

УДК 577.12

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И РЕДОКС-ЗАВИСИМЫЙ СИГНАЛИНГ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Обзор

© 2022 Е.В. Калинина^{1*}, Л.А. Гаврилюк¹, В.С. Покровский²

¹ Российский университет дружбы народов, 117198 Москва, Россия; электронная почта: kalinina-ev@rudn.ru

² ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478 Москва, Россия

Поступила в редакцию 24.01.2022

После доработки 20.03.2022

Принята к публикации 20.03.2022

Возникновение и прогрессирование опухоли осложняется двойственной ролью активных форм кислорода (АФК) в этих процессах. Низкий уровень АФК необходим для многих внутриклеточных процессов метаболизма и пролиферации клеток, тогда как значительный рост уровня АФК может нарушать механизмы их регуляции, приводя к повреждению и гибели клеток. Длительный дисбаланс соотношения АФК/антиоксиданты и значительный рост уровня АФК на фоне снижения эффективности системы антиоксидантной защиты приводит к хроническому окислительному стрессу, вызывающему изменение редокс-зависимой регуляции и потенцированию опухолевой прогрессии. Многочисленные данные демонстрируют развитие окислительного стресса при раке простаты, который является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний. Однако причины его возникновения, изменения редокс-зависимого сигналинга и клеточного редокстаза всё ещё остаются малоизученными. В обзоре рассматривается состояние прооксидантных и антиоксидантных ферментных систем, дисбаланс которых приводит к развитию окислительного стресса при раке предстательной железы, оценивается изменение ключевых звеньев редокс-зависимого сигналинга и роль микроРНК в модуляции редокс-статуса опухолевых клеток.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак предстательной железы, окислительный стресс, антиоксидантные и прооксидантные ферменты, транскрипционные факторы Nrf2, NF-κB, редокс-зависимый сигналинг, микроРНК.

DOI: 10.31857/S0320972522040017, EDN: AQDUTG

ВВЕДЕНИЕ

Согласно статистическим данным ВОЗ, заболевания предстательной железы в последние десятилетия представляют серьёзную проблему во многих странах. Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространённым онкологическим заболеванием, и по частоте встречаемости он занимает второе место в структуре онкологической смертности после рака лёгкого [1]. Окислительный стресс, воспаление и передача сигналов андрогеновыми рецепторами (AR) играют ключевую роль в инициации, развитии и прогрессировании РПЖ. Активные формы кислорода (АФК) оказывают на

развитие злокачественных новообразований двойственное действие – либо инициируя онкогенез и поддерживая пролиферацию опухолевых клеток, либо вызывая их гибель. Генетические изменения обеспечивают выживание опухолевых клеток в присутствии высоких уровней АФК вследствие роста активности редокс-зависимых факторов транскрипции или увеличения содержания NADPH благодаря активации пентозофосфатного пути окисления глюкозы [2]. Многочисленные публикации подтверждают взаимосвязь между окислительным стрессом и воспалением, указывая на роль дефицита антиоксидантов при развитии процессов воспаления и РПЖ [3, 4].

В клетках РПЖ обнаружен высокий уровень окислительного стресса, который развивается в результате дисбаланса между прооксидантами и антиоксидантами и играет критическую роль в развитии и прогрессировании РПЖ [5, 6]. Установлено, что на ранней стадии развития рака опухолевые клетки подвергаются высокому окислительному стрессу (вследствие подавления активности антиоксидантных ферментов), который может приводить в последующем к ус-

Принятые сокращения: АФК – активные формы кислорода; РПЖ – рак предстательной железы; AR – андрогеновый рецептор; COX – циклооксигеназа; EGF – эпидермальный фактор роста; EGFR – рецептор эпидермального фактора роста; JNK – c-Jun N-терминальная киназа; LOX – липоксигеназа; NOX – NADPH-оксидаза; NF-κB – ядерный фактор κB; Nrf2 – NF-E2-зависимый фактор 2; STAT3 – сигнальный белок и активатор транскрипции 3; TRAMP – трансгенная аденокарцинома простаты.

* Адресат для корреспонденции.

тановлению более высокого по сравнению с исходным уровнем соотношения АФК/антиоксиданты [7].

Развитие РПЖ связано с изменением внутриклеточного сигналинга, в том числе MAPK-, Nrf2-, NF-κB- и AR-зависимых сигнальных путей, контролирующих значительное число сигнальных каскадов в опухолевой клетке и связанных с уровнем АФК [3, 6]. Однако характер их взаимосвязи с клеточным редокс-статусом всё ещё остаётся малоизученным. Редокс-зависимая регуляция клеточных процессов в настоящее время рассматривается как многоуровневая система, включающая не только белки и комплексы ферментов, но и некодирующие РНК, среди которых значительную роль играют многочисленные микроРНК, выполняющие роль онкогенов или онкосупрессоров, в том числе и посредством регуляции соотношения прооксиданты/антиоксиданты в опухолевых клетках [8, 9]. Такая функция микроРНК вызывает большой интерес в области исследования изменений клеточного редокс-статуса при развитии РПЖ.

В настоящем обзоре анализируется возникновение дисбаланса активности прооксидантных и антиоксидантных ферментных систем, приводящее к развитию окислительного стресса, оценивается состояние ключевых звеньев редокс-зависимого сигналинга и роль микроРНК в модуляции редокс-статуса опухолевых клеток при РПЖ.

АНТИОКСИДАНТНЫЕ, ПРООКСИДАНТНЫЕ ФЕРМЕНТЫ И РАЗВИТИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

АФК образуются в процессах клеточного метаболизма, играют важную роль в передаче сигналов клетками, участвуют в процессах регуляции дифференцировки, пролиферации, биоэнергетики клеток. Среди основных источников генерации АФК выделяют «утечку» электронов в дыхательной цепи митохондрий и электрон-транспортной системе эндоплазматического ретикула с участием цитохромов P450 и b5, активность прооксидантных ферментов (NADPH-оксидазы, ксантинооксидазы, L-оксидазы аминокислот, моноаминооксидазы, липоксигеназы и др.), аэробные окислительно-восстановительные реакции с ионами металлов (реакция Фентона). В случае нарушения баланса АФК/антиоксиданты, сопровождающегося ростом внутриклеточного уровня АФК, в клетке возникает

состояние окислительного стресса, что приводит к адаптивной активации защитных антиокислительных механизмов, позволяющих вернуть нарушенный баланс [10]. Длительный дисбаланс соотношения АФК/антиоксиданты и значительный рост уровня АФК (на фоне снижения эффективности системы антиоксидантной защиты) приводит к хроническому окислительному стрессу, вызывающему повреждение структуры белков, липидов, ДНК и развитие патологии клетки, включая злокачественные новообразования [11–13].

Развитие окислительного стресса при РПЖ связано с дефицитом антиоксидантной защиты, обусловленным рядом причин (сопутствующие хронические воспалительные процессы, дефицит антиоксидантной диеты и др.), среди которых лидирующая роль принадлежит старению организма. Статистически показано, что риск развития РПЖ значительно повышается у мужчин старше 65 лет и связан со снижением уровня антиоксидантной системы [7, 10]. Согласно свободно-радикальной теории старения, с возрастом изменение прооксидантно/антиоксидантного баланса в сторону окислительного состояния происходит во многих тканях [14], что повышает вероятность онкогенеза [15].

При старении организма наблюдается снижение экспрессии гена *GSTP1*, изоформы глутатионтрансферазы, обладающей высокой активностью по отношению к продуктам окислительного повреждения ДНК и перекисного окисления липидов, что связано с повышением метилирования ДНК [16]. Установлено, что богатая CpG промоторная область гена *r1*-класса *GSTP1* метилирована по единичным сайтам рестрикции в большинстве клеток РПЖ в сравнении с нормальными клетками [17]. Потеря экспрессии *GSTP1* из-за гиперметилирования промотора является наиболее частым эпигенетическим изменением, наблюдаемым при РПЖ человека. Снижение экспрессии *GSTP1* может способствовать повышению образования АФК и повреждению ДНК.

Злокачественная трансформация приводит к изменению соотношения оксиданты/антиоксиданты благодаря адаптивной активации редокс-зависимых факторов транскрипции и соответствующему росту экспрессии антиоксидантных ферментов, нейтрализующих АФК до уровня, позволяющего опухолевым клеткам поддерживать высокую пролиферативную активность. В опухолевых клетках РПЖ отмечается рост экспрессии генов и активности ключевых антиоксидантных ферментов. Прогрессирование РПЖ делает раковые клетки более зависимыми от антиоксидантных ферментов, в част-

ности, таких как SOD, которая катализирует дисмутацию супероксид аниона до H_2O_2 [18]. На основании данных, полученных *in vivo*, сделан вывод, что p53 может регулировать экспрессию SOD2 между ранней и поздней стадиями РПЖ [19].

Важным источником АФК в клетках РПЖ является активность изоформ NOX, принадлежащих к семейству NADPH-оксидазы [20]. Семейство NOX состоит из семи изоферментов (NOX1–NOX5, DUOX1 и DUOX2), переносящих электроны от NADPH через мембраны на молекулярный кислород с образованием супероксид аниона.

Многочисленные данные указывают не только на значимую роль NADPH-оксидазы в развитии РПЖ (табл. 1), но и на существование противоречивых оценок роли отдельных изоформ. Так, на ксенографтах у иммунодефицитных мышей Balb/c nude показано, что сверхэкспрессия гена *NOX1* коррелировала с ростом опухоли рака простаты человека DU145 [21].

При исследовании трансгенной аденокарциномы простаты мышей (TRAMP) установлена более высокая экспрессия гена *NOX1* при интраэпителиальной неоплазии предстательной железы с высокой степенью злокачественности по сравнению с опухолью с низкой степенью злокачественности и нормальными эпителиальными клетками простаты [22]. Показано, что активность изоформы NOX1 связана с инициацией ангиогенеза путём активации VEGF в клетках ксенотрансплантата РПЖ человека DU145 [21]. В моделях на животных была установлена связь активности NOX1 с онкогенезом и развитием злокачественной опухоли простаты [23]. Показано участие изоформы NOX1 в метастазировании рака простаты [24]. Имеются сведения о гиперэкспрессии гена *NOX1* в клетках РПЖ человека в отличие от нормальной ткани простаты [24]. Однако в ряде работ не обнаружено существенных различий в уровнях мРНК NOX1 в доброкачественных и злокачественных клетках простаты [25, 26].

Таблица 1. Экспрессия изоформ NADPH-оксидазы (NOX, DUOX) в линиях клеток и опухолевой ткани рака предстательной железы

Линия клеток/ткань опухоли	ИЗОФОРМЫ							Ссылки
	NOX1	NOX2	NOX3	NOX4	NOX5	DUOX1	DUOX2	
PC-3	↑	↑		↑	↑	↑	↑	[2–29, 93, 94]
DU145	↑	↑		↑	↑	↑	↑	[27–29, 94, 95]
DU145, ксенографты у мышей	↑							[21]
VCaP	↑	↑			↑			[27–29]
U251		↑						[93]
LNCaP	↑	↑		↑	↑			[24, 27, 28, 94]
C4-2		↑						[96]
RWPE1, линия доброкачественных эпителиальных клеток простаты человека		↑				↑	↑	[28, 29]
EP156T, линия доброкачественных эпителиальных клеток простаты человека		↑				↑	↑	[29]
Аденокарцинома предстательной железы человека	↑			↑		↑	↑	[20, 24, 28]
TRAMP, трансгенная аденокарцинома простаты, мыши C57BL/6	↑							[22]

При исследовании пациентов со средней степенью пролиферации аденокарциномы простаты обнаружен низкий уровень экспрессии гена *NOX2* [25]. Также установлено, что экспрессия гена *NOX2* в злокачественных тканях простаты практически не отличается от уровня его экспрессии в доброкачественных тканях [26]. Таким образом, хотя в отдельных работах отмечается повышенная экспрессия гена *NOX2* в клетках рака простаты по сравнению с неопухолевыми тканями, результаты многих исследований *in vivo* указывают на отсутствие роли изоформы *NOX2*, как и *NOX3*, в развитии РПЖ.

Напротив, в клетках РПЖ отмечается повышенная экспрессия гена *NOX4*. Так, обнаружено, что ген *NOX4* гиперэкспрессируется в клетках РПЖ (DU145, PC-3 и LNCaP) в отличие от нормальной клеточной линии простаты [27]. Отмечается, что уровень мРНК *NOX4* в клетках РПЖ значительно выше, чем в клетках доброкачественных опухолей предстательной железы [26].

На основании отсутствия различий между экспрессией мРНК *NOX5* в нормальных тканях предстательной железы человека и в тканях РПЖ сделан вывод, что экспрессия мРНК *NOX5* не является маркером злокачественной трансформации [28]. Аналогичные результаты были получены в результате сравнения экспрессии гена *NOX5* в нормальных тканях предстательной железы человека и ткани РПЖ, что позволило сделать вывод об отсутствии существенного различия в уровнях экспрессии этого гена в злокачественных и доброкачественных тканях [26].

Высокий уровень экспрессии гена *DUOX1* (изоформа NADPH-оксидазы *DUOX1* – двойная оксидаза, один из основных источников образования H_2O_2) наблюдается как в нормальной ткани, так и в опухоли предстательной железы человека. Однако у некоторых пациентов с РПЖ установлен рост экспрессии *DUOX1* в клетках опухоли по сравнению с нормальными клетками [25]. Высокий уровень экспрессии гена *DUOX2* обнаружен и в опухолевых клетках DU145 [26]. Несмотря на то что роль *DUOX* при РПЖ до конца не ясна, тем не менее отмечается, что уровень АФК при РПЖ в клетках PC-3 в значительной степени поддерживается за счёт активности изоформ *DUOX1* и *DUOX2*, при этом генерация АФК может приводить к появлению устойчивости клеток опухоли к апоптозу за счёт позитивной регуляции передачи сигналов киназой АКТ [29].

Действие андрогенов при РПЖ вызывает повышение экспрессии генов субъединиц *p22phox*

и *gp91phox* NADPH-оксидазы и генерацию АФК изоформами *NOX2* и *NOX4* в андроген-чувствительной линии клеток 22Rv1 [30]. Подобно андрогенам, адипонектин вызывает существенное повышение экспрессии генов *NOX2* и *NOX4* в клетках РПЖ человека DU145 и 22Rv1 [31].

Определенный вклад в развитие окислительного стресса вносят циклооксигеназа (COX) и липоксигеназа (LOX), благодаря активности которых образуются гидроперекиси полиненасыщенных высших жирных кислот с последующим превращением в высокореакционноспособные бифункциональные электрофилы – 4-гидроксиноненали и 4-оксононенали, образующие сшивки в белках и ДНК [32]. Получены убедительные доказательства, подтверждающие роль катализируемого LOX метаболизма арахидоновой и линолевой кислот в развитии злокачественных новообразований [33–35]. Образующийся уровень гидроперекисей жирных кислот в процессе метаболизма арахидоновой или линолевой кислот влияет на регуляцию роста и выживаемость клеток, ангиогенез, клеточную инвазию, метастазирование и иммуномодуляцию.

На основании данных, полученных с использованием экспериментальных моделей РПЖ, предложено использовать изоформы 5-LOX и 12-LOX, ингибиторы которых проявляют антипролиферативную активность, в качестве биомаркеров этого типа злокачественных новообразований [36, 37]. 12-LOX способствует прогрессированию и метастазированию РПЖ. Обнаружено, что образующаяся в результате действия 12-LOX на арахидоновую кислоту 12(S)-гидроксиэйкозатетраеновая кислота вызывает активацию сигнального пути PI3K/АКТ/mTOR с последующим повышением экспрессии гена транскрипционного фактора HIF-1 α , что приводит к усилению экспрессии гена фактора роста эндотелия сосудов VEGF, способствуя активации его ангиогенного действия [36].

Активность изоформы 5-LOX также играет важную роль в выживании и пролиферации клеток РПЖ, поддерживая высокую экспрессию гена *c-MYC*. Ингибирование этой изоформы LOX резко подавляет экспрессию онкогена *c-Myc* в клетках опухоли [37].

Опухоли РПЖ имеют более высокую экспрессию гена изоформы 15-LOX-1 по сравнению с нормальной тканью, и уровень экспрессии совпадает с оценкой по шкале Глисона, тогда как экспрессия гена изоформы 15-LOX-2 подавлена в отличие от нормальной ткани [38]. Исследование влияния 15-LOX-1, 15-LOX-2 и их метаболитов на зависимый от эпидермального

фактора роста (EGF) сигналинг в клетках PC-3 позволило установить, что метаболит 15-LOX-1 (13-(S)-гидроксиоктадекадиеновая кислота) вызывает активацию киназы MAPK, в то время как метаболит 15-LOX-2 (15-(S)-гидроксиэйкозатетраеновая кислота) подавляет активность MAPK, приводя к активации и подавлению фосфорилирования PPAR γ соответственно [38]. Авторами сделан вывод о разных, если не противоположных, биологических функциях изоформ 15-LOX-1 и 15-LOX-2 в простате.

Роль изоформ LOX в развитии опухолей РПЖ человека в настоящее время установлена, несмотря на некоторые различия в механизме их действия (табл. 2). Так, изоформа 12-LOX рассматривается как прогностический маркер РПЖ [39]. При оценке экспрессии гена *12-LOX* в опухолевой ткани пациентов с РПЖ обнаружен значительный её рост, который коррелировал со степенью злокачественного роста, что позволило сделать вывод об изоформе 12-LOX, как о маркере агрессивного фенотипа РПЖ и плохого прогноза [40]. Повышенный уровень экспрессии генов *5-LOX* и *12-LOX* обнаружен в клеточных линиях PC-3 и DU145 [41]. Как в опухолевой ткани РПЖ человека, так и в клетках PC-3 обнаружена повышенная экспрессия гена *15-LOX-1*, уровень которой коррелирует со степенью злокачественности опухоли [34, 42, 43].

РЕДОКС-ЗАВИСИМЫЙ СИГНАЛИНГ В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. РОЛЬ Nrf-, NF- κ B-, JNK- И AR-ЗАВИСИМЫХ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Nrf2-сигнальный путь. Развитие хронического окислительного стресса при РПЖ, определяемого в первую очередь высоким уровнем АФК, приводит к определённым адаптивным изменениям клеточного сигналинга, что сопровождается появлением так называемого «агрессивного» фенотипа опухолевых клеток. Транскрипционный фактор Nrf2 (NF-E2-зависимый фактор 2) является наиболее значимым в регуляции экспрессии генов ферментов как антиоксидантной системы, так и системы детоксикации для нормальных и опухолевых клеток [44–46]. Nrf2 кодируется геном *NFE2L2* и входит в семейство транскрипционных факторов CNC (семейство факторов транскрипции со структурой Cap «n» Collar, обладающих лейциновой «застежкой-молнией»), включающее помимо Nrf2 транскрипционные факторы NF-E2, Nrf1, Nrf3, VASN1 и ACH2. Nrf2 контролирует экспрессию

Таблица 2. Экспрессия изоформ липоксигеназы (LOX) в линиях клеток и опухолевой ткани рака предстательной железы человека

Линия клеток/ ткань опухоли	ИЗОФОРМЫ			Ссылки
	15-LOX-1	12-LOX	5-LOX	
PC-3	↑	↑	↑	[34, 41–43]
DU145	↑	↑	↑	[34, 41, 43]
LNCaP			↑	[37]
РПЖ, ткань опухоли		↑		[40]
CD133 ⁺ , стволовые клетки РПЖ			↑	[97]
CD44 ⁺ , стволовые клетки РПЖ			↑	[97]

генов как антиоксидантных ферментов, так и ферментов системы детоксикации и является наиболее жизненно важным сигнальным путём, используемым клетками для защиты от окислительного стресса [46].

При физиологических условиях Nrf2 связывается в цитоплазме с репрессорным белком Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1), который способствует его деградации с помощью убиквитин-протеасомного пути. Стрессовые условия вызывают окисление остатков цистеина Keap1, что приводит к предотвращению убиквитинирования Nrf2 [47], способствуя транслокации Nrf2 в ядро, где он вместе с небольшими белками Maf связывается с антиоксидант-респонсивным элементом (ARE) или MARE (MAF recognition elements) в промоторной области более 250 генов-мишеней. Среди установленных в настоящее время ARE-содержащих генов, регулируемых Nrf2, находятся гены антиоксидантных ферментов Mn-SOD (*SOD2*), каталазы (*CAT*), гемоксигеназы 1 (*HO1*); гены ферментов, обеспечивающих поддержание внутриклеточного уровня низкомолекулярного антиоксиданта GSH за счёт его синтеза *de novo* и восстановления GSSG – N- и L-субъединицы γ -глутамилцистеинсинтетазы (γ -GCSH, γ -GCSL), γ -глутамилтрансферазы (γ -Gt), глутатионредуктазы (*GSR*); гены редоксинов – белков, участвующих в редокс-зависимой регуляции – тиоредоксина 1 (*TRX1*), тиоредоксинредуктазы 1 (*TRXR1*), пероксиредоксина 1 (*PRDX1*), пероксиредоксина 2 (*PRDX2*); гены других ферментов,

участвующих в детоксикации продуктов окислительного стресса, в частности, изоформ глутатион S-трансферазы — GSTP1-1 (*GSTP1*), GSTA4-4 (*GSTA4*), гены NADPH:хиноноксидоредуктазы 1 (*NQO1*), H- и L-субъединиц ферритина (*H-Ferritin*, *L-Ferritin*). Активация Nrf2, наряду с другими редокс-чувствительными транскрипционными факторами, в частности AP-1 и NF-κB, может приводить к редокс-зависимому изменению их экспрессии, обеспечивая развитие скоординированного ответа клетки на окислительный стресс. Согласно «реостатной» модели развития ответа на окислительный стресс, первый уровень защитного ответа на действие умеренных концентраций АФК обеспечивается активацией Nrf2, более высокий уровень АФК вызывает «включение» транскрипционных факторов AP-1 и NF-κB, дальнейшее повышение уровня АФК активирует механизмы апоптоза [2]. Предполагается, что транскрипционный фактор 53 (p53), контролирующий клеточный цикл, старение и апоптоз, осуществляет финальный ответ на крайне высокие уровни АФК. Следует отметить, что при чрезмерном окислительном стрессе накопившийся в ядре избыточный Nrf2 может связываться с регуляторной областью промотора гена *Klf9* (кодирующего Kruppel-подобный фактор 9) и активировать его экспрессию, что приводит к подавлению экспрессии генов антиоксидантных ферментов путём связывания *Klf9* с их репрессивными сайтами и вызывает клеточное повреждение в результате роста уровня АФК [48].

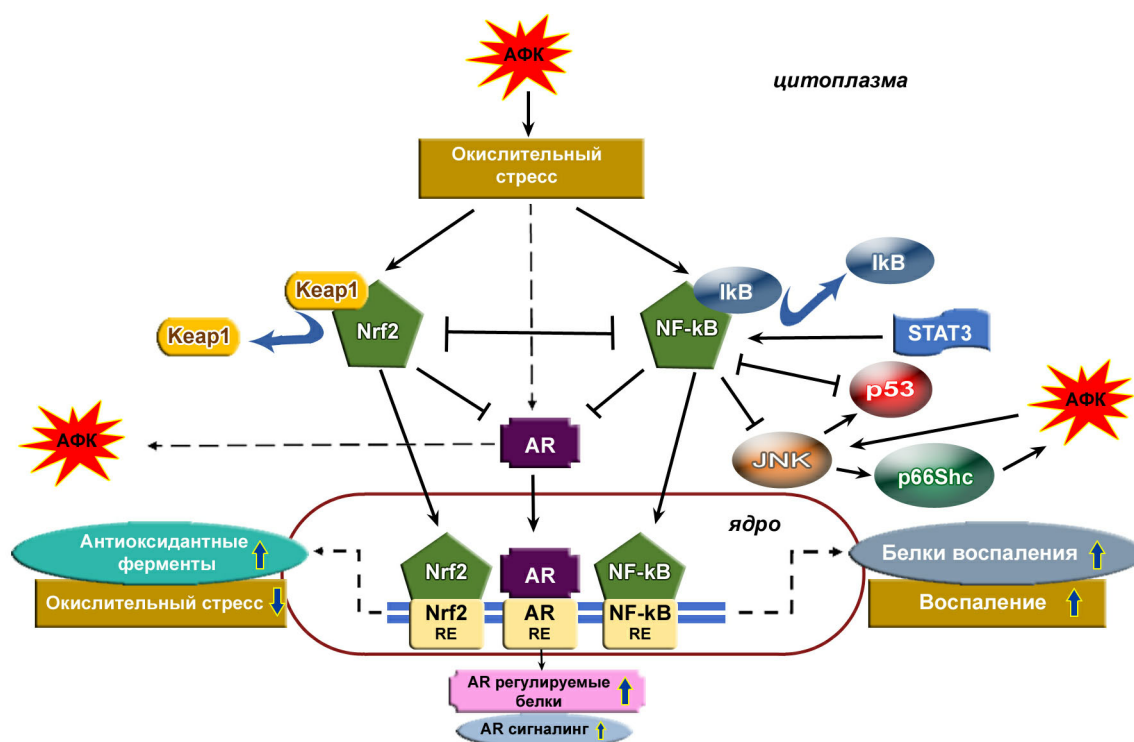
NF-κB-сигнальный путь. Во многих случаях развитие РПЖ сопровождается подавлением активности Nrf2. Так, снижение содержания Nrf2 обнаружено в процессе прогрессии трансгенной аденокарциномы простаты мышей [49]. Снижение экспрессии гена *NFE2L2* в клетках опухоли РПЖ сопровождается высоким уровнем окислительного стресса и повреждением ДНК [50]. Низкий уровень Nrf2 может способствовать процессу онкогенеза за счёт нарушения защитных механизмов клетки, что связано с развитием воспаления. В определённой степени это обусловлено тем, что снижение активности Nrf2 может вызывать активацию транскрипционного фактора NF-κB, способствующего развитию воспаления. Наличие трансрегуляторной («cross-talking») связи Nrf2 с NF-κB является критическим звеном в интеграции окислительного стресса и воспаления [51]. Подавление экспрессии гена *NFE2L2* увеличивает активность NF-κB и продукцию цитокинов, тогда как NF-κB может регулировать транскрипционную активность Nrf2 как положительно, так и отрицательно [51, 52].

Семейство транскрипционных факторов NF-κB включает белки, образующиеся путём гомодимерных или гетеродимерных комбинаций субъединиц p50, p52, p65/RelA, RelB и c-Rel. Для связывания с ДНК в белках служит N-концевой домен Rel, включающий около 300 аминокислотных остатков. NF-κB присутствует в цитоплазме в комплексе с ингибитором — белком IκB. Активация IκB-киназного комплекса (ИКК), который состоит из субъединиц ИКК-α и ИКК-β, приводит к фосфорилированию IκB. Фосфорилированные субъединицы ингибитора IκB в последующем подвергаются протеолизу, тогда как димеры NF-κB переносятся из цитоплазмы в ядро клетки. NF-κB контролирует экспрессию генов не только цитокинов, хемокинов, матриксных металлопротеиназ, провоспалительных ферментов (таких как циклооксигеназа 2, COX2), циклинов, антиапоптотических и проангиогенных белков, но и генов антиоксидантных (*SOD1*, *SOD2*, *HO1*) и прооксидантных ферментов (*CYP2E1*, *NOX2*, *XOR*, *NOS2*, *COX2*, *ALOX5* и *ALOX12*) [53], что может способствовать развитию редокс-зависимых путей адаптации [2].

Активация NF-κB происходит при разных типах злокачественных новообразований, включая рак простаты, и коррелирует с его прогрессированием, химиорезистентностью и метастазированием [54]. Во многих случаях активация гена-мишени димерами NF-κB посредством связывания со специфическими участками ДНК требует участия других факторов транскрипции, включая STAT, AP1, IRF и киназ сигнальных путей — mTOR, ERK1/2, JNK, p38, PI3K, AKT, WNT [53].

Транскрипционные факторы NF-κB и STAT3 (сигнальный белок и активатор транскрипции 3) могут взаимодействовать как позитивно, так и негативно, регулируя, в частности, экспрессию генов пропролиферативных (*cyclin D1*, *MYC*) и антиапоптотических белков (*BCL-X_L*, *BCL-2*), индуцибельной синтазы оксида азота (*Nos2*) [55]. Белки семейства STAT — транскрипционные факторы, которые активируются при действии цитокинов и факторов роста, выполняя затем роль активаторов транскрипции генов. Установлено, что снижение экспрессии гена *STAT3* связано с уменьшением объёма опухоли РПЖ и подавлением её рецидива [56]. В опухолевых клетках предстательной железы PC-3 ингибирование сигнального пути сигналов Jak-1/STAT3 приводит к снижению пролиферации и активации апоптоза [57].

В то же время обнаружено, что такой медиатор воспаления, как интерлейкин-8 (IL-8), экспрессия которого значительно повышена в



Редокс-зависимая регуляция с участием Nrf2, NF-κB, AR в опухолевых клетках при РПЖ. Тип редокс-зависимой передачи сигналов при раке простаты зависит от уровня АФК и развития окислительного стресса. Действие средних концентраций АФК обеспечивает активацию Nrf2, тогда как более высокий уровень АФК вызывает «включение» транскрипционного фактора NF-κB и снижение экспрессии гена *NFE2L2*. Прогрессирование РПЖ связано с активацией сигнального белка и активатора транскрипции 3 (STAT3) при повышении уровня АФК. NF-κB и p53 могут взаимно подавлять трансактивацию друг друга. Инактивация p53 и активация NF-κB способствуют устойчивости к запрограммированной гибели клеток. Рост активности NF-κB вызывает снижение активности c-Jun *N*-терминальной киназы (JNK), активирующей p53. Однако АФК могут активировать JNK путём фосфорилирования. В свою очередь, активация JNK, усиливая фосфорилирование белка p66Shc, вызывает повышение генерации АФК. Активация JNK и подавление Nrf2 усиливают активацию AR. Активированный ростом АФК, NF-κB может напрямую связываться с сайтом AR, снижая его связывание с ДНК и влияние на транскрипцию регулируемых генов

клетках РПЖ и который может оказывать канцерогенное и проангиогенное действие, стимулирует пролиферацию клеток рака простаты и подавляет апоптоз за счёт активации сигнального пути STAT3/АКТ/NF-κB [58]. IL-8 вызывает активацию фосфорилирования киназы АКТ, которая активирует канонический путь NF-κB, усиливая фосфорилирование ингибиторной субъединицы IκBα с её последующим отделением от комплекса p50–p65–IκBα и транслокацией p50–p65 в ядро.

Активность STAT3 может оказывать влияние на уровень АФК в опухолевых клетках. Так, установлено, что эпидермальный фактор роста (EGF) способствует прогрессированию РПЖ через сигнальный каскад АФК/STAT3/HIF-1α/TWIST1/N-кадгерин, что связано с активацией STAT3 и повышением уровня АФК, и, как полагают авторы, указывает на новые биомаркеры и терапевтические мишени. В то же время показано, что ингибирование STAT3 может

приводить к повышенной генерации АФК, активации стресса эндоплазматического ретикулума и в конечном итоге апоптозу клеток рака простаты [59].

Во многих видах опухолей транскрипционные факторы NF-κB и p53 могут антагонистически регулировать активность друг друга [60]. Как p53, так и NF-κB могут взаимно подавлять трансактивацию друг друга и способность стимулировать экспрессию генов. Инактивация p53 связана с подавлением апоптоза, тогда как активация NF-κB способствует устойчивости к запрограммированной гибели клеток [61]. Данные клинических исследований указывают на высокую экспрессию NF-κB/p65/RelA, NF-κB/p50/RelB и cRel наряду со снижением активности p53 в образцах первичных и метастатических опухолей РПЖ [62]. Несмотря на то что мутации p53 обнаруживаются на ранней стадии рака простаты, установлено, что более высокая частота мутации p53 наблюдается при метастати-

ческом раке простаты поздних стадий по сравнению с локализованными опухолями [63]. Мутации p53 приводят к нарушению регуляции клеточного цикла, вызывая аномальную пролиферацию и злокачественную трансформацию [64]. Также следует отметить, что высокий уровень белка p53 в клетках РПЖ тесно связан с пролиферацией, миграцией и способностью к адгезии. В клетках рака простаты DU145 p53 вызывает активацию пути FAK/Src и повышение уровней фосфорилирования JNK и ERK [65]. В то же время обнаружено, что полифенол ресвератрол индуцирует апоптоз посредством передачи сигналов по пути HIF-1 α /АФК/p53 в клетках РПЖ TRAMP, что связано с повышенным уровнем p53 и АФК [66].

JNK-сигнальный путь. Рост активности NF- κ B вызывает снижение активации киназы JNK за счёт активации белков GADD45 β , XIAP, A20 [67]. Активность JNK, как одного из сигнальных путей MAPK, является необходимым фактором для роста карциномы простаты как *in vitro*, так и *in vivo*, что делает её новой мишенью в терапии РПЖ [68]. Среди киназ семейства JNK, также известного как стресс-активируемые MAP-киназы (SAPK) и включающего три киназы – JNK1, JNK2, JNK3, в клетках предстательной железы JNK1 и JNK2 экспрессируются на низком и среднем уровне, и их экспрессия значительно увеличивается при РПЖ [68, 69].

JNK участвует в контроле широкого спектра клеточных процессов, включая апоптоз, пролиферацию, миграцию, выживание, дифференцировку, воспаление. АФК, наряду с другими факторами, включая цитокины, патогены, факторы роста, могут активировать JNK путём фосфорилирования [70]. Две расположенные выше МКК протеинкиназы (МКК4 и МКК7) активируют фосфорилирование JNK по Thr183 и Tyr185 [71] и, в свою очередь, активируются серин/треониновыми протеинкиназами, включая группу MEKK, группу протеинкиназ смешанного происхождения – MLK, семейство киназ, регулирующих сигнал апоптоза – ASK, киназы TAK1 и TPL2 [72]. Среди белков-мишеней, которые активирует JNK, обнаружены транскрипционные факторы STAT1 и STAT3, p53, c-Myc, Elk1, ATF-2, NFAT, а также контролирующие апоптоз белки митохондриального семейства Bcl-2 (Bcl-2, Bad, Vim, Bax) [68].

Роль JNK-зависимой передачи сигналов при раке простаты неоднозначна и, по-видимому, зависит от уровня АФК и развития окислительного стресса. Обнаружено, что снижение внутриклеточного уровня NOX5 вызывало снижение фосфорилирования JNK1/3 и, как следствие,

подавление АФК-зависимого пролиферативного эффекта в опухолевых клетках простаты PC-3. Подобный эффект вызывал ингибитор JNK1 SP600125, который оказывал сильное антипролиферативное действие на культуре клеток PC-3 [26]. В то же время обнаружено, что С-подобный белок LanCL1 (lanthionine synthase C-like protein 1), член семейства LanCL, защищает клетки РПЖ LNCaP и PC-3 от окислительного стресса и способствует пролиферации клеток, снижая гибель клеток за счёт подавления сигнального пути JNK [73].

Регулируя антипролиферативную активность, JNK1 может подавлять РПЖ. Так, показано, что нокдаун серин/треониновой протеинфосфатазы 5 может способствовать фосфорилированию JNK1, что приводит к ингибированию пролиферации опухолевых клеток PC-3, DU145 и 22Rv1 [74]. Однако, с другой стороны, киназы JNK могут напрямую перемещаться в митохондрии при различных стрессовых условиях и активировать генерацию АФК и гибель клеток [75]. Обнаружено, что действие ригосертиба (также известного как ON01910 или Estybon, синтетический бензилстирилсульфон) приводит к активации JNK1/2, которая, в свою очередь, активирует белок p66Shc и вызывает повышение генерации АФК в митохондриях опухолевых клеток простаты PC-3 и DU145 [76]. Фосфорилирование p66Shc, прооксидантной изоформы семейства адаптерных белков ShcA, по Ser36 с помощью JNK1/2 приводит к усилению переноса электронов от цитохрома c на молекулярный кислород, тем самым активируя образование АФК [77]. Действие p66Shc может также усиливать генерацию АФК за счёт роста содержания NOX и/или нарушения соотношения внутриклеточных уровней антиоксидантных ферментов в результате подавления активности фактора транскрипции FOXO [78].

AR-сигнальный путь. Активация JNK-сигнального пути приводит к усилению фосфорилирования андрогенового рецептора по остатку Ser650 в клетках LNCaP, что способствует экспорту AR в цитоплазму, однако снижает его транслокацию в ядро [68]. Активность AR как транскрипционного фактора важна для прогрессии РПЖ. Связывание андрогенов с AR приводит к активации опухолевого роста, метастазированию и подавлению апоптоза опухолевых клеток. Связь активности AR с уровнем АФК в опухолевых клетках РПЖ имеет двойственный характер: с одной стороны, АФК могут стимулировать ядерную транслокацию AR и его транскрипционную активность, с другой стороны, активируемый AR, внутриклеточный сигналинг может приводить к активации прооксидантных

ферментных систем [79]. Между AR-респонсивными элементами и сайтами связывания NF- κ B в промоторной области гена существует перекрывание, поэтому активированный ростом АФК транскрипционный фактор NF- κ B может напрямую связываться с сайтом AR, изменяя его связывание с ДНК и влияя на транскрипцию регулируемого гена [80]. Рост АФК положительно влияет на содержание AR, усиливая экспрессию гена AR, повышая стабилизацию мРНК и Ptx1-опосредованную стабилизацию белка [81]. Значительное повышение содержания Nrf2 приводит к подавлению экспрессии гена и функции AR в клетках РПЖ за счёт снижения уровня АФК [82].

РОЛЬ микроРНК В РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНОГО РЕДОКСТАЗА ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В настоящее время особый интерес вызывает роль микроРНК в патогенезе различных заболеваний. МикроРНК представляют собой класс коротких одноцепочечных некодирующих РНК, подавляющих экспрессию генов на посттранскрипционном уровне посредством комплементарного спаривания оснований с 30 нетранслируемыми областями (UTR) мРНК-мишеней, ингибируя их трансляцию и/или вызывая их деградацию [83]. Учитывая тот факт, что микроРНК участвуют в регуляции важных для жизнеспособности клеток процессов, включая пролиферацию, дифференцировку и запрограммированную гибель клеток, становятся необходимым исследование их роли в механизме развития многих заболеваний, включая злокачественные новообразования [83]. Всё большее число данных свидетельствует в пользу значимого вклада микроРНК в механизм регуляции клеточного редокс-гомеостаза в опухолевых клетках и модуляцию злокачественного роста на разных стадиях онкогенеза [84]. Вопросы взаимосвязи микроРНК и внутриклеточных редокс-систем при РПЖ становятся актуальными и для исследований, касающихся поиска мишеней для терапевтического воздействия на опухолевые клетки особенно при агрессивном, устойчивом к лечению РПЖ (табл. 3).

Высокая скорость метаболизма быстро пролиферирующих раковых клеток характерна для повышенного внутриклеточного уровня генерации АФК прооксидантными ферментными системами, среди которых лидирующая роль принадлежит дыхательным комплексам митохондрий I и III. Митохондриальные ферменты, включая Mn-зависимую супероксиддисмута-

зу (SOD2), глутатионпероксидазу 2 (Gpx2) и тиоредоксинредуктазу 2 (TrxR2), составляют первичную систему антиоксидантной защиты в митохондриях, внося существенный вклад в поддержание редокс-баланса, необходимого для функциональной активности митохондрий. В клетках РПЖ установлена способность miR-17-3p подавлять активность всех трёх ферментов: SOD2, Gpx2 и TrxR2. Трансфекция miR-17-3p в клетках PC-3 (агрессивный тип РПЖ) вызывала значительное снижение содержания всех трёх ферментов и повышала чувствительность клеток РПЖ PC-3 к действию ионизирующего излучения [85]. Кроме того, авторами отмечается, что повышение экспрессии гена *miR-17-3p* может приводить к подавлению отдалённого эффекта индуцирующего действия ионизирующей радиации на экспрессию генов *SOD2*, *GPX2*, *TXNRD2* и, как следствие, сопровождаться снижением пролиферации опухолевых клеток за счёт значительного роста уровня АФК и снижения митохондриального дыхания [85]. Одним из механизмов терапии опухолей является активация генерации АФК при воздействии облучения или химиотерапии. Применение препарата LQB-118 (птерокарпанхинона), индуцирующего образование АФК и обладающего противоопухолевой активностью, на линиях клеток РПЖ — PC-3, LNCaP и LAPC4, и подкожных опухолях ксенографтах PC-3, привитых самцам Balb/c nude, приводило к адаптивному повышению активности SOD1. В исследуемых клетках РПЖ действие трёх микроРНК — miR-206, miR-1 и miR-101 — вызывало снижение внутриклеточного содержания SOD1 [86]. Однако эффективность каждой микроРНК в снижении активности SOD1 и повышении чувствительности к цитотоксическому действию LQB-118 значительно варьировала между линиями клеток РПЖ.

Мишенью miR-193a-5p при РПЖ может быть гемоксигеназа (HO-1), играющая важную роль в системе антиоксидантной защиты и редокс-зависимом сигналинге. В опухолевых тканях РПЖ обнаружено значительное повышение содержания miR-193a-5p, которое коррелировало с активностью HO-1 [87]. В клетках РПЖ человека (LNCaP, PC-3 и DU145) установлено, что повышение экспрессии гена *miR-193a-5p* сопровождается ростом содержания HO-1 по сравнению с нормальными эпителиальными клетками предстательной железы RWPE-1, тогда как использование ингибитора miR-193a-5p приводило к снижению содержания HO-1. При исследовании действия противоопухолевого препарата доцетаксела, используемого в терапии пациентов с метастазами РПЖ, на клетки PC-3-ксенографта РПЖ, привитых подкожно

Таблица 3. МикроРНК, участвующие в регуляции редокс-статуса опухолевых клеток рака предстательной железы

МикроРНК	Мишень	Активность фермента	Клетки/опухолевая ткань	Эффект	Ссылки
miR-17-3p	GPx2 TrxR2 SOD2	↓ ↓ ↓	PC-3	проонкогенный	[85]
miR-521	SOD2	↓	LNCaP	проонкогенный	[98]
miR-206, miR-1, miR-101	SOD1	↓	PC-3, LNCaP, LAPC4 PC-3, ксенографт мыши	проонкогенный	[86]
miR-193a-5p	HO-1	↑	PC-3 РПЖ-ткань опухоли человека PC-3, ксенографт мыши	проонкогенный	[87]
miR-101	COX-2	↑	LNCaP, PC-3	проонкогенный	[91]
miR-205	COX-2	↑	РПЖ-ткань опухоли человека, PC-3	проонкогенный	[99]
miR-21	NADPH-оксидаза (p47)	↑	PC-3М-ММ2	проонкогенный	[88]
miR-137	NOX4	↑	PC-3	проонкогенный	[100]
miR-23b	NOX4	↑	LNCaP	проонкогенный	[90]

мышам *Valb/c nude*, установлено, что препарат вызывает развитие окислительного стресса, при котором рост экспрессии гена *miR-193a-5p* сопровождается повышением содержания HO-1, вызванном снижением содержания репрессора гена *HO1* в результате связывания *miR-193a-5p* с 3'-UTR областью мРНК *Vach2* [87].

К онкогенным микроРНК, способствующим инвазивному росту опухоли, относится *miR-21*, обнаруженная в процессе канцерогенеза при РПЖ. В опухолевых тканях пациентов с метастатическим РПЖ обнаружены высокие уровни *miR-21*, *p47* (*phox*) и АФК при снижении содержания белка программируемой клеточной смерти 4 (*PDCD4*, *programmed cell death 4*) [88].

В андроген-независимых клетках РПЖ (PC-3М-ММ2) выявлена высокая экспрессия генов *miR-21* и *p47* (цитозольная субъединица NADPH-оксидазы). Трансфекция клеток с анти-*miR-21* и *p47* приводила к снижению экспрессии генов *miR-21* и *p47* с одновременным повышением содержания *PDCD4* и уменьшением инвазивности клеток РПЖ. Кроме того, нокаут гена *p22phox* (мембранносвязанная субъединица NADPH-оксидазы) также приводил к снижению уровня *miR-21* и подавлению метастазирования клеток РПЖ. Использование как хлорида дифенилениодония – ингибитора NADPH-оксидазы, так и антиоксиданта N-ацетилцистеина вызывало снижение экспрессии гена *miR-21* [88].

Низкий уровень экспрессии гена *miR-137* и, напротив, высокий уровень содержания изоформы NADPH-оксидазы NOX4 обнаружены в опухолевых клетках PC-3, что является важной особенностью для прогрессии РПЖ [89]. Повышение уровня *miR-137* способствует снижению содержания NOX4 и *Bcl-2* в клетках PC-3 и приводит к повышению содержания каспаз 3, 8 и 9, белков PARP и *Bax*, подавлению пролиферации и активации апоптоза опухолевых клеток [89]. NOX4 может быть мишенью также для *miR-23b* при РПЖ. Так, в клетках PC-3 снижение содержания *miR-23b* приводит к повышению внутриклеточного уровня NOX4 [90].

Хроническое воспаление связано с окислительным стрессом и онкогенезом и часто может ему предшествовать. COX-2, ключевой регулятор уровня простагландинов, способствует пролиферации и росту клеток, и повышение экспрессии гена *COX-2* часто обнаруживается в опухолевых тканях РПЖ. Установлено, что *miR-101* подавляет образование COX-2 путём связывания с 3'-нетранслируемой областью (3'-UTR) мРНК *COX-2* [91]. Между уровнем *miR-101* и уровнем белка COX-2 в линиях клеток РПЖ (ВРН^{CAFTD}, LNCaP, PC-3) наблюдалась обратная корреляция. *MiR-101* не только может снижать содержание белка COX-2, но одновременно понижает уровень EGFR, рецептора эпидермального фактора роста, в культивируемых клетках ВРН^{CmiR101} и тканях-ксенографтах этих

клеток [91]. EGFR, который находится на поверхности клетки и активируется лигандом, инициирует EGFR-зависимый синтез ДНК и пролиферацию клеток. Высокий уровень экспрессии гена *EGFR* наблюдается при многих видах злокачественных новообразований, включая РПЖ. Повышенная экспрессия гена *COX-2* приводит к EGFR-стимулированной пролиферации клеток, а продукт *COX-2* – PGE2 активирует сигнальные пути EGFR, способствуя развитию опухоли. Так, на андроген-независимых клетках РПЖ PC-3 была установлена EGFR-зависимая активация *COX-2*, запускаемая внутриклеточным PGE2, обладающим проонкогенным эффектом [92]. Представленные данные позволяют говорить о существовании тесной связи между miR-101 и *COX-2*, PGE2, EGFR, которая отвечает за пролиферацию клеток РПЖ.

Таким образом, многочисленные данные свидетельствуют о значимости развития окислительного стресса и изменения редокс-зависимой регуляции в процессах злокачественного роста при РПЖ, что связано с дисбалансом в регуляции уровня АФК в результате активации ряда прооксидантных систем и снижением антиоксидантной защиты. Значительная роль в мо-

дуляции редокс-зависимого баланса принадлежит микроРНК. Рост уровня АФК приводит к изменению редокс-зависимой регуляции с участием Nrf2-, NF-κB-, JNK-, AR-сигналинга в опухолевых клетках, что связано с прогрессией опухолевого роста. Тем не менее механизм и факторы контроля путей редокс-зависимого сигналинга в доброкачественных и злокачественных опухолях всё ещё остаются малоизученными. Дальнейшее исследование их роли и поиск эффективных модуляторов активности прооксидантных ферментных систем, ферментов антиоксидантной защиты и ключевых ферментов переноса редокс-зависимого сигнала может быть перспективным направлением в разработке новых подходов химиотерапии для подавления опухолевого роста при РПЖ.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rawla, P. (2019) Epidemiology of prostate cancer, *World J. Oncol.*, **10**, 63-89, doi: 10.14740/wjon1191.
2. Hayes, J. D., Dinkova-Kostova, A. T., and Tew, K. D. (2020) Oxidative stress in cancer, *Cancer Cell*, **38**, 167-197, doi: 10.1016/j.ccell.2020.06.001.
3. Staal, J., and Beyaert, R. (2018) Inflammation and NF-κB signaling in prostate cancer: mechanisms and clinical implications, *Cells*, **7**, 122, doi: 10.3390/cells7090122.
4. Tan, B. L., and Norhaizan, M. E. (2021) Oxidative stress, diet and prostate cancer, *World J. Mens Health*, **39**, 195-207, doi: 10.5534/wjmh.200014.
5. Shukla, S., Srivastava, J. K., Shankar, E., Kanwal, R., Nawab, A., et al. (2020) Oxidative stress and antioxidant status in high-risk prostate cancer subjects, *Diagnostics (Basel)*, **10**, 126, doi: 10.3390/diagnostics10030126.
6. Fahmy, O., Alhakamy, N. A., Rizg, W. Y., Bagalagel, A., Alamoudi, A. J., et al. (2021) Updates on molecular and biochemical development and progression of prostate cancer, *J. Clin. Med.*, **10**, 5127, doi: 10.3390/jcm10215127.
7. Szweczyk-Golec, K., Tyloch, J., and Czuczejko, J. (2015) Antioxidant defense system in prostate adenocarcinoma and benign prostate hyperplasia of elderly patients, *Neoplasma*, **62**, 119-123, doi: 10.4149/neo_2015_015.
8. D'Souza, L. C., Mishra, S., Chakraborty, A., Shekher, A., Sharma, A., et al. (2020) Oxidative stress and cancer development: are noncoding RNAs the missing links? *Antioxid. Redox. Signal*, **33**, 1209-1229, doi: 10.1089/ars.2019.7987.
9. Kalinina, E. V., Ivanova-Radkevich, V. I., and Chernov, N. N. (2019) Role of MicroRNAs in the regulation of redox-dependent processes, *Biochemistry (Moscow)*, **84**, 1233-1246, doi: 10.1134/S0006297919110026.
10. Snezhkina, A. V., Kudryavtseva, A. V., Kardymon, O. L., Savvateeva, M. V., Melnikova, N. V., et al. (2019) ROS generation and antioxidant defense systems in normal and malignant cells, *Oxid. Med. Cell Longev.*, **2019**, 6175804, doi: 10.1155/2019/6175804.
11. Sajjaboontawe, N., Supasitthumrong, T., Tunvirachaisakul, C., Nantachai, K., Snaboon, T., et al. (2020) Lower thiol, glutathione, and glutathione peroxidase levels in prostate cancer: a meta-analysis study, *Aging Male*, **23**, 1533-1544, doi: 10.1080/13685538.2020.1858048.
12. Martignano, F., Gurioli, G., Salvi, S., Calistri, D., Costantini, M., et al. (2016) GSTP1 methylation and protein expression in prostate cancer: diagnostic implications, *Dis. Markers*, **2016**, 4358292, doi: 10.1155/2016/4358292.
13. Debelec-Butuner, B., Bostanci, A., Ozcan, F., Singin, O., Karamil, S., et al. (2019) Oxidative DNA damage-mediated genomic heterogeneity is regulated by NKX3.1 in prostate cancer, *Cancer Invest.*, **37**, 113-126, doi: 10.1080/0737907.2019.1576192.
14. 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.

15. Zhang, L., Wang, X., Cueto, R., Effi, C., Zhang, Y., et al. (2019) Biochemical basis and metabolic interplay of redox regulation, *Redox Biol.*, **26**, 101284, doi: 10.1016/j.redox.2019.101284.
16. Mohammadi, M., Irani, S., Salahshourifar, I., Hosseini, J., Moradi, A., et al. (2020) Investigation of GSTP1 and epigenetic regulators expression pattern in a population of Iranian patients with prostate cancer, *Hum. Antibodies*, **28**, 327-334, doi: 10.3233/HAB-200424.
17. Yang, Y., Fuentes, F., Shu, L., Wang, C., Pung, D., et al. (2017) Epigenetic CpG methylation of the promoter and reactivation of the expression of GSTP1 by astaxanthin in human prostate LNCaP cells, *AAPS J.*, **19**, 421-430, doi: 10.1208/s12248-016-0016-x.
18. Fukui, T., and Ushio-Fukai, M. (2011) Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases, *Antioxid. Redox Signal*, **15**, 1583-1606, doi: 10.1089/ars.2011.3999.
19. Dhar, S. K., Tangpong, J., Chaiswing, L., Oberley, T. D., and Clair, D. K. (2011) Manganese superoxide dismutase is a p53-regulated gene that switches cancers between early and advanced stages, *Cancer Res.*, **71**, 6684-6695, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1233.
20. Roy, K., Wu, Y., Meitzler, J. L., Juhasz, A., Liu, H., et al. (2015) NADPH oxidases and cancer, *Clin. Sci. (Lond)*, **128**, 863-875, doi: 10.1042/CS20140542.
21. Arbiser, J. L., Petros, J., Klafter, R., Govindajaran, B., McLaughlin, E. R., et al. (2002) Reactive oxygen generated by Nox1 triggers the angiogenic switch, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 715-720, doi: 10.1073/pnas.022630199.
22. Deep, G., Kumar, R., Jain, A. K., Dhar, D., Panigrahi, G. K., et al. (2016) Graviola inhibits hypoxia-induced NADPH oxidase activity in prostate cancer cells reducing their proliferation and clonogenicity, *Sci. Rep.*, **6**, 23135, doi: 10.1038/srep23135.
23. Tamura, R. E., Hunger, A., Fernandes, D. C., Laurindo, F. R., Costanzi-Strauss, E., et al. (2017) Induction of oxidants distinguishes susceptibility of prostate carcinoma cell lines to p53 gene transfer mediated by an improved adenoviral vector, *Hum. Gene Ther.*, **28**, 639-653, doi: 10.1089/hum.2016.139.
24. Lim, S. D., Sun, C. Q., Lambeth, J. D., Marshall, F., Amin, M., et al. (2005) Increased Nox1 and hydrogen peroxide in prostate cancer, *Prostate*, **62**, 200-207, doi: 10.1002/pros.20137.
25. Juhasz, A., Ge, Y., Markel, S., Chiu, A., Matsumoto, L., et al. (2009) Expression of NADPH oxidase homologues and accessory genes in human cancer cell lines, tumours and adjacent normal tissues, *Free Radic. Res.*, **43**, 523-532, doi: 10.1080/10715760902918683.
26. Höll, M., Koziel, R., Schäfer, G., Pircher, H., Pauck, A., et al. (2016) ROS signaling by NADPH oxidase 5 modulates the proliferation and survival of prostate carcinoma cells, *Mol. Carcinog.*, **55**, 27-39, doi: 10.1002/mc.22255.
27. Kumar, B., Koul, S., Khandrika, L., Meacham, R. B., and Koul, H. K. (2008) Oxidative stress in inherent in prostate cancer cells and is required for aggressive phenotype, *Cancer Res.*, **68**, 1777-1785, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5259.
28. Brar, S. S., Corbib, Z., Kennedy, T. P., Hemendinger, R., Thornton, L., et al. (2003) NOX5 NAD(P)H oxidase regulates growth and apoptosis in DU145 prostate cancer cells, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **285**, 353-369, doi: 10.1152/ajpcell.00525.2002.
29. Pettigrew, C. A., Clerkin, J. S., and Cotter, T. G. (2012) DUOX enzyme activity promotes AKT signalling in prostate cancer cells, *Anticancer Res.*, **32**, 5175-5181.
30. Lu, J. P., Monardo, L., Bryskin, I., Hou, Z. F., Trachtenberg, J., et al. (2010) Androgens induce oxidative stress and radiation resistance in prostate cancer cells through NADPH oxidase, *Prostate Cancer Prostatic Dis.*, **13**, 39-46, doi: 10.1038/pcan.2009.24.
31. Lu, J. P., Hou, Z. F., Duivenvoorden, W. C., Whelan, K., Honig, A., et al. (2012) Adiponectin inhibits oxidative stress in human prostate carcinoma cells, *Prostate Cancer Prostatic Dis.*, **15**, 28-35, doi: 10.1038/pcan.2011.53.
32. Speed, N., and Blair, I. A. (2011) Cyclooxygenase- and lipoxygenase-mediated DNA damage, *Cancer Metastasis Rev.*, **30**, 437-447, doi: 10.1007/s10555-011-9298-8.
33. Pidgeon, G. P., Lysaght, J., Krishnamoorthy, S., Reynolds, J. V., O'Byrne, K., et al. (2007) Lipoxygenase metabolism: roles in tumor progression and survival, *Cancer Metastasis Rev.*, **26**, 503-524, doi: 10.1007/s10555-007-9098-3.
34. Saboormaleki, S., Sadeghian, H., Bahrami, A. R., Orafaie, A., and Matin, M. M. (2018) 7-Farnesylcoumarin exerts anti-cancer effects on a prostate cancer cell line by 15-LOX-1 inhibition, *Arch. Iran Med.*, **21**, 251-259.
35. Iranpour, S., Al-Mosawi, A. K. M., Bahrami, A. R., Sadeghian, H., and Matin, M. M. (2021) Investigating the effects of two novel 4-MMPB analogs as potent lipoxygenase inhibitors for prostate cancer treatment, *J. Biol. Res. (Thessalon)*, **28**, 10, doi: 10.1186/s40709-021-00141-w.
36. Krishnamoorthy, S., Jin, R., Cai, Y., Maddipati, K. R., Nie, D., et al. (2010) 12-Lipoxygenase and the regulation of hypoxia-inducible factor in prostate cancer cells, *Exp. Cell Res.*, **316**, 1706-1715, doi: 10.1016/j.yexcr.2010.03.005.
37. Sarveswaran, S., Chakraborty, D., Chitale, D., Sears, R., and Ghosh, J. (2015) Inhibition of 5-lipoxygenase selectively triggers disruption of c-Myc signaling in prostate cancer cells, *J. Biol. Chem.*, **290**, 4994-5006, doi: 10.1074/jbc.M114.599035.
38. Hsi, L. C., Wilson, L. C., and Eling, T. E. (2002) Opposing effects of 15-lipoxygenase-1 and -2 metabolites on MAPK signaling in prostate. Alteration in peroxisome proliferator-activated receptor gamma, *J. Biol. Chem.*, **277**, 40549-40556, doi: 10.1074/jbc.M203522200.
39. Gondek, T., Szajewski, M., Szeffel, J., Aleksandrowicz-Wrona, E., Skrzypczak-Jankun, E., et al. (2014) Evaluation of 12-lipoxygenase (12-LOX) and plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) as prognostic markers in prostate cancer, *Biomed. Res. Int.*, **2014**, 102478, doi: 10.1155/2014/102478.
40. Gao, X., Porter, A. T., and Honn, K. V. (1997) Involvement of the multiple tumor suppressor genes and 12-lipoxygenase in human prostate cancer. Therapeutic implications, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **407**, 41-53, doi: 10.1007/978-1-4899-1813-0_7.
41. Matsuyama, M., Yoshimura, R., Mitsuhashi, M., Hase, T., Tsuchida, K., et al. (2004) Expression of lipoxygenase in human prostate cancer and growth reduction by its inhibitors, *Int. J. Oncol.*, **24**, 821-827, doi: 10.3892/ijo.24.4.821.
42. Goftari, S. N., Sadeghian, H., Bahrami, A. R., Maleki, F., and Matin, M. M. (2019) Stylosin and some of its synthetic derivatives induce apoptosis in prostate cancer cells as

- 15-lipoxygenase enzyme inhibitors, *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **392**, 1491-1502, doi: 10.1007/s00210-019-01689-0.
43. Hosseinymehr, M., Matin, M. M., Sadeghian, H., Bahrami, A. R., and Kaseb-Mojaver, N. (2016) 8-Farnesyloxycoumarin induces apoptosis in PC-3 prostate cancer cells by inhibition of 15-lipoxygenase-1 enzymatic activity, *Anticancer Drugs*, **27**, 854-862, doi: 10.1097/CAD.0000000000000399.
44. Robertson, H., Dinkova-Kostova, A. T., and Hayes, J. D. (2020) NRF2 and the ambiguous consequences of its activation during initiation and the subsequent stages of tumorigenesis cancers, *Cancers*, **12**, 3609, doi: 10.3390/cancers12123609.
45. Zimta, A.-A., Cenariu, D., Irimie, A., Magdo, L., Nabavi, S. M., et al. (2019) The role of Nrf2 activity in cancer development and progression, *Cancers*, **11**, 1755, doi: 10.3390/cancers11111755.
46. Sekine, H., Motohashi, H. (2021) Roles of CNC transcription factors NRF1 and NRF2 in cancer, *Cancers (Basel)*, **13**, 541, doi: 10.3390/cancers13030541.
47. Taguchi, K., and Yamamoto, M. (2021) The KEAP1-NRF2 system as a molecular target of cancer treatment, *Cancers (Basel)*, **13**, 46, doi: 10.3390/cancers13010046.
48. Zucker, S. N., Fink, E. E., Bagati, A., Mannava, S., Bianchi-Smiraglia, A., et al. (2014) Nrf2 amplifies oxidative stress via induction of Klf9, *Mol Cell*, **53**, 916-928, doi: 10.1016/j.molcel.2014.01.033.
49. Barve, A., Khor, T. O., Nair, S., Reuhl, K., Suh, N., et al. (2009) Tocopherol-enriched mixed tocopherol diet inhibits prostate carcinogenesis in TRAMP mice, *Int. J. Cancer*, **124**, 1693-1699, doi: 10.1002/ijc.24106.
50. Frohlich, D. A., McCabe, M. T., Arnold, R. S., and Day, M. L. (2008) The role of Nrf2 in increased reactive oxygen species and DNA damage in prostate tumorigenesis, *Oncogene*, **27**, 4353-4362, doi: 10.1038/onc.2008.79.
51. Wardyn, J. D., Ponsford, A. H., and Sanderson, C. M. (2015) Dissecting molecular cross-talk between Nrf2 and NF- κ B response pathways, *Biochem. Soc. Trans.*, **43**, 621-626, doi: 10.1042/BST20150014.
52. Buelna-Chontal, M., and Zazueta, C. (2013) Redox activation of Nrf2 and NF- κ B: a double end sword? *Cell Signal*, **25**, 2548-2557, doi: 10.1016/j.cellsig.2013.08.007.
53. Taniguchi, K., and Karin, M. (2018) NF- κ B, inflammation, immunity and cancer: coming of age, *Nat. Rev. Immunol.*, **18**, 309-324, doi: 10.1038/nri.2017.142.
54. Jin, R., Yi, Y., Yull, F. E., Blackwell, T. S., Clark, P. E., et al. (2014) NF- κ B gene signature predicts prostate cancer progression, *Cancer Res.*, **74**, 2763-2772, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2543.
55. Grivennikov, S. I., and Karin, M. (2010) Dangerous liaisons: STAT3 and NF- κ B collaboration and crosstalk in cancer, *Cytokine Growth Factor Rev.*, **21**, 11-19, doi: 10.1016/j.cytogfr.2009.11.005.
56. Jiang, L. H., Hao, Y. L., and Zhu, J. W. (2019) Expression and prognostic value of HER-2/neu, STAT3 and SOCS3 in hepatocellular carcinoma, *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*, **43**, 282-291, doi: 10.1016/j.clinre.2018.09.011.
57. Wang, X., Wang, B., Zhou, L., Wang, X., Veeraraghavan, V. P., et al. (2020) *Ganoderma lucidum* put forth anti-tumor activity against PC-3 prostate cancer cells via inhibition of Jak-1/STAT-3 activity, *Saudi. J. Biol. Sci.*, **27**, 2632-2637, doi: 10.1016/j.sjbs.2020.05.044.
58. Guo, Y., Zang, Y., Lv, L., Cai, F., Qian, T., et al. (2017) IL-8 promotes proliferation and inhibition of apoptosis via STAT3/AKT/NF- κ B pathway in prostate cancer, *Mol. Med. Rep.*, **16**, 9035-9042, doi: 10.3892/mmr.2017.7747.
59. Chen, W., Li, P., Liu, Y., Yang, Y., Ye, X., et al. (2018) Isoalantolactone induces apoptosis through ROS-mediated ER stress and inhibition of STAT3 in prostate cancer cells, *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, **37**, 309, doi: 10.1186/s13046-018-0987-9.
60. Gudkov, A. V., and Komarova, E. A. (2016) p53 and the carcinogenicity of chronic inflammation, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, **6**, a026161, doi: 10.1101/cshperspect.a026161.
61. Schneider, G., Henrich, A., Greiner, G., Wolf, V., Lovas, A., et al. (2010) Crosstalk between stimulated NF- κ B and the tumor suppressor p53, *Oncogene*, **29**, 2795-2806, doi: 10.1038/onc.2010.46.
62. Shankar, E., Zhang, A., Franco, D., and Gupta, S. (2017) Betulinic acid-mediated apoptosis in human prostate cancer cells involves p53 and nuclear factor- κ B (NF- κ B) pathways, *Molecules*, **22**, 264, doi: 10.3390/molecules22020264.
63. Dong, J. T. (2006) Prevalent mutations in prostate cancer, *J. Cell Biochem.*, **97**, 433-447, doi: 10.1002/jcb.20696.
64. Meek, D. W. (2015) Regulation of the p53 response and its relationship to cancer, *Biochem. J.*, **469**, 325-346, doi: 10.1042/BJ20150517.
65. Wan, J., Zhang, J., and Zhang, J. (2018) Expression of p53 and its mechanism in prostate cancer, *Oncol. Lett.*, **16**, 378-382, doi: 10.3892/ol.2018.8680.
66. Wang, D., Gao, Z., and Zhang, X. (2018) Resveratrol induces apoptosis in murine prostate cancer cells via hypoxia-inducible factor 1- α (HIF-1 α)/reactive oxygen species (ROS)/P53 signaling, *Med. Sci. Monit.*, **24**, 8970-8976, doi: 10.12659/MSM.913290.
67. Papa, S., Zazzeroni, F., Pham, C. G., Bubici, C., and Franzoso, G. (2004) Linking JNK signaling to NF- κ B: a key to survival, *J. Cell Sci.*, **117**, 5197-5208, doi: 10.1242/jcs.01483.
68. Xu, R., and Hu, J. (2020) The role of JNK in prostate cancer progression and therapeutic strategies, *Biomed. Pharmacother.*, **121**, 109679, doi: 10.1016/j.biopha.2019.109679.
69. Nikoloudaki, G., Brooks, S., Peidl, A. P., Tinney, D., and Hamilton, D. W. (2020) JNK signaling as a key modulator of soft connective tissue physiology, pathology, and healing, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 1015, doi: 10.3390/ijms21031015.
70. Takata, T., Araki, S., Tsuchiya, Y., and Watanabe, Y. (2020) Oxidative stress orchestrates MAPK and nitric-oxide synthase signal, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 8750, doi: 10.3390/ijms21228750.
71. Dou, Y., Jiang, X., Xie, H., He, J., and Xiao, S. (2019) The Jun N-terminal kinases signaling pathway plays a "seesaw" role in ovarian carcinoma: a molecular aspect, *J. Ovarian Res.*, **12**, 99, doi: 10.1186/s13048-019-0573-6.
72. Acosta, A. M., and Kadko, S. S. (2016) Mitogen-activated protein kinase signaling pathway in cutaneous melanoma: an updated review, *Arch. Pathol. Lab. Med.*, **140**, 1290-1296, doi: 10.5858/arpa.2015-0475-RS.
73. Wang, J., Xiao, Q., Chen, X., Tong, S., Sun, J., et al. (2018) LanCL1 protects prostate cancer cells from oxidative stress via suppression of JNK pathway, *Cell Death. Dis.*, **9**, 197, doi: 10.1038/s41419-017-0207-0.
74. Lv, J. M., Chen, L., Gao, Y., Huang, H., Pan, X. W., et al. (2018) PPP5C promotes cell proliferation and survival in

- human prostate cancer by regulating of the JNK and ERK1/2 phosphorylation, *Oncol. Ther.*, **11**, 5797-5809, doi: 10.2147/OTT.S161280.
75. Chambers, J., Pachori, A., Howard, S., Iqbal, S., and LoGrasso, P. (2012) Inhibition of JNK mitochondrial localization and signaling is protective against ischemia/reperfusion injury in rats, *J. Boil. Chem.*, **288**, 4000-4011, doi: 10.1074/jbc.M112.406777.
 76. Günther, J. K., Nikolajevic, A., Ebner, S., Troppmair, J., and Khalid, S. (2020) Rigosertib-activated JNK1/2 eliminate tumor cells through p66Shc activation, *Biology (Basel)*, **9**, 99, doi: 10.3390/biology9050099.
 77. Galimov, E. R. (2010) The role of p66shc in oxidative stress and apoptosis, *Acta Naturae*, **2**, 44-51, doi: 10.32607/20758251-2010-2-4-44-51.
 78. Eid, R. A., Zaki, M. S. A., Eldeen, M. A., Alshehri, M. M., Shati, A. A., et al. (2020) Exendin-4 protects the hearts of rats from ischaemia/reperfusion injury by boosting antioxidant levels and inhibition of JNK/p66Shc/NADPH axis, *Clin. Exper. Pharmacol. Physiol.*, **47**, 1240-1253, doi: 10.1111/1440-1681.13299.
 79. Han, C., Wang, Z., Xu, Y., Chen, S., Han, Y., et al. (2020) Roles of reactive oxygen species in biological behaviors of prostate cancer, *Biomed. Res. Int.*, **2020**, 1269624, doi: 10.1155/2020/1269624.
 80. Khurana, N., and Sikka, S. C. (2018) Targeting crosstalk between Nrf-2, NF- κ B and androgen receptor signaling in prostate cancer, *Cancers*, **10**, 352, doi: 10.3390/cancers10100352.
 81. Yu, J., Zhou, P., Du, W., Xu, R., Yan, G., et al. (2020) Metabolically stable diphenylamine derivatives suppress androgen receptor and BET protein in prostate cancer, *Biochem. Pharmacol.*, **177**, 113946, doi: 10.1016/j.bcp.2020.113946.
 82. Schultz, M. A., Hagan, S. S., Datta, A., Zhang, Y., Freeman, M. L., et al. (2014) Nrf1 and Nrf2 transcription factors regulate androgen receptor transactivation in prostate cancer cells, *PLoS One*, **9**, e87204, doi: 10.1371/journal.pone.0087204.
 83. Uzuner, E., Ulu, G. T., Gürler, S. B., and Baran, Y. (2022) The role of miRNA in cancer: pathogenesis, diagnosis, and treatment, *Methods Mol. Biol.*, **2257**, 375-422, doi: 10.1007/978-1-0716-1170-8_18.
 84. Ali Syeda, Z., Langden, S. S., Munkhzul, C., Lee, M., and Song, S. (2020) Regulatory mechanism of microRNA expression in cancer, *J. Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 1723, doi: 10.3390/ijms21051723.
 85. Xu, Z., Zhang, Y., Ding, J., Hu, W., Tan, C., et al. (2018) miR-17-3p downregulates mitochondrial antioxidant enzymes and enhances the radiosensitivity of prostate cancer cells, *Mol. Ther. Nucleic Acids*, **13**, 64-77, doi: 10.1016/j.omtn.2018.08.009.
 86. Martino, T., Kudrolli, T. A., Kumar, B., Salviano, I., Mencialha, A., et al. (2018) The orally active pterocarpan-quinone LQB-118 exhibits cytotoxicity in prostate cancer cell and tumor models through cellular redox stress, *Prostate*, **78**, 140-151, doi: 10.1002/pros.23455.
 87. Yang, Z., Chen, J.-S., Wèn, J.-K., Gao, H.-T., Zheng, B., et al. (2017) Silencing of miR-193a-5p increases the chemosensitivity of prostate cancer cells to docetaxel, *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, **36**, 178, doi: 10.1186/s13046-017-0649-3.
 88. Jajoo, S., Mukherjee, D., Kaur, T., Sheehan, K. E., Sheth, S., et al. (2013) Essential role of NADPH oxidase-dependent reactive oxygen species generation in regulating microRNA-21 expression and function in prostate cancer, *Antioxid. Redox Signal.*, **19**, 1863-1876, doi: 10.1089/ars.2012.4820.
 89. Wu, Q.-Q., Zheng, B., Weng, G.-B., Yang, H.-M., Ren, Y., et al. (2019) Downregulated NOX4 underlies a novel inhibitory role of microRNA-137 in prostate cancer, *J. Cell Biochem.*, **120**, 10215-10227, doi: 10.1002/jcb.28306.
 90. Kim, H.-K., Lee, H.-Y., Riaz, T. A., Bhattarai, K. R., Chaudhary, M., et al. (2021) Chalcone suppresses tumor growth through NOX4-IRE1 α sulfonation-RIDD-miR-23b axis, *Redox Biol.*, **40**, 101853, doi: 10.1016/j.redox.2021.101853.
 91. Hao, Y., Gu, X., Zhao, Y., Greene, S., Sha, W., et al. (2011) Enforced expression of miR-101 inhibits prostate cancer cell growth by modulating the COX-2 pathway *in vivo*, *Cancer Prev. Res. (Phila)*, **4**, 1073-1083, doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0333.
 92. Madrigal-Martínez, A., Constâncio, V., Lucio-Cazaña, F. J., and Fernández-Martínez, A. B. (2019) Prostaglandin₂ stimulates cancer-related phenotypes in prostate cancer PC3 cells through cyclooxygenase-2, *J. Cell Physiol.*, **234**, 7548-7559, doi: 10.1002/jcp.27515.
 93. Jossan, S., Sung, S.-Y., Lao, K., Chung, L. W. K., and Johnstone, P. A. S. (2008) Radiation modulation of microRNA in prostate cancer cell lines, *Prostate*, **68**, 1599-1606, doi: 10.1002/pros.20827.
 94. Gandellini, P., Giannoni, E., Casamicheli, A., Taddei, M. L., Callari, M., et al. (2014) miR-205 hinders the malignant interplay between prostate cancer cells and associated fibroblasts, *Antioxid. Redox Signal.*, **20**, 1045-1059, doi: 10.1089/ars.2013.5292.
 95. Zang, Y., Zhu, J., Li, Q., Tu, J., Li, X., et al. (2020) miR-137-3p modulates the progression of prostate cancer by regulating the JNK3/EZH2 axis, *Oncol. Targets Ther.*, **13**, 7921-7932, doi: 10.2147/OTT.S256161.
 96. Meitzler, J. L., Antony, S., Wu, Y., Juhasz, A., Liu, H., et al. (2014) NADPH oxidases: a perspective on reactive oxygen species production in tumor biology, *Antioxid. Redox Signal.*, **20**, 2873-2889, doi: 10.1089/ars.2013.5603.
 97. Kumar, S., Singh, R. K., and Meena, R. (2016) Emerging targets for radioprotection and radiosensitization in radiotherapy, *Tumour Biol.*, **37**, 11589-11609, doi: 10.1007/s13277-016-5117-8.
 98. Sarveswaran, S., Varma, N. R. S., Morisettey, S., and Ghosh, J. (2019) Inhibition of 5-lipoxygenase downregulates stemness and kills prostate cancer stem cells by triggering apoptosis via activation of c-Jun N-terminal kinase, *Oncotarget*, **10**, 424-436, doi: 10.18632/oncotarget.13422.
 99. Wartenberg, M., Hoffmann, E., Schwindt, H., Grünheck, F., Petros, J., et al. (2005) Reactive oxygen species-linked regulation of the multidrug resistance transporter P-glycoprotein in Nox-1 overexpressing prostate tumor spheroids, *FEBS Lett.*, **579**, 4541-4549, doi: 10.1016/j.febslet.2005.06.078.
 100. Jones, K. J., Chetram, M. A., Bethea, D. A., Bryant, L. K., Odero-Marrah, V., et al. (2013) Cysteine (C)-X-C Receptor 4 regulates NADPH Oxidase-2 during oxidative stress in prostate cancer cells, *Cancer Microenvironment*, **6**, 277-288, doi: 10.1007/s12307-013-0136-0.

**OXIDATIVE STRESS AND REDOX-DEPENDENT
SIGNALING IN PROSTATE CANCER****Review****E. V. Kalinina^{1*}, L. A. Gavriliuk¹, and V. S. Pokrovsky²**¹ Peoples's Friendship University of Russia (RUDN University), 117198 Moscow, Russia; e-mail: kalinina-ev@rudn.ru² Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin» of the Ministry of Health of Russia, 115478 Moscow, Russia

The rise and progression of a tumor is complicated by the dual role of ROS. A low ROS level is necessary for many intracellular metabolic processes and cell proliferation, while a significant increase in the ROS level causes disruption of the mechanisms of their Cancerinactivation, leading to the damage and cell death. A long-term imbalance in the ROS/antioxidant ratio and a significant increase of the ROS level due to the decrease in the effectiveness of the antioxidant defense system leads to chronic oxidative stress, which causes the damage of proteins, lipids, DNA and the development of cancer growth. Numerous data demonstrate the development of oxidative stress in prostate cancer, which is the most common cancer among men. However, the reasons for its occurrence, changes in redox signaling and cellular redox homeostasis are still poorly understood. The review examines the state of prooxidant and antioxidant enzyme systems, the imbalance of activity of which leads to the development of oxidative stress in prostate cancer, evaluates the change in the key links of the redox signaling and the role of the contribution of microRNAs in modulating the redox status of cancer cells.

Keywords: prostate cancer, oxidative stress, antioxidant and prooxidant enzymes, transcription factors Nrf2, NF-κB, redox-dependent signaling, microRNA