)*, **80**, 517-531, doi: 10.1134/S0006297915050028.
- Gaweska, H., and Fitzpatrick, P. F. (2011) Structures and mechanism of the monoamine oxidase family, *Biomol. Concepts*, **2**, 365-377, doi: 10.1515/BMC.2011.030.
- Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., et al. (2018) Oxidative stress, aging and diseases, *Clin. Interv. Aging*, **13**, 757-772, doi: 10.2147/CIA.S158513.
- Schroder, K., Zhang, M., Benkhoff, S., Mieth, A., Pliquett, R., et al. (2012) Nox4 is a protective reactive oxygen species generating vascular NADPH oxidase, *Circ. Res.*, **110**, 1217-1225, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.267054.
- Meng, X. M., Ren, G. L., Gao, L., Yang, Q., Li, H. D., et al. (2018) NADPH oxidase 4 promotes cisplatin-induced acute kidney injury via ROS-mediated programmed cell death and inflammation, *Lab. Invest.*, **98**, 63-78, doi: 10.1038/labinvest.2017.120.
- Haag-Liautard, C., Coffey, N., Houle, D., Lynch, M., Charlesworth, B., and Keightley, P. D. (2008) Direct estimation of the mitochondrial DNA mutation rate in *Drosophila melanogaster*, *PLoS Biol.*, **6**, e204, doi: 10.1371/journal.pbio.0060204.
- Elchuri, S., Oberley, T. D., Qi, W., Eisenstein, R. S., Jackson Roberts, L., et al. (2005) CuZnSOD deficiency leads to persistent and widespread oxidative damage and hepatocarcinogenesis later in life, *Oncogene*, **24**, 367-380, doi: 10.1038/sj.onc.1208207.
- Li, Y., Huang, T. T., Carlson, E. J., Melov, S., Ursell, P. C., et al. (1995) Dilated cardiomyopathy and neonatal lethality in mutant mice lacking manganese superoxide dismutase, *Nat. Genet.*, **11**, 376-381, doi: 10.1038/ng1295-376.
- Thannickal, V. J., and Fanburg, B. L. (1995) Activation of an H2O2-generating NADH oxidase in human lung fibroblasts by transforming growth factor beta 1, *J. Biol. Chem.*, **270**, 30334-30338, doi: 10.1074/jbc.270.51.30334.
- Meier, B., Radeke, H. H., Selle, S., Younes, M., Sies, H., Resch, K., and Habermehl, G. G. (1989) Human fibroblasts release reactive oxygen species in response to interleukin-1 or tumour necrosis factor-alpha, *Biochem. J.*, **263**, 539-545, doi: 10.1042/bj2630539.
- Redza-Dutordoir, M., and Averill-Bates, D. A. (2016) Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species, *Biochim. Biophys. Acta*, **1863**, 2977-2992, doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.09.012.
- Kim, S. Y., Park, C., Jang, H. J., Kim, B. O., Bae, H. W., et al. (2019) Antibacterial strategies inspired by the oxidative stress and response networks, *J. Microbiol.*, **57**, 203-212, doi: 10.1007/s12275-019-8711-9.
- Wu, M. Y., Yang, G. T., Liao, W. T., Tsai, A. P., Cheng, Y. L., et al. (2018) Current mechanistic concepts in ischemia and reperfusion injury, *Cell. Physiol. Biochem.*, **46**, 1650-1667, doi: 10.1159/000489241.
- Rodic, S., and Vincent, M. D. (2018) Reactive oxygen species (ROS) are a key determinant of cancer's metabolic phenotype, *Int. J. Cancer*, **142**, 440-448, doi: 10.1002/ijc.31069.
- Irani, K., Xia, Y., Zweier, J. L., Sollott, S. J., Der, C. J., Fearon, E. R., Sundaresan, M., Finkel, T., and Goldschmidt-Clermont, P. J. (1997) Mitogenic signaling mediated by oxidants in Ras-transformed fibroblasts, *Science*, **275**, 1649-1652, doi: 10.1126/science.275.5306.1649.
- Vafa, O., Wade, M., Kern, S., Beeche, M., Pandita, T. K., Hampton, G. M., and Wahl, G. M. (2002) c-Myc can induce DNA damage, increase reactive oxygen species, and mitigate p53 function: a mechanism for oncogene-induced genetic instability, *Mol. Cell*, **9**, 1031-1044, doi: 10.1016/s1097-2765(02)00520-8.
- Hole, P. S., Pearn, L., Tonks, A. J., James, P. E., Burnett, A. K., Darley, R. L., and Tonks, A. (2010) Ras-induced reactive oxygen species promote growth factor-independent proliferation in human CD34⁺ hematopoietic progenitor cells, *Blood*, **115**, 1238-1246, doi: 10.1182/blood-2009-06-222869.
- Semenza, G. L. (2003) Targeting HIF-1 for cancer therapy, *Nat. Rev. Cancer*, **3**, 721-732, doi: 10.1038/nrc1187.
- Chandel, N. S., McClintock, D. S., Feliciano, C. E., Wood, T. M., Melendez, J. A., Rodriguez, A. M., and Schumacker, P. T. (2000) Reactive oxygen species generated at mitochondrial complex III stabilize hypoxia-inducible factor-1alpha during hypoxia: a mechanism of O₂ sensing, *J. Biol. Chem.*, **275**, 25130-25138, doi: 10.1074/jbc.M001914200.
- Aggarwal, V., Tuli, H. S., Varol, A., Thakral, F., Yerer, M. B., et al. (2019) Role of reactive oxygen species in cancer progression: molecular mechanisms and recent advancements, *Biomolecules*, **9**, doi: 10.3390/biom9110735.
- Kanbagli, O., Ozdemirler, G., Bulut, T., Yamaner, S., Aykac-Toker, G., and Uysal, M. (2000) Mitochondrial lipid peroxides and antioxidant enzymes in colorectal ade-

- nocarcinoma tissues, *Jpn. J. Cancer Res.*, **91**, 1258-1263, doi: 10.1111/j.1349-7006.2000.tb00912.x.
25. Cobbs, C. S., Levi, D. S., Aldape, K., and Israel, M. A. (1996) Manganese superoxide dismutase expression in human central nervous system tumors, *Cancer Res.*, **56**, 3192-3195.
 26. Wang, M., Kirk, J. S., Venkataraman, S., Domann, F. E., Zhang, H. J., et al. (2005) Manganese superoxide dismutase suppresses hypoxic induction of hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor, *Oncogene*, **24**, 8154-8166, doi: 10.1038/sj.onc.1208986.
 27. Nakata, T., Suzuki, K., Fujii, J., Ishikawa, M., Tatsumi, H., et al. (1992) High expression of manganese superoxide dismutase in 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced ovarian cancer and increased serum levels in the tumor-bearing rats, *Carcinogenesis*, **13**, 1941-1943, doi: 10.1093/carcin/13.10.1941.
 28. Nunes, S. C., and Serpa, J. (2018) Glutathione in ovarian cancer: a double-edged sword, *Int. J. Mol. Sci.*, **19**, doi: 10.3390/ijms19071882.
 29. Chan, J. M., Darke, A. K., Penney, K. L., Tangen, C. M., et al. (2016) Selenium- or vitamin E-related gene variants, interaction with supplementation, and risk of high-grade prostate cancer in select, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **25**, 1050-1058, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0104.
 30. Singh, A., Misra, V., Thimmulappa, R. K., Lee, H., Ames, S., et al. (2006) Dysfunctional KEAP1-NRF2 interaction in non-small-cell lung cancer, *PLoS Med.*, **3**, e420, doi: 10.1371/journal.pmed.0030420.
 31. Oberley, L. W. (2001) Anticancer therapy by overexpression of superoxide dismutase, *Antioxid. Redox Signal.*, **3**, 461-472, doi: 10.1089/15230860152409095.
 32. Wang, J. Y., Wang, X., Wang, X. J., Zheng, B. Z., Wang, Y., Wang, X., and Liang, B. (2018) Curcumin inhibits the growth via Wnt/beta-catenin pathway in non-small-cell lung cancer cells, *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, **22**, 7492-7499, doi: 10.26355/eurev.201811.16290.
 33. Isakov, N. (2018) Protein kinase C (PKC) isoforms in cancer, tumor promotion and tumor suppression, *Semin. Cancer Biol.*, **48**, 36-52, doi: 10.1016/j.semcancer.2017.04.012.
 34. Knock, G. A., and Ward, J. P. (2011) Redox regulation of protein kinases as a modulator of vascular function, *Antioxid. Redox Signal.*, **15**, 1531-1547, doi: 10.1089/ars.2010.3614.
 35. Natarajan, K., Gottipati, K. R., Berhane, K., Samten, B., Pendurthi, U., and Boggaram, V. (2016) Proteases and oxidant stress control organic dust induction of inflammatory gene expression in lung epithelial cells, *Respir. Res.*, **17**, 137, doi: 10.1186/s12931-016-0455-z.
 36. Sagun, K. C., Cárcamo, J. M., and Golde, D. W. (2006) Antioxidants prevent oxidative DNA damage and cellular transformation elicited by the over-expression of c-MYC, *Mutat. Res.*, **593**, 64-79, doi: 10.1016/j.mrfmmm.2005.06.015.
 37. Gordan, J. D., Thompson, C. B., and Simon, M. C. (2007) HIF and c-Myc: sibling rivals for control of cancer cell metabolism and proliferation, *Cancer Cell*, **12**, 108-113, doi: 10.1016/j.ccr.2007.07.006.
 38. Dolcet, X., Llobet, D., Pallares, J., and Matias-Guiu, X. (2005) NF- κ B in development and progression of human cancer, *Virchows Arch.*, **446**, 475-482, doi: 10.1007/s00428-005-1264-9.
 39. Johnson, J., Thijssen, B., McDermott, U., Garnett, M., Wessels, L. F., and Bernards, R. (2016) Targeting the Rb-E2F pathway in breast cancer, *Oncogene*, **35**, 4829-4835, doi: 10.1038/onc.2016.32.
 40. Nevins, J. R. (2001) The Rb/E2F pathway and cancer, *Hum. Mol. Genet.*, **10**, 699-703, doi: 10.1093/hmg/10.7.699.
 41. De Jager, S. M., Maughan, S., Dewitte, W., Scofield, S., and Murray, J. A. (2005) The developmental context of cell-cycle control in plants, *Semin. Cell. Dev. Biol.*, **16**, 385-396, doi: 10.1016/j.semcdb.2005.02.004.
 42. Bakshi, S., Bergman, M., Dovrat, S., and Grossman, S. (2004) Unique natural antioxidants (NAOs) and derived purified components inhibit cell cycle progression by downregulation of ppRb and E2F in human PC3 prostate cancer cells, *FEBS Lett.*, **573**, 31-37, doi: 10.1016/j.febslet.2004.06.101.
 43. Henry, D., Brumaire, S., and Hu, X. (2019) Involvement of pRb-E2F pathway in green tea extract-induced growth inhibition of human myeloid leukemia cells, *Leuk. Res.*, **77**, 34-41, doi: 10.1016/j.leukres.2018.12.014.
 44. Sayin, V. I., Ibrahim, M. X., Larsson, E., Nilsson, J. A., Lindahl, P., and Bergo, M. O. (2014) Antioxidants accelerate lung cancer progression in mice, *Sci. Transl. Med.*, **6**, 221ra215, doi: 10.1126/scitranslmed.3007653.
 45. Wiel, C., Le Gal, K., Ibrahim, M. X., Jahangir, C. A., Kashif, M., et al. (2019) BACH1 stabilization by antioxidants stimulates lung cancer metastasis, *Cell*, **178**, 330-345.e322, doi: 10.1016/j.cell.2019.06.005.
 46. Lignitto, L., LeBoeuf, S. E., Homer, H., Jiang, S., Askenazi, M., et al. (2019) Nrf2 activation promotes lung cancer metastasis by inhibiting the degradation of Bach1, *Cell*, **178**, 316-329.e318, doi: 10.1016/j.cell.2019.06.003.
 47. Kumari, S., Badana, A. K., G, Mohan, M., Shailender, G., and Malla, R. (2018) Reactive oxygen species: a key constituent in cancer survival, *Biomark. Insights*, **13**, 1177271918755391, doi: 10.1177/1177271918755391.
 48. Gogvadze, V., Orrenius, S., and Zhivotovsky, B. (2008) Mitochondria in cancer cells: what is so special about them? *Trends Cell Biol.*, **18**, 165-173, doi: 10.1016/j.tcb.2008.01.006.
 49. Eskes, R., Desagher, S., Antonsson, B., and Martinou, J. C. (2000) Bid induces the oligomerization and insertion of Bax into the outer mitochondrial membrane, *Mol. Cell Biol.*, **20**, 929-935, doi: 10.1128/mcb.20.3.929-935.2000.
 50. Gogvadze, V., Orrenius, S., and Zhivotovsky, B. (2006) Multiple pathways of cytochrome c release from mitochondria in apoptosis, *Biochim. Biophys. Acta*, **1757**, 639-647, doi: 10.1016/j.bbabi.2006.03.016.
 51. Hunter, D. R., and Haworth, R. A. (1979) The Ca²⁺-induced membrane transition in mitochondria. I. The protective mechanisms, *Arch. Biochem. Biophys.*, **195**, 453-459, doi: 10.1016/0003-9861(79)90371-0.
 52. McStay, G. P., Clarke, S. J., and Halestrap, A. P. (2002) Role of critical thiol groups on the matrix surface of the adenine nucleotide translocase in the mechanism of the mitochondrial permeability transition pore, *Biochem. J.*, **367**, 541-548, doi: 10.1042/BJ20011672.
 53. Neuzil, J., Wang, X. F., Dong, L. F., Low, P., and Ralph, S. J. (2006) Molecular mechanism of "mitocan"-induced apoptosis in cancer cells epitomizes the multiple roles of reactive oxygen species and Bcl-2 family proteins, *FEBS Lett.*, **580**, 5125-5129, doi: 10.1016/j.febslet.2006.05.072.
 54. Ott, M., Robertson, J. D., Gogvadze, V., Zhivotovsky, B., and Orrenius, S. (2002) Cytochrome c release from mitochondria proceeds by a two-step process, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 1259-1263, doi: 10.1073/pnas.241655498.
 55. Kagan, V. E., Bayir, H. A., Belikova, N. A., Kapralov, O., Tyurina, Y. Y., et al. (2009) Cytochrome c/cardiophilin relations in mitochondria: a kiss of death, *Free Radic. Biol. Med.*, **46**, 1439-1453, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.03.004.
 56. Cai, J., and Jones, D. P. (1999) Mitochondrial redox signaling during apoptosis, *J. Bioenerg. Biomembr.*, **31**, 327-334, doi: 10.1023/a:1005423818280.
 57. Cabeça, T. K., de Mello Abreu, A., Andrette, R., de Souza Lino, V., Morale, M. G., et al. (2019) HPV-mediated resistance to TNF and TRAIL is characterized by global alterations in apoptosis regulatory factors, dysregulation of death receptors, and induction of ROS/RNS, *Int. J. Mol. Sci.*, **20**, doi: 10.3390/ijms20010198.

58. Choi, K., Ryu, S. W., Song, S., Choi, H., Kang, S. W., and Choi, C. (2010) Caspase-dependent generation of reactive oxygen species in human astrocytoma cells contributes to resistance to TRAIL-mediated apoptosis, *Cell. Death Differ.*, **17**, 833-845, doi: 10.1038/cdd.2009.154.
59. Giorgio, M., Migliaccio, E., Orsini, F., Paolucci, D., Moroni, M., et al. (2005) Electron transfer between cytochrome c and p66Shc generates reactive oxygen species that trigger mitochondrial apoptosis, *Cell*, **122**, 221-233, doi: 10.1016/j.cell.2005.05.011.
60. Hu, W., Zhang, C., Wu, R., Sun, Y., Levine, A., and Feng, Z. (2010) Glutaminase 2, a novel p53 target gene regulating energy metabolism and antioxidant function, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 7455-7460, doi: 10.1073/pnas.1001006107.
61. Sablina, A. A., Budanov, A. V., Ilyinskaya, G. V., Agapova, L. S., Kravchenko, J. E., and Chumakov, P. M. (2005) The antioxidant function of the p53 tumor suppressor, *Nat. Med.*, **11**, 1306-1313, doi: 10.1038/nm1320.
62. Johnson, T. M., Yu, Z. X., Ferrans, V. J., Lowenstein, R. A., and Finkel, T. (1996) Reactive oxygen species are downstream mediators of p53-dependent apoptosis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**, 11848-11852, doi: 10.1073/pnas.93.21.11848.
63. Matoba, S., Kang, J. G., Patino, W. D., Wragg, A., Boehm, M., et al. (2006) p53 regulates mitochondrial respiration, *Science*, **312**, 1650-1653, doi: 10.1126/science.1126863.
64. Hampton, M. B., and Orrenius, S. (1997) Dual regulation of caspase activity by hydrogen peroxide: implications for apoptosis, *FEBS Lett.*, **414**, 552-556, doi: 10.1016/s0014-5793(97)01068-5.
65. Akram, S., Teong, H. F., Fliegel, L., Pervaiz, S., and Clement, M. V. (2006) Reactive oxygen species-mediated regulation of the Na⁺-H⁺ exchanger 1 gene expression connects intracellular redox status with cells' sensitivity to death triggers, *Cell Death Differ.*, **13**, 628-641, doi: 10.1038/sj.cdd.4401775.
66. Pohl, S. O., Agostino, M., Dharmarajan, A., and Pervaiz, S. (2018) Cross talk between cellular redox state and the anti-apoptotic protein Bcl-2, *Antioxid. Redox Signal.*, **29**, 1215-1236, doi: 10.1089/ars.2017.7414.
67. Stockwell, B. R., Friedmann Angeli, J. P., Bayir, H., Bush, A. I., Conrad, M., et al. (2017) Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology and disease, *Cell*, **171**, 273-285, doi: 10.1016/j.cell.2017.09.021.
68. Kinowaki, Y., Kurata, M., Ishibashi, S., Ikeda, M., Tatsuzawa, A., et al. (2018) Glutathione peroxidase 4 overexpression inhibits ROS-induced cell death in diffuse large B-cell lymphoma, *Lab. Invest.*, **98**, 609-619, doi: 10.1038/s41374-017-0008-1.
69. Lubos, E., Loscalzo, J., and Handy, D. E. (2011) Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities, *Antioxid. Redox Signal.*, **15**, 1957-1997, doi: 10.1089/ars.2010.3586.
70. Canli, O., Alankus, Y. B., Grootjans, S., Vegi, N., Hultner, L., et al. (2016) Glutathione peroxidase 4 prevents necroptosis in mouse erythroid precursors, *Blood*, **127**, 139-148, doi: 10.1182/blood-2015-06-654194.
71. Li, L., Tan, J., Miao, Y., Lei, P., and Zhang, Q. (2015) ROS and autophagy: interactions and molecular regulatory mechanisms, *Cell Mol. Neurobiol.*, **35**, 615-621, doi: 10.1007/s10571-015-0166-x.
72. Abdrakhmanov, A., Kulikov, A. V., Luchkina, E. A., Zhivotovsky, B., and Gogvadze, V. (2019) Involvement of mitophagy in cisplatin-induced cell death regulation, *Biol. Chem.*, **400**, 161-170, doi: 10.1515/hsz-2018-0210.
73. Raza, M. H., Siraj, S., Arshad, A., Waheed, U., Aldakheel, F., Alduraywish, S., and Arshad, M. (2017) ROS-modulated therapeutic approaches in cancer treatment, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **143**, 1789-1809, doi: 10.1007/s00432-017-2464-9.
74. Cho, H. D., Lee, J. H., Moon, K. D., Park, K. H., Lee, M. K., and Seo, K. I. (2018) Auriculasin-induced ROS causes prostate cancer cell death via induction of apoptosis, *Food Chem. Toxicol.*, **111**, 660-669, doi: 10.1016/j.fct.2017.12.007.
75. Wu, Q., Deng, J., Fan, D., Duan, Z., Zhu, C., Fu, R., and Wang, S. (2018) Ginsenoside Rh4 induces apoptosis and autophagic cell death through activation of the ROS/JNK/p53 pathway in colorectal cancer cells, *Biochem. Pharmacol.*, **148**, 64-74, doi: 10.1016/j.bcp.2017.12.004.
76. Nicco, C., and Batteux, F. (2017) ROS modulator molecules with therapeutic potential in cancers treatments, *Molecules*, **23**, doi: 10.3390/molecules23010084.
77. Biasutto, L., Dong, L. F., Zoratti, M., and Neuzil, J. (2010) Mitochondrially targeted anti-cancer agents, *Mitochondrion*, **10**, 670-681, doi: 10.1016/j.mito.2010.06.004.
78. Kulikov, A. V., Vdovin, A. S., Zhivotovsky, B., and Gogvadze, V. (2014) Targeting mitochondria by alpha-tocopheryl succinate overcomes hypoxia-mediated tumor cell resistance to treatment, *Cell Mol. Life Sci.*, **71**, 2325-2333, doi: 10.1007/s00018-013-1489-8.
79. Kruspig, B., Nilchian, A., Bejarano, I., Orrenius, S., Zhivotovsky, B., and Gogvadze, V. (2012) Targeting mitochondria by alpha-tocopheryl succinate kills neuroblastoma cells irrespective of MycN oncogene expression, *Cell Mol. Life Sci.*, **69**, 2091-2099, doi: 10.1007/s00018-012-0918-4.
80. Ito, H., and Matsui, H. (2016) Mitochondrial reactive oxygen species and photodynamic therapy, *Laser Ther.*, **25**, 193-199, doi: 10.5978/islsm.16-OR-15.
81. Ubezio, P., and Civoli, F. (1994) Flow cytometric detection of hydrogen peroxide production induced by doxorubicin in cancer cells, *Free Radic. Biol. Med.*, **16**, 509-516, doi: 10.1016/0891-5849(94)90129-5.
82. Lawenda, B. D., Kelly, K. M., Ladas, E. J., Sagar, S. M., Vickers, A., and Blumberg, J. B. (2008) Should supplemental antioxidant administration be avoided during chemotherapy and radiation therapy? *J. Natl. Cancer Inst.*, **100**, 773-783, doi: 10.1093/jnci/djn148.
83. Isuzugawa, K., Inoue, M., and Ogihara, Y. (2001) Ca²⁺-dependent caspase activation by gallic acid derivatives, *Biol. Pharm. Bull.*, **24**, 844-847, doi: 10.1248/bpb.24.844.
84. Motterlini, R., Foresti, R., Bassi, R., and Green, C. J. (2000) Curcumin, an antioxidant and anti-inflammatory agent, induces heme oxygenase-1 and protects endothelial cells against oxidative stress, *Free Radic. Biol. Med.*, **28**, 1303-1312, doi: 10.1016/s0891-5849(00)00294-x.
85. Moghtaderi, H., Sepehri, H., Delphi, L., and Attari, F. (2018) Gallic acid and curcumin induce cytotoxicity and apoptosis in human breast cancer cell MDA-MB-231, *Bioimpacts*, **8**, 185-194, doi: 10.15171/bi.2018.21.
86. Kuo, M. L., Huang, T. S., and Lin, J. K. (1996) Curcumin, an antioxidant and anti-tumor promoter, induces apoptosis in human leukemia cells, *Biochim. Biophys. Acta*, **1317**, 95-100, doi: 10.1016/s0925-4439(96)00032-4.
87. Sant, D. W., Mustafi, S., Gustafson, C. B., Chen, J., Slingerland, J. M., and Wang, G. (2018) Vitamin C promotes apoptosis in breast cancer cells by increasing TRAIL expression, *Sci. Rep.*, **8**, 5306, doi: 10.1038/s41598-018-23714-7.
88. Valter, K., Chen, L., Kruspig, B., Maximchik, P., Cui, H., Zhivotovsky, B., and Gogvadze, V. (2017) Contrasting effects of glutamine deprivation on apoptosis induced by conventionally used anticancer drugs, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Res.*, **1864**, 498-506, doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.12.016.
89. Renu, K., Abilash, V. G., Tirupathi Pichiah, P. B., and Arunachalam, S. (2018) Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy – an update, *Eur. J.*

- Pharmacol.*, **818**, 241-253, doi: 10.1016/j.ejphar.2017.10.043.
90. Wang, S., Konorev, E. A., Kotamraju, S., Joseph, J., Kalivendi, S., and Kalyanaraman, B. (2004) Doxorubicin induces apoptosis in normal and tumor cells via distinctly different mechanisms. Intermediacy of H₂O₂- and p53-dependent pathways, *J. Biol. Chem.*, **279**, 25535-25543, doi: 10.1074/jbc.M400944200.
 91. Vijay, K., Sowmya, P. R., Arathi, B. P., Shilpa, S., Shwetha, H. J., Raju, M., Baskaran, V., and Lakshminarayana, R. (2018) Low-dose doxorubicin with carotenoids selectively alters redox status and upregulates oxidative stress-mediated apoptosis in breast cancer cells, *Food Chem. Toxicol.*, **118**, 675-690, doi: 10.1016/j.fct.2018.06.027.
 92. D'Andrea, G. M. (2005) Use of antioxidants during chemotherapy and radiotherapy should be avoided, *CA Cancer J. Clin.*, **55**, 319-321, doi: 10.3322/canjclin.55.5.319.
 93. Sakamoto, K., and Sakka, M. (1973) Reduced effect of irradiation on normal and malignant cells irradiated *in vivo* in mice pretreated with vitamin E, *Br. J. Radiol.*, **46**, 538-540, doi: 10.1259/0007-1285-46-547-538.
 94. Witenberg, B., Kletter, Y., Kalir, H. H., Raviv, Z., Fenig, E., et al. (1999) Ascorbic acid inhibits apoptosis induced by X irradiation in HL60 myeloid leukemia cells, *Radiat. Res.*, **152**, 468-478.
 95. Jung, A. Y., Cai, X., Thoene, K., Obi, N., Jaskulski, S., et al. (2019) Antioxidant supplementation and breast cancer prognosis in postmenopausal women undergoing chemotherapy and radiation therapy, *Am. J. Clin. Nutr.*, **109**, 69-78, doi: 10.1093/ajcn/nqy223.
 96. Prasad, K. N., Kumar, B., Yan, X. D., Hanson, A. J., and Cole, W. C. (2003) Alpha-tocopheryl succinate, the most effective form of vitamin E for adjuvant cancer treatment: a review, *J. Am. Coll. Nutr.*, **22**, 108-117, doi: 10.1080/07315724.2003.10719283.
 97. Alexander, M. S., Wilkes, J. G., Schroeder, S. R., Buettner, G. R., Wagner, B. A., et al. (2018) Pharmacologic ascorbate reduces radiation-induced normal tissue toxicity and enhances tumor radiosensitization in pancreatic cancer, *Cancer Res.*, **78**, 6838-6851, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-1680.
 98. Kennedy, M., Bruninga, K., Mutlu, E. A., Losurdo, J., Choudhary, S., and Keshavarzian, A. (2001) Successful and sustained treatment of chronic radiation proctitis with antioxidant vitamins E and C, *Am. J. Gastroenterol.*, **96**, 1080-1084, doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03742.x.
 99. Moss, R. W. (2007) Do antioxidants interfere with radiation therapy for cancer? *Integr. Cancer Ther.*, **6**, 281-292, doi: 10.1177/1534735407305655.
 100. Delanian, S., Balla-Mekias, S., and Lefaix, J. L. (1999) Striking regression of chronic radiotherapy damage in a clinical trial of combined pentoxifylline and tocopherol, *J. Clin. Oncol.*, **17**, 3283-3290, doi: 10.1200/JCO.1999.17.10.3283.
 101. Jaakkola, K., Lahteenmaki, P., Laakso, J., Harju, E., Tykka, H., and Mahlberg, K. (1992) Treatment with antioxidant and other nutrients in combination with chemotherapy and irradiation in patients with small-cell lung cancer, *Anticancer Res.*, **12**, 599-606.
 102. Umegaki, K., Aoki, S., and Esashi, T. (1995) Whole body X-ray irradiation to mice decreases ascorbic acid concentration in bone marrow: comparison between ascorbic acid and vitamin E, *Free Radic. Biol. Med.*, **19**, 493-497, doi: 10.1016/0891-5849(95)00033-t.
 103. Lenton, K. J., and Greenstock, C. L. (1999) Ability of human plasma to protect against ionising radiation is inversely correlated with age, *Mech. Ageing Dev.*, **107**, 15-20, doi: 10.1016/s0047-6374(98)00128-6.

REACTIVE OXYGEN SPECIES AND ANTIOXIDANTS IN CARCINOGENESIS AND TUMOR THERAPY

Review

S. M. Vostrikova^{1,2}, A. B. Grinev², and V. G. Gogvadze^{1,3*}

¹ Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University, 119991 Moscow, Russia;
E-mail: vlad_gogvadze@rambler.ru

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991 Moscow, Russia

³ Division of Toxicology, Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Received July 14, 2020

Revised August 7, 2020

Accepted August 7, 2020

Strictly regulated balance between the formation and utilization of reactive oxygen species (ROS) is the basis of normal functioning of organisms. ROS play an important role in the regulation of many metabolic processes; however, excessive content of ROS leads to the development of various disorders, including oncological diseases, as a result of ROS-induced mutations in DNA. In tumors, high levels of oxygen radicals promote cell proliferation and metastasis. On the other hand, high content of ROS can trigger cell death, a phenomenon used in the antitumor therapy. Water- and lipid-soluble antioxidants, as well as antioxidant enzyme systems, can inhibit ROS generation; however, they should be used with caution. Antioxidants can suppress ROS-dependent cell proliferation and metastasis, but at the same time, they may inhibit the death of tumor cells if the antitumor therapeutic agents stimulate oxidative stress. The data on the role of antioxidants in the death of tumor cells and on the effects of antioxidants taken as dietary supplements during antitumor therapy, are contradictory. This review focuses on the mechanisms by which antioxidants can affect tumor and healthy cells.

Keywords: cancer, antioxidants, carcinogenesis, reactive oxygen species, programmed cell death, mitochondria