

Е.Е. Карманова¹, С.Б. Парфенюк¹, О.В. Глушкова¹, В.И. Новоселов¹, С.В. Гудков², М.Г. Шарапов¹

РОЛЬ ПЕРОКСИРЕДОКСИНОВ В РАДИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ РАКОВЫХ КЛЕТОК

¹ Институт биофизики клетки РАН, Московская обл., Пущино² Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, Москва

Контактное лицо: Марс Галиевич Шарапов, e-mail: sharapov.mg@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Пероксиредоксины (Prdx) представляют собой семейство тиол-зависимых пероксидаз, участвующих в контроле уровня внутриклеточных АФК, редокс-сигналикации, фолдинге белков и регуляции многочисленных сигнальных путей. В опухолевых клетках Prdx поддерживают редокс-баланс и онкогенные процессы, способствуя пролиферации, выживанию и адаптации к окислительному стрессу (ОС). При лучевой терапии Prdx выступают ключевыми медиаторами радиорезистентности. Вклад Prdx в радиорезистентность обусловлен их участием в восстановлении широкого спектра гидропероксидов, репарации повреждений ДНК, перепрограммировании метаболизма, поддержании фенотипической пластичности, ремоделировании опухолевого микроокружения и регуляции различных форм клеточной гибели (апоптоз, ферроптоз, некроптоз).

В данном обзоре суммированы современные представления о структурно-функциональных особенностях и регуляции различных изоформ Prdx, а также о механизмах их участия в ответе на действие ионизирующего излучения. Рассматриваются перспективные стратегии преодоления радиорезистентности, включая применение ингибиторов Prdx, их комбинации с таргетными препаратами, а также подходы, направленные на редокс-модуляцию и подавление стресс-адаптивных механизмов опухолевых клеток.

Ключевые слова: пероксиредоксины, активные формы кислорода, рак, лучевая терапия, радиорезистентность, клеточная гибель

Для цитирования: Карманова Е.Е., Парфенюк С.Б., Глушкова О.В., Новоселов В.И., Гудков С.В., Шарапов М.Г. Роль пероксиредоксинов в радиорезистентности раковых клеток // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2026. Т. 71. № 4. С. 21–31. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-4-21-31

Е.Е. Karmanova¹, S.B. Parfenyuk¹, O.V. Glushkova¹, S.V. Gudkov², V.I. Novoselov¹, M.G. Sharapov¹

The Role of Peroxiredoxins in the Radioresistance of Cancer Cells

¹ Institute of Cell Biophysics, Moscow Region, Pushchino, Russia² A.M. Prokhorov General Physics Institute, Moscow, Russia

Contact person: M.G. Sharapov, e-mail: sharapov.mg@yandex.ru

ABSTRACT

Peroxiredoxins (Prdxs) are a family of thiol-dependent peroxidases involved in controlling intracellular ROS levels, redox signaling, protein folding, and the regulation of numerous signaling pathways. In cancer cells, Prdxs help maintain redox balance and support oncogenic processes, promoting proliferation, survival, and adaptation to oxidative stress. During radiotherapy, Prdxs act as key mediators of radioresistance. Their contribution to radioresistance stems from their involvement in the reduction of a broad range of hydroperoxides, the repair of DNA damage, metabolic reprogramming, maintenance of phenotypic plasticity, remodeling of the tumor microenvironment, and the regulation of various forms of cell death (apoptosis, ferroptosis, necroptosis).

This review summarizes current knowledge on the structural and functional characteristics of different Prdx isoforms and their regulation, as well as the mechanisms through which they participate in the cellular response to ionizing radiation. Promising strategies for overcoming radioresistance are discussed, including the use of Prdx inhibitors, their combination with targeted therapies, and approaches aimed at redox modulation and suppression of stress-adaptive mechanisms in cancer cells.

Keywords: peroxiredoxins, reactive oxygen species, cancer, radiotherapy, radioresistance, cell death

For citation: Karmanova EE, Parfenyuk SB, Glushkova OV, Gudkov SV, Novoselov VI, Sharapov MG. The Role of Peroxiredoxins in the Radioresistance of Cancer Cells. Medical Radiology and Radiation Safety. 2026;71(4):21–31. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-4-21-31

Введение

Лучевая терапия (ЛТ) наряду с хирургией, химиотерапией и в комбинации с ними широко применяется для лечения рака и остается важнейшей стратегией лечения для многих форм рака [1–3]. Онкологическая заболеваемость неуклонно растет, а классические схемы лечения уже достигают пределов своих возможностей. Одним из самых перспективных направлений повышения эффективности ЛТ, направленных на преодоление радиорезистентности опухолей и уменьшения побочных эффектов

лечения, является разработка онкоген-таргетных терапевтических стратегий [4].

Пероксиредоксины (Prdx) представляют собой суперсемейство тиолзависимых пероксидаз, составляющих до 1% от общего содержания растворимых белков клетки [5]. Их биологическая роль не ограничивается восстановлением пероксидов. Ферменты Prdx выполняют широкий спектр дополнительных функций, включая регуляцию внутриклеточного уровня H_2O_2 , регуляцию передачи внутри- и межклеточных сигналов, окисли-

тельно-восстановительное модифицирование редокс-чувствительных сигнальных белков, а также участие в процессах сворачивания белков [6]. Таким образом, Prdx рассматриваются как ключевые медиаторы поддержания редокс-гомеостаза и регуляторы клеточных сигналов, зависящих от концентрации активных форм кислорода (АФК) в клетке.

В последние годы активно разрабатываются новые подходы в таргетной терапии злокачественных новообразований, нацеленные на различные механизмы опухолевого роста и устойчивости к лечению [1, 2, 4, 7, 8]. Известно, что опухолевые клетки обладают множеством внутренних и приобретенных механизмов выживания, включая адаптивное метаболическое перепрограммирование, гено- и фенотипическую пластичность, гетерогенность популяции и ремоделирование микроокружения [4]. Совокупное действие этих факторов определяет не только радиорезистентность опухолевых клеток, но и их устойчивость к комплексным схемам противоопухолевой терапии. Учитывая многообразие биологических функций Prdx, можно предположить их вовлеченность в регуляцию большинства указанных адаптивных путей.

Prdx играют центральную роль в регуляции уровня АФК и гидропероксидов [9] – молекул, являющихся ключевыми вторичными мессенджерами и эффекторами лучевой терапии (ЛТ) [1, 6]. В этой связи особый интерес представляет исследование Prdx в формировании клеточного ответа на ионизирующее излучение (ИИ) и радиорезистентность опухолей [6, 10]. Тем не менее, несмотря на растущее число публикаций, указывающих на онкогенные функции отдельных представителей семейства Prdx, представления о механизмах их участия в радиорезистентности остаются фрагментарными неполными.

Цель данного обзора – систематизировать последние данные о роли Prdx в радиорезистентности раковых клеток, обсудить их участие в ответе на ЛТ и комбинированную терапию, а также оценить потенциал Prdx в качестве модификаторов чувствительности опухолей к лечению и потенциальных мишеней для противоопухолевого воздействия.

Гиперпродукция активных форм кислорода как противоопухолевая стратегия

АФК представляют собой широкий класс высоко-реакционноспособных кислородсодержащих молекул, включая радикалы и пероксиды [1, 4]. В физиологических концентрациях они выполняют сигнальные функции (особенно H_2O_2), регулируя клеточные пути, посттрансляционные модификации и формирование дисульфидных связей [9, 11]. АФК участвуют в регуляции экспрессии генов, апоптоза, клеточного цикла, метаболизма, иммунного ответа и других процессов [12]. В норме уровень АФК контролируется ферментативными (супероксиддисмутаза, каталаза, Trx, Prdx, глутатионпероксидаза (GPX), глутатионредуктаза) и неферментативными (глутатион – GSH, полифенолы) антиоксидантными системами, а также активностью прооксидантных комплексов, включая митохондриальную электрон-транспортную цепь (ЭТЦ) и NADPH-оксидазы [13]. Дисбаланс в сторону избыточной продукции АФК вызывает ОС, повреждающий белки, липиды и ДНК, что лежит в основе множества патологий, включая онкогенез и устойчивость опухолей к терапии [9, 12].

Ключевой мишенью воздействия АФК является генетический аппарат клетки. АФК могут воздействовать на ДНК и хроматин как напрямую, так и через окисление сигнальных белков и транскрипционных факторов [14].

Они активируют киназы (AMPK, p38 MAPK), регулирующие транскрипционные факторы (Nrf2, p53, NF-κB, PGC1α, FoxO и др.), которые опосредуют редокс-контроль экспрессии генов [11]. Среди наиболее значимо регулируемых генов, участвующих в детоксикации АФК, особое место занимает окислительно-восстановительная система пероксиредоксин-тиоредоксин (Prdx/Trx) [15, 16]. Например, FOXO3a является ключевым эффектором апоптоза, индуцированного повышенными уровнями внутриклеточных АФК, и регулирует ядерно- и митохондриально-зависимые программы экспрессии, обеспечивая метаболическую адаптацию и активацию антиоксидантных ферментов, включая Prdx/Trx [11].

Дисфункция метаболизма раковых клеток сопровождается гиперпродукцией АФК, хроническим ОС и генетической нестабильностью, что приводит к еще большей злокачественной трансформации и прогрессии опухоли [16]. АФК стимулируют опухолевый рост как генотоксические агенты, индуцирующие мутации, и как регуляторы проонкогенных сигнальных каскадов, таких как PI3K/Akt/NF-κB [12]. Для выживания в условиях гиперпродукции АФК, раковые клетки повышают экспрессию антиоксидантных белков, что усиливает их пролиферативный потенциал и устойчивость к терапии, направленной на индукцию повреждений ДНК и гиперпродукцию АФК [2, 5]. Гиперэкспрессия антиоксидантов, включая Prdx, также может способствовать канцерогенезу. Так, Nrf2, являясь опухолевым супрессором в нормальных клетках, может приобретать онкогенные свойства в раковых клетках. Гиперактивация Nrf2 усиливает не только антиоксидантную защиту, но и биогенез митохондрий, клеточную пролиферацию и дифференцировку, стимулируя опухолевый рост [12]. В результате многие опухоли характеризуются «редокс-перепрограммированием» – повышением уровней как АФК, так и антиоксидантов [16].

Избыточная генерация АФК нарушает редокс-гомеостаз, зачастую вызывая гибель раковых клеток, поэтому многие современные терапевтические подходы (химио-, радио-, таргетная терапия) направлены на индукцию ОС в опухолях [4, 7, 17–19].

Лучевая терапия

Классическая фотонная ЛТ сопровождается гиперпродукцией АФК, приводящей к гибели раковой клетки. ИИ вызывает клеточную смерть как напрямую – через повреждение ДНК, так и косвенно – за счёт радиолиза воды с образованием АФК и продуктов их взаимодействия с биомолекулами, что пролонгирует ОС. Присутствие перехватчиков АФК и усиление антиоксидантного потенциала снижают радиочувствительность опухоли [1, 4]. Гипоксия опухоли является ключевым фактором клинической радиорезистентности вследствие «кислородного эффекта» – при низком парциальном давлении O_2 образование АФК в результате радиолиза воды существенно снижается [4]. Однако эти процессы затравивают и нормальные клетки, что обуславливает неспецифичность ЛТ, проявляющуюся системной токсичностью и побочными эффектами, зависящими от зоны облучения [3].

Современные подходы к повышению эффективности и безопасности ЛТ включают оптимизацию доставки дозы и режимов фракционирования облучения, применение адронной терапии вместо фотонной (увеличение доли прямого воздействия), а также использование различных радиомодуляторов [4]. Экспериментальные радиосенсибилизаторы направлены преимущественно на усиление генерации АФК или подавление механиз-

мов радиорезистентности. Усиление генерации АФК достигается также с использованием фармакологических ингибиторов митохондриального дыхания [7], плазмон-индуцированных горячих электронов, радиационно-индуцированных вторичных электронов и различных наноматериалов [19]. Тем не менее, ЛТ в виде монотерапии применяется значительно реже, чем в составе комбинированных стратегий с хирургией, химио-, иммуно-, таргетной или гормональной терапией [4].

Пероксиредоксины

Prdx – тиоредоксин-подобные пероксидазы с молекулярной массой 20–30 кДа, содержащие один или два каталитических остатка цистеина. Их отличительной особенностью является способность восстанавливать широкий спектр органических и неорганических гидропероксидов. Prdx катализируют восстановление H_2O_2 , алкилгидропероксидов и пероксинитрита до воды, спиртов и нитрита с использованием системы Trx и GSH [9]. Система Trx включает также NADPH и тиоредоксинредуктазу, образуя с Prdx функциональный комплекс, регулирующий дитиол-дисульфидный баланс белков [15, 16]. Помимо пероксидазной активности, Prdx регулируют внутриклеточную сигнализацию и фолдинг белков [9, 12, 20].

У млекопитающих идентифицировано шесть изоформ Prdx1–6, которые делятся на типичные 2-Cys (Prdx1–4), атипичные 2-Cys (Prdx5) и 1-Cys (Prdx6) [9, 20]. Prdx1 – наиболее экспрессируемая изоформа, локализованная в цитозоле, ядре, плазматической мембране и centrosомах [5, 20], Prdx2 – находится преимущественно в цитоплазме [21]. Prdx1 и Prdx2, демонстрирующие 77% идентичности и 97% гомологии последовательностей [22], являются частично взаимозаменяемыми по своей функции, как показано в исследовании [23]. Prdx3 локализован в митохондриях [24]. Prdx4 локализован в эндоплазматическом ретикулеуме (ЭПР) и на клеточной поверхности, где участвует в формировании межмолекулярных дисульфидных связей и нейтрализации АФК [19]. Prdx5 присутствует в митохондриях, цитозоле и пероксисомах, восстанавливая H_2O_2 и пероксинитрит [9]. Prdx6 – единственный представитель семейства, способный восстанавливать окисленные фосфолипиды и обеспечивать репарацию клеточных мембран благодаря совокупности ферментативных активностей: пероксидазной, Ca^{2+} -независимой фосфолипидной A2 (aiPLA2), лизофосфатидилхолин ацилтрансферазной (LPCAT) и шаперонной [25–27].

Регуляция пероксиредоксинов

Экспрессия Prdx1–6 обычно соразмерна уровню АФК и контролируется транскрипционными факторами (Nrf2, HIF-1 α , NF- κ B), протеинкиназами (MAPK) и обратными редокс-связями [9, 12]. Воздействие ИИ и АФК-индуцирующих агентов может как повышать, так и снижать экспрессию отдельных изоформ Prdx, что соответствует двухфазной модели стресс-ответа [25]. Liao et al предложили классификацию регуляторных механизмов экспрессии для изоформы Prdx6: транскрипционные факторы и прямое связывание с элементами ответа гена; активация опосредованных рецепторами сигнальных путей и каскадов фосфорилирования; микроРНК и неидентифицированные механизмы [25]. К последним могут относиться описанные ниже посттрансляционные модификации белков. Теоретически данную классификацию можно экстраполировать на все изоформы Prdx, однако степень их изученности остается неравномерной. В контексте ЛТ важно учитывать влияние ИИ, вызыва-

ющего повреждения ДНК, на эпигенетические модификации и модификацию фосфорилирования ключевых узлов сигнально-регуляторной сети (BRCA1, TP53BP1, гистоны и др.) [1, 11]. Эпигенетическая регуляция Prdx1–6 включает метилирование ДНК, модификации гистонов и действие некодирующих РНК [25]. При облучении ИИ окисление ДНК вызывает локальное гипометилирование промоторов, тогда как избыток АФК способствует гиперметилированию онкосупрессоров через активацию метилтрансфераз [1]. Например, АФК-индуцированное гиперметилирование Prdx5 усиливает связывание белка-трансдуктора сигналов STAT3 с областью промотора и активацию онкогенного сигнального пути Nrf2 при немелкоклеточном раке легких (НМРЛ) [28]. В нормальных клетках деацетилаза гистонов HDAC6 регулирует ацетилирование гена Prdx1, тем самым повышая уровень белка и снижая АФК [29].

Некодирующие РНК – малые интерферирующие РНК (микроРНК, miR) и длинные нкРНК (днРНК, lncRNA) – являются эпигенетическими регуляторами онкогенеза и радиочувствительности раковых клеток [30, 31]. Prdx2 является одной из мишеней miR-200c-3p, низкие уровни которой коррелируют с радиорезистентностью некоторых видов рака [30]. lncRNA LINC00460 и Prdx1 образуют петлю положительной обратной связи, регулируя пролиферацию, эпителиально-мезенхимальный переход (EMT) и метастазирование клеток плоскоклеточного рака головы и шеи [31].

Активность Prdx на уровне белков регулируется посттрансляционно: S-глутатионилированием, S-нитрозилированием, ацетилированием и др. [8, 16, 32]. Например, применяемые в клинической практике ингибиторы тирозинкиназы, такие как иматиниб, нилотиниб и дазатиниб, повышают экспрессию гена Prdx2 в клетках хронического миелоидного лейкоза K562. Однако только дазатиниб увеличил синтез цитоплазматической формы белка Prdx2. Кроме того, дазатиниб регулирует уровни цитоплазматического белка Prdx1 с помощью посттрансляционной регуляцией через присоединение убиквитин-подобного белка SUMO (сумоилирование) [8]. Подавление N-ацетилглюкозаминирования (присоединение GlcNAc к остаткам серина или треонина) в белке Prdx1, с помощью специально разработанного пептида, повысило чувствительность к радиотерапии НМРЛ. Эта модификация оказалась критической для радиорезистентных линий клеток A549R и LLCR [32].

Пероксиредоксины и рак

Развитие и прогрессирование рака тесно связаны с активацией онкогенов, инактивацией генов-супрессоров, изменением эпигенетического ландшафта, «редокс-перепрограммированием» и дисрегуляцией сигнальных путей. Система Prdx/Trx часто сверхэкспрессирована в опухолях и является возможным прогностическим биомаркером и терапевтической мишенью [7, 15, 16]. В зависимости от контекста Prdx действуют как онкосупрессоры или как промоторы, адаптеры метаболических сдвигов и медиаторы устойчивости к терапии [5, 9, 20].

Prdx способствуют канцерогенезу и развитию резистентности к лучевой [2, 6, 20], таргетной [7] и химиотерапии [33]. Как отмечалось ранее, помимо антиоксидантной активности, Prdx вовлечены в регуляцию сигнальных путей, поэтому проонкогенные эффекты могут быть как пероксидазо-зависимыми [33, 34], так и не зависящими от нее [35, 36].

Таким образом, Prdx представляют собой ключевые белки выживания, участвующие в защите как нормальных, так и опухолевых клеток [6]. Наиболее изучены при

онкопатологиях изоформы Prdx1 и Prdx2 [5, 20], а в последнее время значительное внимание уделяется Prdx6 [25–27]. При этом сенсорно-трансдукторные функции Prdx изучены в значительно меньшей степени [7].

Пероксиредоксины и факторы радиорезистентности раковых клеток

К ключевым механизмам выживания раковых клеток при облучении относятся активация антиоксидантных систем, эффективная репарация повреждений ДНК, устойчивость к апоптозу и другим формам программируемой клеточной гибели, а также способность к репопуляции после ЛТ. Помимо этого, злокачественные клетки характеризуются выраженной внутриопухолевой гетерогенностью, высоким инвазивным и метастатическим потенциалом, а также сложным взаимодействием опухоли и ее микроокружения (TME), определяющим радиочувствительность и уклонение от иммунного надзора [4]. В той или иной степени, продемонстрировано участие Prdx в реализации почти всех механизмов радиорезистентности (рис. 1, 2).

Ответ на повреждение ДНК

Воздействие ИИ вызывает одноцепочечные и двухцепочечные разрывы ДНК (DSB), повреждение оснований и ДНК-белковые сшивки. Наиболее критичными являются DSB, приводящие к геномной нестабильности и гибели клеток. Их распознают киназы ATM и ATR: ATM реагирует преимущественно на DSB, ATR – на одноцепочечные разрывы и стрессы репликационной вилки. ATM фосфорилирует H2AX (γ H2AX), обеспечивая стабилизацию концов ДНК и рекрутирование репарацион-

ных комплексов. Далее активируются пути ответа на повреждение ДНК (DDR), среди которых ключевыми для восстановления DSB являются нехомологичное соединение и более точная гомологичная рекомбинация (HR), опосредуемая поли [АДФ-рибоза] полимеразой (PARP). Эффективность DDR зависит от фазы клеточного цикла, структуры хроматина, размера повреждений, числа DSB и генетико-эпигенетических особенностей. Радиорезистентность формируется благодаря усиленной репарации ДНК, включая повышенную экспрессию белков DDR как адаптивный ответ на низкие уровни повреждений до или вовремя ЛТ [1, 2].

Prdx влияют на вышеуказанные процессы репарации ДНК в первую очередь редокс-зависимым путем, как напрямую, так и через увеличение уровня GSH, защищая митохондриальную и ядерную ДНК, а также белки репарации и репликативные комплексы от окислительного повреждения [6, 14]. Наибольший интерес из Prdx представляет Prdx1, который участвует в защите геномной ДНК и имеет решающее значение для клеточной пролиферации [14]. Prdx1 способствует (индуцированному облучением) образованию очагов связывания ДНК с белком RAD51, защищает критический Cys319 RAD51 от окисления и облегчает репарацию HR [37]. Prdx1 накапливается в ядре, когда уровни ядерных АФК повышены, либо после повреждения ДНК в результате обработки этопозидом или карбоплатином, либо во время фазы G2 клеточного цикла, и способствует восстановлению ДНК. Утрата гена Prdx1 способствует росту уровня субъединицы 4 ядерной цитохром-с-оксидазы митохондриального комплекса IV, ядерных АФК и очагов γ H2AX в геномной ДНК, что нарушает синтез нуклеотидов *de*

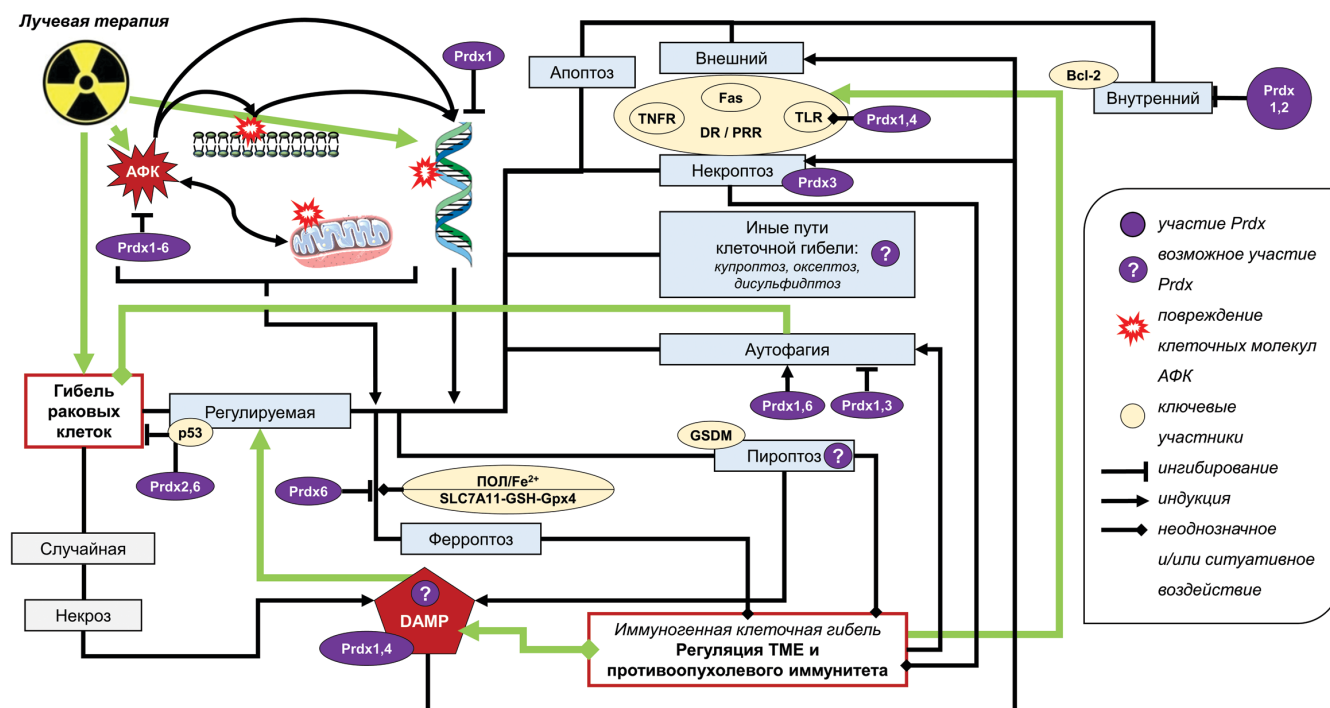


Рис. 1. Известное и возможное участие пероксиредоксинов (Prdx1–6) в различных путях гибели раковых клеток. Указаны номера основных известных изоформ-участников. DAMP – молекулярные паттерны, связанные с повреждением, DR – рецепторы смерти, GSDM – гасдермины, PRR – рецепторы распознавания патогенов, TLR – Toll-подобные рецепторы, TME – микроокружение опухоли, АФК – активные формы кислорода, ПОЛ – перекисное окисление липидов. Описание в тексте

Fig. 1. Known and potential roles of peroxiredoxins (Prdx1–6) in various cancer cell death pathways. The numbers indicate the main known participating isoforms. DAMP – damage-associated molecular patterns, DR – death receptors, GSDM – gasdermins, PRR – pattern-recognition receptors, TLR – Toll-like receptors, TME – tumor microenvironment, ROS – reactive oxygen species, LPO – lipid peroxidation. See text for details

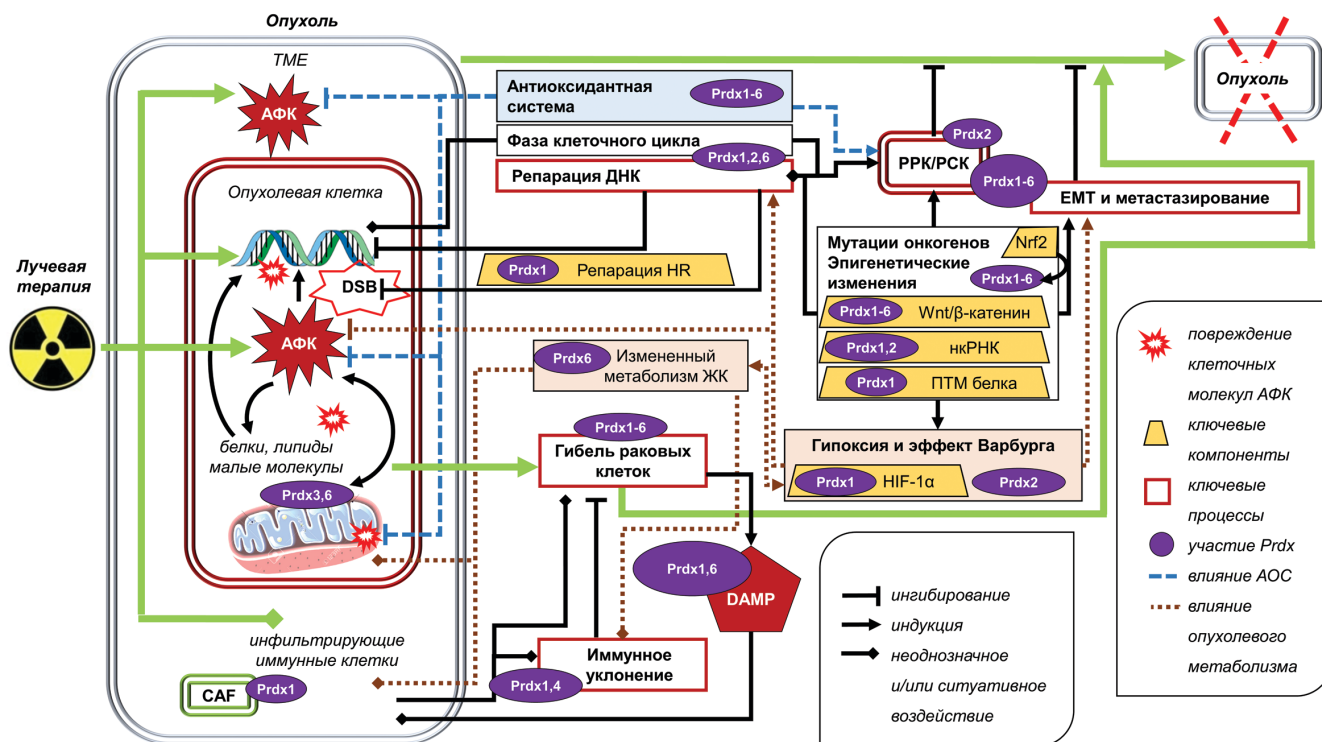


Рис. 2. Общая схема механизмов ответа опухоли на лучевую терапию и участие в них Prdx1-6. Указаны номера основных известных изоформ-участников. HR – гомологичная рекомбинация, DAMP – молекулярные паттерны, связанные с повреждением, DSB – двуцепочечные разрывы, EMT – эпителиально-мезенхимальный переход, CAF – ассоциированные с раком фибробласты, TME – микроокружении опухоли, АФК – активные формы кислорода, ЖК – жирные кислоты, нкРНК – некодирующие РНК, ПТМ – посттрансляционная модификация, РРК – радиорезистентные клетки, РСК – раковые стволовые клетки. Описание в тексте

Fig. 2. General overview of tumor response mechanisms to radiotherapy and the involvement of Prdx1-6. The numbers indicate the main known isoforms participating in each process. HR – homologous recombination, DAMP – damage-associated molecular patterns, DSB – double-strand breaks, EMT – epithelial-mesenchymal transition, CAF – cancer-associated fibroblasts, TME – tumor microenvironment, ROS – reactive oxygen species, FA – fatty acids, ncRNA – non-coding RNA, PTM – post-translational modification, RRC – radioresistant cells, CSC – cancer stem cells. See text for details

novo, и вызывает репликационный стресс, ограничивает возможности восстановления ДНК клеток и вызывает задержку G1 [14]. Liao и др. разработали наночастицу FePt (с каталазоподобной активностью и несущую доксорубин), которая радиосенсибилизирует генетически нестабильные раковые клетки, усиливая в них репликационный стресс. Наносистема FePt предотвращает использование H_2O_2 в качестве медиатора для замедления репликативных вилок, связанных с Prdx2 [38]. Prdx6 также участвует в пролиферации, а его дефицит способствует остановке клеточного цикла, влияя на состояние окисления ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA), и повышает радиочувствительность [10].

Метаболическое перепрограммирование раковых клеток и микроокружение опухоли

Опухолевое микроокружение (TME), которое может составлять до 90% объема опухоли, оказывает значимое влияние на формирование её радиорезистентности. Метаболизм раковых клеток, включая редокс-метаболизм, метаболизм глюкозы, белков и липидов, тесно взаимосвязан с TME, подвергается перепрограммированию после ЛТ, и может опосредовать резистентность к лечению. Гипоксия (уровень кислорода менее 22,8 мм рт. ст. (3%)) встречается в большинстве солидных опухолей. [2, 4, 39]. Гипоксия снижает продукцию АФК при радиоллизе и активирует транскрипционные факторы NF-κB, p53 и HIF-1α, которые регулируют защитные и метаболические процессы, способствующие онкогенезу и радиорезистентности: усиление пролиферации клеток,

стимуляция ангиогенеза (через VEGFR, EGFR и др.), усиление гликозного и антиоксидантного метаболизма [2, 39], в том числе – адаптивное повышение экспрессии Prdx [6]. Например, гипоксия является ключевым триггером в трансформации лейкоплакии полости рта в рак полости рта, а Prdx1 способствует дальнейшему канцерогенезу через путь HIF-1α/BNIP3. Гипоксия вызвала активацию пролиферации клеток лейкоплакии полости рта DOK и Leuk-1, при этом наблюдался рост экспрессии Prdx1, а также количества аутофагических везикул и белков, связанных с аутофагией (BNIP3, LC3II и Beclin-1). При этом, инактивация Prdx1 существенно подавляет вышеуказанные эффекты [40].

Эффект Варбурга характеризуется тем, что раковые клетки даже при наличии кислорода предпочитают гликолиз окислительному фосфорилированию. Метаболический фенотип Варбурга сопровождается активацией HIF-1α, онкогенов, утратой генов-супрессоров злокачественной трансформации, снижением митохондриальных АФК и изменениями эпигенетического и сигнального профиля, включая взаимодействие с TME. Гликолиз поддерживает пентозофосфатный путь, увеличивая синтез НАДФН и других молекул, необходимых для пролиферации и репарации ИИ-индуцированных повреждений. Поэтому клетки с усиленным гликолитическим метаболизмом проявляют радиорезистентность, лучше переносят редокс-дисбаланс и повреждение ДНК [2, 14]. Фенотип Варбурга характеризуется повышенной экспрессией Prdx [6], а Prdx2 является положительным регулятором аэробного гликолиза [35]. Рост экспрес-

сии Prdx2 связан с плохим прогнозом при раке желудка из-за положительной связи с большинством ключевых гликолитических ферментов. Подавление Prdx2 снижало уровень поглощения глюкозы, продукцию АТФ и лактата в клетках HGC-27 и MKN-45. Показано, что Prdx2 взаимодействует с изоферментом пируваткиназы типа M2 (PKM2) и защищает его от убиквитинирования и последующей деградации, что стимулирует гликолиз в клетках рака желудка. Взаимодействие между Prdx2 и PKM2 также усиливает ядерную транслокацию PKM2 и активирует сигнальный путь STAT3. В свою очередь, STAT3 связывается с промотором гена Prdx2 и повышает его экспрессию, что формирует положительную регуляторную обратную связь в клетках рака желудка [35].

Адаптация опухоли к дефициту глюкозы и кислорода сопровождается глубокими изменениями липидного метаболизма, включая усиление поглощения жирных кислот (ЖК), активацию их синтеза *de novo* и атипичное накопление ЖК в раковых клетках и компонентах ТМЕ. Липидный профиль способен модулировать радиочувствительность опухоли и сам изменяется в ходе ЛТ. В ТМЕ измененный метаболизм ЖК может способствовать уклонению от иммунного надзора [39]. В контексте метаболизма ЖК среди всех изоформ Prdx6 представляет наибольший интерес. Ферментативная активность Prdx6, направленная на липиды (aiPLA2 и LPCAT), позволяют ему участвовать в регуляции опухолевого липидного метаболизма как напрямую, так и за счет продуктов его ферментативной активности, играющих роль липокинов [25–27].

ТМЕ является основным барьером на пути противоопухолевого иммунитета. Противоопухолевый иммунный ответ тесно связан с типом и функциональным статусом инфильтрирующих иммунных клеток в ТМЕ. Они секретируют провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, TGF- β и др), гормоны и ростовые факторы, ингибируют иммунную функцию и способствуют метастазированию раковых клеток [39]. Помимо этого, индуцированные ИИ АФК также способны стимулировать проонкогенное высвобождение различных факторов роста и цитокинов в ТМЕ, включая TGF- β и TNF- α [2]. Несмотря на ограниченность сведений, можно с уверенностью сказать, что Prdx принимают участие в регуляции и ремоделировании ТМЕ. Prdx1 редокс-зависимым путем регулирует передачу сигналов киназы JNK, тем самым ингибируя САФ-подобные маркеры и инвазию ассоциированных с раком фибробластов (CAF), а потеря Prdx1 приводит к развитию САФ-подобного фенотипа в фибробластах молочной железы [41]. При этом Prdx1 тесно связан с проонкогенными функциями TGF- β в ТМЕ [20]. Клинико-патологические данные показали, что высокая экспрессия Prdx2 ассоциирована с большей глубиной стромальной инвазии, инвазией в лимфатическое сосудистое пространство и неоваскуляризацией плоскоклеточного рака шейки матки. При этом экспрессия VEGF-A не была связана с уровнем Prdx2 [21]. На моделях рака легких и колоректального рака у трансгенных мышей Prdx4 модулировал ТМЕ и иммунный ответ опухоли, а его уровень положительно коррелировал с прогрессией опухоли [3, 20].

Репопуляция опухоли и метастазирование

Процесс репопуляции опухоли определяется наличием терапевтически резистентных клеток, раковых стволовых клеток (РСК) и клеток-персистеров, которые формируют основу рецидивов и метастазов. Эти популяции возникают вследствие генетической и эпигенетической нестабильности, а также метаболической и фе-

нотипической пластичности. Чем выше метаболическая пластичность, тем более выражены стволовые свойства трансформированных клеток. Основные характеристики «стволовости» включают самообновление, мультипотентную дифференцировку, неограниченную пролиферацию, высокую онкогенность и выраженную резистентность к терапии [1, 13, 17].

РСК демонстрируют механизмы защиты, характерные для химио- и радиорезистентных клеток, включая повышенную экспрессию онкогенов, переносчиков АТФ-связывающей кассеты и антиапоптотических белков. Для РСК характерны устойчивость к ОС, низкий уровень АФК и нарушения регуляции микроРНК. В этой связи, стандартная терапия эффективно устраняет лишь дифференцированную опухолевую массу, но мало воздействует на субпопуляции РСК. ЛТ, химио- и таргетная терапия усиливают отбор резистентных клеток. Аджьювантные подходы, нацеленные на РСК, способны снижать риск рецидивов, но использование фиксированных биомаркеров ограничено фенотипическим разнообразием РСК внутри одной опухоли [1, 2, 13, 17]. С учетом особенностей редокс-метаболизма РСК [17], Prdx должны принимать значимое участие в поддержании стволовых свойств. Например, Prdx2 необходим для сохранения стволовости опухолевых клеток благодаря своей пероксидазной активности и способности активировать сигнальные пути p38 MAPK, Hedgehog, Notch и Wnt/ β -катенин [13].

Метастазирование – это многоэтапный процесс распространения опухолевых клеток в органы-мишени согласно их органотропизму. Метастатические клетки обладают стволовыми свойствами, проходят отбор ОС, зависят от редокс-статуса микроокружения органа-мишени, могут стимулироваться антиоксидантами и проявляют чувствительность к прооксидантным стратегиям. Каскад метастазирования включает индукцию ЕМТ, нарушение базальной мембраны при участии матричных металлопротеиназ, инвазию, интравазацию, циркуляцию, экстравазацию и колонизацию [17]. Для ЕМТ характерны снижение Е-кадгерина, повышение экспрессии виментина и N-кадгерина, а также транскрипционных факторов Snail, Twist и Slug. Центральным регулятором ЕМТ является путь Wnt/ β -катенин, где накопление β -катенина в цитоплазме и его транслокация в ядро служат ключевым триггером ЕМТ [17].

Prdx участвуют в регуляции ЕМТ преимущественно через путь Wnt/ β -катенин [20, 28, 31, 35]. Prdx1 может проникать в ядро и усиливать транскрипцию ЕМТ-ассоциированных генов [31]. Prdx2 способствует прогрессированию опухоли, стабилизируя β -катенин, а подавление Prdx2 усиливает экспрессию Е-кадгерина и уменьшает уровни N-кадгерина и виментина [35]. Ингибирование Prdx3 значительно снижает экспрессию белков, связанных с ЕМТ в клетках мезотелиомы [24]. Белки Prdx4, Prdx5 и Prdx6 [20] так же обладают выраженным прометастатическим потенциалом, поддерживая фенотип ЕМТ и выступая потенциальными маркерами метастазирования и химиорезистентности, особенно при НМРЛ и колоректальном раке. К примеру, при повышенной экспрессии Prdx5 в клетках НМРЛ уровни Е-кадгерина значительно снижались, а виментина – повышался [28].

Egetemaier et al [7] выявили молекулярную ось между эпигенетическим регулятором KDM5B и системой Prdx/Trx в лекарственно-устойчивых персистирующих клетках меланомы (DTP), устойчивых к терапии. DTP представляют гетерогенную популяцию с различной степенью дифференцировки и способны к взаимным

переходам. В них система Prdx/Trx обеспечивает редокс-контроль, способствует ранней эволюции в мезенхимальное состояние и формированию устойчивости к ингибиторам MAPK. KDM5B подавляет эти процессы, переключая DTP к повышенному редокс-метаболизму и меланоцитарной дифференциации; при этом участки его связывания обнаружены в промоторах ряда генов Prdx/Trx. На этой основе предложена онкоген-мультитаргетная стратегия перенаправления эволюции персистерентных клеток меланомы с мутацией *BRAF^{V600}*. В клетках WM3734 комбинированное применение ингибиторов MAPK (дабрафениб и траметиниб) с коноидином А (ингибитор Prdx) снижало число резистентных мезенхимальных клеток [7].

Пероксидредоксины в индукции клеточной гибели при лучевой терапии

Гибель клетки определяется как необратимая утрата ключевых функций, приводящая к нарушению клеточной целостности. Выделяют два основных типа: случайная (физический распад мембраны) и регулируемая гибель клетки, зависящая от активации специфических сигнальных модулей. Единственной формой случайной гибели является некроз [42]. Регулируемая клеточная гибель, напротив, поддается фармакологической и генетической модификации. Её сигнальные пути часто пересекаются. Например, транскрипционный фактор p53 может запускать различные программы гибели через несколько каскадов [42, 43]. ИИ при ЛТ индуцирует разнообразные формы клеточной гибели [42], для некоторых из них показано участие Prdx (рис. 1).

Апоптоз и аутофагия

Апоптоз – это форма клеточной смерти, при которой клетка, не вызывая воспаления, упорядоченно разрушается в ответ на внутренние или внешние сигналы. Соответственно, апоптоз разделяют на внутренний и внешний. Внутренний апоптоз инициируется различными внутриклеточными нарушениями, включая повреждение ДНК, стресс ЭПР, избыток АФК, репликативный стресс др., и регулируется членами семейства белков Bcl-2. Внешний апоптоз запускается через рецепторы смерти: рецепторы Fas, рецептор TNF и др. Аутофагия – это центральный молекулярный путь выживания, который сосредоточен на деградации цитоплазматических белков и поврежденных органелл посредством лизосом. Апоптоз и аутофагия регулируют клеточную смерть или выживание в зависимости от повреждений, используя общие сигнальные пути. Выживаемость опухолей, опосредованная аутофагией, в основном объясняется нарушением регуляции митохондриального аутофагического клиренса и регуляцией ОС, с последующим запуском геномной нестабильности, что играет двойную роль при ЛТ. Следовательно, опухоли более чувствительны к ингибированию аутофагии, чем нормальные ткани. Некоторые белки (PI3K/Akt, Bcl-2, mTOR и др.) препятствуют аутофагии, тогда как другие (PTEN, HIF1 α и др.) стимулируют этот процесс [42, 43].

Prdx1 преимущественно предотвращает апоптоз клеток, вызванный ОС и повреждением митохондрий, взаимодействуя с различными киназами, а также снижая концентрацию внутриклеточных АФК [7, 20, 44–46]. Prdx1 играет решающую роль в условиях фрагментации митохондрий и защищает клетки гепатомы от митохондриально-индуцированного апоптоза *in vitro*, а нокдаун Prdx1 активирует каспазу-3, каспазу-9 и PARP-1, что в дальнейшем запускает апоптоз [44]. В процессе злокачественной трансформации Prdx1 может индуцировать

аутофагию [40]. Однако показано, что Prdx1 подавляет аутофагию через усиление фосфорилирования Akt и модуляцию связанных с ней путей (PI3K/Akt, PTEN/Akt) в различных клеточных линиях рака [45, 46].

Участие других Prdx в регуляции апоптоз/аутофагии изучено меньше. Онкогенные свойства Prdx2 объясняют его участием в нейтрализации ключевого медиатора апоптоза – p53 [20, 43]. Митохондриальная аутофагия может быть активирована за счет подавления Prdx3, который действует на сигнальный путь PTEN/PI3K/Akt [47]. Нокаут Prdx6 оказывает антипролиферативный эффект за счет остановки клеточного цикла при переходе G2/M без признаков апоптоза. Дефицит белка Prdx6 нарушает митохондриальную функцию, повышая зависимость клеток от гликолиза и AMPK-независимой аутофагии [48]. Повышенная экспрессия Prdx6 также негативно регулирует p53 после воздействия ИИ [10].

Ферроптоз

Ферроптоз – форма клеточной гибели, не сопровождающаяся апоптотическими признаками и возникающая вследствие Fe²⁺-опосредованного перекисного окисления липидов (ПОЛ). Его инициируют неферментативные (реакция Фентона) и ферментативные (липоксигеназные) процессы. Основная защитная линия против ферроптоза – путь SLC7A11-GSH-GPX4 (SLC7A11 – цистин/глутаматный антипортер), обеспечивающий транспорт цистеина и синтез GSH для детоксикации липидных пероксидов посредством GPX4. GPX4 является ключевым негативным регулятором ферроптоза, а цистеин – лимитирующей аминокислотой синтеза GSH. Таким образом, развитие ферроптоза определяется балансом между выработкой АФК, вызванной накоплением ионов железа, и подавлением ПОЛ антиоксидантной системой [39, 49, 50].

ЛТ и ферроптоз тесно связаны, а адьювантная индукция ферроптоза в радиорезистентных раковых клетках рассматривается как перспективная таргетная стратегия. Радиационно-индуцированное ПОЛ активирует ферроптоз при различных типах рака и усиливает действие его индукторов (ингибиторы GPX4, эрастин, RSL3). Важно отметить, что в этом случае радиосенсибилизация обусловлена усилением ПОЛ, а не увеличением повреждения ДНК или активацией каспаз. Соответственно, подавление ферроптоза способствует радиорезистентности. ИИ может индуцировать как про-, так и антиферроптотических факторы. ИИ активирует защитный каскад SLC7A11-GSH-GPX4, ингибируя p53-зависимую радиочувствительность, а также индуцирует липоксигеназы, усиливающие ПОЛ и ферроптоз [39, 49].

Prdx6 функционирует как негативный регулятор ферроптоза [50]. Prdx6 защищает лёгочный эндотелий от ферроптоза, а его дефицит снижает митохондриальную функцию и активирует GPX4, при этом повышая чувствительность к эрастин-индуцированному ферроптозу даже на фоне компенсаторного роста GPX4 [50]. Предполагается, что благодаря активности aiPLA2 Prdx6 может рециркулировать между клеткой и межклеточным пространством: окисленный экстраклеточный Prdx6 попадает в клетку, восстанавливается и вновь секретируется, обеспечивая эффективную нейтрализацию пероксидов при облучении [10]. Работа Lagal и др. показала, что нокаут Prdx6 в клетках гепатоцеллюлярной карциномы SNU475 приводит к снижению большинства классов липидов и сопровождается метаболическим перепрограммированием, митохондриальной дисфункцией, остановкой клеточного цикла, снижением матриксной металлопротеиназы 2 и сенсибилизацией к GPX4-независимому

ферроптозу [26]. Аналогичные эффекты наблюдались в клетках колоректального рака HCT116 – подавление Prdx6 приводит к повышению содержания АФК и продуктов ПОЛ, митохондриальной дисфункции и росту чувствительности к ферроптозу [27]. Однако авторы отмечают, что эффекты от инактивации Prdx6 также могут зависеть от типа клеток [26, 27], что согласуется с неоднозначной прогностической ролью Prdx6 в различных опухолях [25].

Недавно описаны новые типы клеточной гибели, в которых Prdx, вероятно, также участвуют, хотя эти механизмы остаются слабо изученными. Купроптоз, аналогичный ферроптозу, зависит от меди и индуцируется митохондриальным стрессом. Дисульфидптоз возникает при глюкозном голодании в клетках с высокой экспрессией SLC7A11. Ингибиторы гликолиза индуцируют дисульфидацию и подавляют рост таких опухолей. Оксиптоз инициируется АФК и регулируется путём KEAP1-PGAM5-AIFM1, а гиперактивность KEAP1 способствует H_2O_2 -опосредованной индукции оксиптоза [42].

Иммуногенная клеточная гибель

Иммуногенная гибель клеток (ICD) представляет собой форму гибели раковых клеток, сопровождающуюся активацией опухолеспецифического иммунного ответа, который позволяет достигать долговременной эффективности противоопухолевой терапии. Индукторы ICD (ЛТ, фотодинамическая терапия, химиотерапия) вызывают клеточные стрессовые реакции, включая аутофагию, стресс эндоплазматического ретикулума и реакции несвернутых белков, приводящие к высвобождению молекулярных паттернов, связанных с повреждением (DAMP): HMGB1, S100, белки теплового шока и др. DAMP действуют через рецепторы распознавания паттернов (PRR), такие как Toll-подобные рецепторы (TLR), активируя воспалительные каскады (NF- κ B, p38, ERK и др.), инфламматомы и секрецию цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF, TGF- β и др.), что способствует привлечению иммунных клеток. DAMP могут как усиливать опухолевый рост, так и подавлять его. К примеру, иммунный ответ через TLR зависит от изоформы рецептора, клеточного типа и последующих сигнальных путей [42, 51–53]. Prdx во внеклеточном пространстве также действуют как DAMP, взаимодействуя с TLR. В радиорезистентных гипоксических клетках рака лёгких Prdx1 связывается с промотором TLR4 и усиливает его экспрессию, активируя ось Prdx1/TLR4 и путь NF- κ B/p65, что способствует формированию радиорезистентности [3]. Экзогенный Prdx6 также стимулирует пролиферацию и выживаемость облученных ИИ клеток, через TLR4 и специфическое фосфорилирование NF- κ B [10].

К основным типам ICD относятся некроз, некроптоз, пироптоз и ферроптоз. Хотя апоптоз традиционно не относят к ICD, сообщается, что противоопухолевая терапия может вызывать иммуногенный апоптоз. Кроме того, неудавшийся апоптоз заканчивается вторичным некрозом [42, 51]. Некроптоз и пироптоз способны как стимулировать, так и подавлять ремоделирование TME опухоли [52, 53]. Некроптоз инициируется рецепторами смерти (CD95, TNFR1) и PRR (TLR3, TLR4) и зависит от активности протеинкиназ RIPK [42, 53]. Сообщается, что гиперокисление митохондриального Prdx3 является ключевым событием некроптоза, который регулируется p53 через редокс-сигналы, зависящие в свою очередь от уровня H_2O_2 в митохондриях [53]. Пироптоз инициируется нарушением гомеостаза в контексте врождённого иммунитета и может быть вызван инфекциями, токсинами или хими-

отерапией [42]. Классически он зависит от активации гасдерминов, однако АФК также способны индуцировать пироптоз через путь инфламматомы NLRP3. Канонический путь инициируется вызванной АФК диссоциацией белка TXNIP, взаимодействующего с Trx. Неканонический путь связан с АФК-индуцированной олигомеризацией каспазы-4 и расщеплением гасдерминов [52]. С учётом того, что пироптоз регулируется АФК-зависимыми механизмами, участие Prdx в этом процессе представляется весьма вероятным, но требует дальнейшего изучения.

Ингибирование пероксиредоксина

Было идентифицировано несколько низкомолекулярных соединений, прямо или опосредованно влияющих на изоформы Prdx. Эти ингибиторы условно разделяют на прямые, блокирующие активный центр и ферментативную активность Prdx, и не прямые, модулирующие регуляторы или эффекторы системы Prdx [20]. К клинически доступным модуляторам системы Prdx/Trx относятся противовоспалительные препараты ауранофин и целастрол, а также PX-12 (ингибитор Trx, клинические испытания прекращены). В доклинических моделях наиболее часто используется коноидин А, подавляющий Prdx1, Prdx2 и Prdx4 [7]. Ранее применялись и другие ингибиторы Prdx: тиострептон (Prdx3), аденантин (Prdx1) и радиосенсибилизатор AMRI-59 (Prdx1) [6]. Ауранофин ковалентно связывается с Prdx1/2 и подавляет их антиоксидантную активность, блокирует тиоредоксинредуктазу, вызывает накопление АФК и стресс эндоплазматического ретикулума, приводя к аутофагии и апоптозу клеток рака почки 786-О [34]. Целастрол использовался как ингибитор Prdx2 в составе фотодинамического деградатора, усиливающего чувствительность клеток рака молочной железы за счёт снижения белка PD-L1 (лиганд программированной клеточной гибели 1) через деградацию EGFR (NCT05494112) [18]. На основе структурных данных целастрола и PRDX1 были получены его амидные производные, одно из которых селективно взаимодействует с Cys173 Prdx1, тем самым подавляя рост клеток рака толстой кишки и практически не влияя на Prdx2–Prdx6 [54]. Коноидин А, к примеру, усиливает цитотоксичность блеомицина в клетках SiHa [33].

На сегодняшний день продолжается активное исследование и открытие новых ингибиторов Prdx. Так, 2'-гидроксициннамальдегид, компонент корицы, специфически связывается с Prdx1/2 (Cys173 Prdx1) и индуцирует гиперпродукцию АФК в клетках колоректального рака, практически не затрагивая нормальные клетки [22]. Триптолид, активный компонент *Tripterygium wilfordii*, ковалентно связывает Prdx1 и Prdx2, вызывая накопление АФК и апоптоз клеток рака желудка. Триптолид ковалентно модифицирует Cys173 и Cys83 Prdx1, препятствуя образованию его олигомерной формы, но не влияя на пероксидазную активность Prdx1. При этом сочетание триптолида с ИИ ранее демонстрировало синергетический противоопухолевый эффект [36]. IRAK1 (киназа 1, связанная с рецептором интерлейкина-1), экспрессия которой повышена при радиорезистентной глиоме, индуцирует устойчивость к облучению, стабилизируя белок Prdx1 и предотвращая его убиквитинирование. Подавление комплекса IRAK1–Prdx1 антагонистом STING H-151 или ингибитором протеасом MG132 представляет собой потенциальную адъювантную терапевтическую стратегию [46]. RSO-021 – ингибитор Prdx3, успешно проходящий клинические испытания (MITOPE, NCT05278975) для терапии злокачественного плеврального выпота, ковалентно связывается и инактивирует Prdx3, что вы-

зывает гибель клеток мезотелиомы, чувствительных к митохондриальному ОС [24]. Изофлавоны генистеин избирательно сенсбилизируют опухолевые клетки к радиации, защищая нормальные клетки от радиационного повреждения [55]. Генистеин снижает жизнеспособность клеток рака легких A549, модулируя антиоксидантные ферменты, включая Prdx4 [56]. Prdx6 является мишенью куркумина, влияющего на ОС, радиочувствительность и лекарственную устойчивость раковых клеток [25].

Таким образом, ингибирование Prdx рассматривается как перспективная терапевтическая стратегия, однако многофункциональность этих ферментов предполагает изоформ-специфические различия в эффективности и безопасности. Например, в радиорезистентных клетках рака лёгких, где устойчивость поддерживается ОС и Nrf2-зависимой метаболической адаптацией, повышена экспрессия тиоловых антиоксидантов. При этом максимальный уровень экспрессии отмечается лишь для трёх из шести изоформ – Prdx3, Prdx4 и Prdx6 [2]. Дефицит Prdx2 подавляет пролиферацию и EMT клеток HMP1 без воздействия на нормальные альвеолярные клетки, что делает Prdx2 перспективной терапевтической мишенью [20]. В то же время биомолекула 6-Shogaol препятствует канцерогенезу лёгких, индуцированному бензопиреном, модулируя сигнальные пути ОС, воспаления и пролиферации, ассоциированные с Prdx1, включая MAPK-каскад [59]. Потеря Prdx6 усиливает ферроптоз в клетках легочного эпителия Beas-2b и воспаление легких у мышей с нокаутом Prdx6 при воздействии сигаретного дыма [60]. Эти данные подчеркивают необходимость создания изоформ-специфических ингибиторов Prdx, осложнённую высокой консервативностью каталитических цистеинов и зависимостью активности от трёхмерной структуры [20].

С другой стороны, дефицит Prdx ассоциирован с развитием ряда патологий, включая рак [9], что требует оценки их роли в нормальных клетках для минимизации побочных эффектов. Помимо этого, Prdx участвуют в защите здоровых тканей от токсических эффектов ИИ [6, 10] и химиотерапии [45, 57, 58]. Например, применение митомицина ограничено его легочной токсичностью. Основной целью митомицина, при индукции старения альвеолярных эпителиальных клеток через ось MEK1/2-ERK1/2-p53, является Prdx1. При этом митомицин подавляет пероксидазную активность Prdx1 без изменения уровня этого белка [57]. Цисплатин оказывает нефротоксическое действие, индуцируя дисфункцию митохондрий. Цисплатин снижает Prdx1,2 в клетках почек африканской зеленой мартишки Vero, причём их ингибирование усиливает лекарственно-индуцированный апоптоз [58].

Критически важным остается понимание компенсаторных механизмов при угнетении системы Prdx/Trx [15]. Инактивация одной изоформы может быть малоэффективной: редокс-протеомика показала, что нокаут Prdx1 или Prdx2 изменяет менее 1% из ~10 тыс. Cys-содержащих пептидов, хотя эти изменения связаны с онкогенезом [23]. Кроме того, высокая генетическая, эпигенетическая и метаболическая пластичность опухолей ставит под сомнение эффективность терапии, направленной на единственный редокс-модуль [7, 17].

Заключение

Prdx играют ключевую роль в формировании радиорезистентности раковых клеток, регулируя широкий спектр процессов – от детоксикации АФК и репарации ДНК до контроля программируемой клеточной гибели, метаболического перепрограммирования и взаимодей-

ствия с опухолевым микроокружением. Система Prdx/Trx выступает центральным узлом редокс-регуляции, поддерживая адаптивное выживание опухолевых клеток в условиях лучевой терапии и обеспечивая их пластичность и гетерогенность.

Несмотря на значительный объем накопленных данных, механизмы участия Prdx в радиорезистентности остаются недостаточно изученными. На сегодняшний день, лишь по трем из шести изоформ Prdx – Prdx1, Prdx2 и Prdx6 имеется значительное количество данных, в то время как роль Prdx3, Prdx4 и Prdx5 в ответе на лучевую и комбинированную терапию требует дальнейшего системного анализа (рис. 2). Особое внимание следует уделить сенсорно-трансдукторным функциям Prdx, их участию в перекрестной регуляции метаболических путей, взаимодействию с эпигенетическими механизмами, влиянию на иммунный ответ и участию в ICD.

К перспективным направлениям дальнейших исследований можно отнести определение прогностической ценности уровня Prdx1–6 в ответе на лучевую терапию и разработку персонализированных стратегий их фармакологического подавления. Однако из-за выраженной изоформ- и опухолеспецифичности функций Prdx, создание универсального терапевтического подхода, нацеленного на Prdx, представляется сложной задачей. Весьма значимым для практики может стать дальнейшая разработка селективных ингибиторов Prdx и их исследование в качестве новых специфических радиосенсибилизаторов.

Соблюдение этических норм

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов исследований.

Сокращения

aiPLA2 (acidic Ca²⁺-independent phospholipase A2) – активность кислой Ca²⁺-независимой фосфолипазы A2
CAF (cancer-associated fibroblast) – ассоциированные с раком фибробласты
DAMP (damage-associated molecular patterns) – молекулярные паттерны, связанные с повреждением
DDR (DNA damage response) – ответ на повреждение ДНК
DSB (double strand break) – двуцепочечные разрывы
DTP (Drug-tolerant persister cells) – лекарственно-устойчивые персистирующие клетки меланомы
EGFR (epidermal growth factor receptor) – рецептор эпидермального фактора роста
EMT (epithelial-mesenchymal transition) – эпителиально-мезенхимальный переход
GPX – глутатионпероксидаза
GSH – глутатион
HR (homologous recombination) – гомологичная рекомбинация
ICD (immunogenic cell death) – иммуногенная гибель клеток
IRAK1 (interleukin-1 receptor-associated kinase 1) – киназа 1, связанная с рецептором интерлейкина-1
LPCAT (lysophosphatidylcholine acyltransferase) – лизофосфатидилхолин-ацилтрансферазная активность
Prdx/PRDX – пероксиредоксины
PRM2 – изофермент пируваткиназы типа M2
PRR (pattern recognition receptor) – рецепторы распознавания патогенов
STAT (signal transducer and activator of transcription) – белки трансдукторы сигналов и активаторы транскрипции
TLR (toll-like receptors) – Toll-подобные рецепторы

TNFR (tumor necrosis factor receptor) – рецептор фактора некроза опухоли
 Trx – тиоредоксин
 VEGF (vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов
 АФК – активные формы кислорода
 ЖК – жирные кислоты
 ИИ – ионизирующее излучение

ЛТ – лучевая терапия
 нкРНК – некодирующие РНК
 НМРЛ – немелкоклеточный рак легких
 ОС – окислительный стресс
 ПОЛ – перекисное окисление липидов
 РСК – раковые стволовые клетки
 ТМЕ (tumor microenvironment) – микроокружении опухоли

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Porrazzo A., Cassandri M., D'Alessandro A., Morciano P., Rota R., Marampon F., Cenci G. DNA Repair in Tumor Radioresistance: Insights from Fruit Flies Genetics. *Cell Oncol (Dordr)*. 2024;47;3:717–32. Doi: 10.1007/s13402-023-00906-6. PMID: 38095764.
2. Zhou T., Zhang L.Y., He J.Z., Miao Z.M., Li Y.Y., Zhang Y.M., Liu Z.W., Zhang S.Z., Chen Y., Zhou G.C., Liu Y.Q. Review: Mechanisms and Perspective Treatment of Radioresistance in Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Immunol*. 2023 Feb;14:1133899. Doi: 10.3389/fimmu.2023.1133899. PMID: 36865554.
3. Hao J., Song Z., Su J., Li L., Zou K. The PRX-1/TLR4 Axis Promotes Hypoxia-Induced Radiotherapy Resistance in Non-Small Cell Lung Cancer by Targeting the NF- κ B/p65 Pathway. *Cell Signal*. 2023;110:110806. Doi: 10.1016/j.cellsig.2023.110806. PMID: 37468052.
4. Sharapov M.G., Karmanova E.E., Gudkov S.V. Mechanisms of Cancer Cell Radioresistance: Modern Trends and Research Prospects. *Biophysics*. 2024;69:1064–88. Doi: 10.1134/S0006350924701161.
5. Guan X., Ruan Y., Che X., Feng W. Dual Role of PRDX1 in Redox Regulation and Tumorigenesis: Past and Future. *Free Radic Biol Med*. 2024;210:120–9. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.11.009. PMID: 37977211.
6. Forshaw T.E., Holmila R., Nelson K.J., Lewis J.E., Kemp M.L., Tsang A.W., Poole L.B., Lowther W.T., Furdul C.M. Peroxiredoxins in Cancer and Response to Radiation Therapies. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8;1:11. Doi: 10.3390/antiox8010011. PMID: 30609657.
7. Egetemaier S.M., Chauvistré H., Váraljai R., Hua Y., Lueong S.S., Makhzami S., Srinivas N., Forster J., Ullrich V., Stupia S., Schroeder V., Scharfberg S., Hoewner A., Shannan B., Siveke J.S., Baietti M.F., Leucci E., Marine J.C., Paschen A., Scheffler B., Engel D.R., Becker L.M., Thedieck K., Nensa F., Koester J., Grünwald B.T., Poepsel S., Ninck S., Kaschani F., Schadendorf D., Becker J.C., Tasdogan A., Rambov F., Roesch A. Redefining Resistance Evolution in *BRAF*^{V600} Melanoma by Inhibition of the Peroxiredoxin-Thioredoxin System. *Health Med Week*. 2025;4:3417. Doi: 10.1101/2025.03.10.641595.
8. Kazama H., Wang Y.H., Tanaka J. Tyrosine Kinase Inhibitors Modulate the Expression of Peroxiredoxins 1 and 2 in Chronic Myeloid Leukemia Cells. *Leuk Res Rep*. 2025;23:100508. Doi: 10.1016/j.lrr.2025.100508. PMID: 40206283.
9. Qausain S., Basheeruddin M. Unraveling the Peroxidase Activity in Peroxiredoxins: a Comprehensive Review of Mechanisms, Functions, and Biological Significance. *Cureus*. 2024;16;8:e66117. Doi: 10.7759/cureus.66117. PMID: 39229430.
10. Sharapov M.G., Goncharov R.G., Parfenyuk S.B., Glushkova O.V. Effect of Peroxiredoxin 6 on p53 Transcription Factor Level. *Biochemistry (Mosc)*. 2022;87;8:839–49. Doi: 10.1134/S0006297922080156. PMID: 36171649.
11. Ben Diouf O., Gilbert A., Bernay B., Syljuasen R.G., Tudor M., Temele M., Savu D.I., Soumboundou M., Sall C., Chevalier F. Phosphoproteomics Analysis of Early Response to X-Ray Irradiation Reveals Molecular Mechanism Potentially Related to U251 Cell Radioresistance. *Proteomes*. 2024;13;1:1. Doi: 10.3390/proteomes13010001. PMID: 39846632.
12. Shrestha J., Limbu K.R., Chhetri R.B., Paudel K.R., Hansbro P.M., Oh Y.S., Baek D.J., Ki S.H., Park E.Y. Antioxidant Genes in Cancer and Metabolic Diseases: Focusing on Nrf2, Sestrin, and heme Oxygenase 1. *Int J Biol Sci*. 2024;20;12:4888–907. Doi: 10.7150/ijbs.98846. PMID: 39309448.
13. Peng L., Xiong Y., Wang R., Xiang L., Zhou H., Fu Z. The Critical Role of Peroxiredoxin-2 in Colon Cancer Stem Cells. *Aging (Albany NY)*. 2021;13;8:11170–87. Doi: 10.18632/aging.202784. PMID: 33819194.
14. Moreton A., Kourtis S., Gañez Zapater A., Calabró C., Espinar Calvo M.L., Fontaine F., Darai E., Abad Cortel E., Block S., Pascual-Reguant L., Pardo-Lorente N., Ghose R., Vander Heiden M.G., Janic A., Müller A.C., Loizou J.I., Sdelci S. A Metabolic Map of the DNA Damage Response Identifies PRDX1 in the Control of Nuclear ROS Scavenging and Aspartate Availability. *Mol Syst Biol*. 2023;19;7:e11267. Doi: 10.15252/msb.202211267. PMID: 37259925.
15. Abdullah N.A., Md Hashim N.F., Muhamad Zakuan N., Chua J.X. Thioredoxin System in Colorectal Cancer: its Role in Carcinogenesis, Disease Progression, and Response to Treatment. *Life Sci*. 2024;348:122711. Doi: 10.1016/j.lfs.2024.122711. PMID: 38734065.
16. Gu X., Mu C., Zheng R., Zhang Z., Zhang Q., Liang T. The Cancer Antioxidant Regulation System in Therapeutic Resistance. *Antioxidants (Basel)*. 2024;13;7:778. Doi: 10.3390/antiox13070778. PMID: 39061847.
17. Dai X., Xi M., Li J. Cancer Metastasis: Molecular Mechanisms and Therapeutic Interventions. *Mol Biomed*. 2025;6;1:20. Doi: 10.1186/s43556-025-00261-y. PMID: 40192949.
18. Zhang K., Nie J., Wu Y., Lu Z., Qiu Z., Li Z., Zhong Y., Cheng H. Epidermal Growth Factor Receptor Targeted Photodynamic Degradation to Activate Breast Cancer Immunity by Intensifying Immunogenic Cell Death and Downregulating PD-L1. *Chem Eng J*. 2025;507:160811. Doi: 10.1016/j.cej.2025.160811.
19. Nguyen V.K., Tsai S.W., Cho I.C., Chao T.C., Hsiao I.T., Huang H.C., Liaw J.Y. Gold Nanoparticle-Enhanced Production of Reactive Oxygen Species for Radiotherapy and Phototherapy. *Nanomaterials (Basel)*. 2025;15;4:317. Doi: 10.3390/nano15040317. PMID: 39997879.
20. Liu Y., Wang P., Hu W., Chen D. New Insights into the Roles of Peroxiredoxins in Cancer. *Biomed Pharmacother*. 2023;164:114896. Doi: 10.1016/j.biopha.2023.114896. PMID: 37210897.
21. Zhao K., Zhao T., Yang R., Liu J., Hu M. Peroxiredoxin 2 as a Potential Prognostic Biomarker Associated with Angiogenesis in Cervical Squamous Cell Cancer. *Oncol Lett*. 2024;28;1:328. Doi: 10.3892/ol.2024.14461. PMID: 38807674.
22. Yoon Y.J., Lee Y.J., Choi J., Chi S.W., Lee S., Park K.C., Kwon B.M., Han D.C. 2'-Hydroxycinnamaldehyde Induces ROS-mediated Apoptosis in Cancer Cells by Targeting PRX1 and PRX2. *Results Chem*. 2025;13:101931. Doi: 10.1016/j.rechem.2024.101931.
23. Pace P.E., Fu L., Hampton M.B., Winterbourn C.C. Effect of Peroxiredoxin 1 or Peroxiredoxin 2 Knockout on the Thiol Proteome of Jurkat Cells. *Free Radic Biol Med*. 2024 Nov 20;225:595–604. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.10.293. PMID: 39427748.
24. Gibson V., Rogel J., Dzialo J., Messier T., Habibovic A., Poile C., Nakas A., Kutwayo K., Bzura A., Naumov G., Fennell D., Cunniff B. Peroxiredoxin 3 is a Key Regulator of Mesothelioma Progression and a Target for Therapeutic Intervention [Abstract]. *Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2025. Part 1 (Regular Abstracts)*. Chicago, 2025 Apr 25–30; Philadelphia, AACR. *Cancer Res* 2025;85:8 Suppl 1: Abstract nr 4259.
25. Liao J., Zhang Y., Yang J., Chen L., Zhang J., Chen X. Peroxiredoxin 6 in Stress Orchestration and Disease Interplay. *Antioxidants (Basel)*. 2025;14;4:379. Doi: 10.3390/antiox14040379. PMID: 40298631.
26. Lagal D.J., Ortiz-Alcántara Á., Pedrajas J.R., McDonagh B., Bárcena J.A., Requejo-Aguilar R., Padilla C.A. Loss of Peroxiredoxin 6 Alters Lipid Composition and Distribution Resulting in Increased Sensitivity to Ferroptosis. *Biochem J*. 2024;481;24:1997–2015. Doi: 10.1042/BCJ20240445. PMID: 39601357.
27. Lagal D.J., Montes-Osuna A.M., Ortiz-Olivencia A., Arribas-Parejas C., Ortiz-Alcántara Á., Pescuezo-Castillo C., Bárcena J.A., Padilla C.A., Requejo-Aguilar R. Tumoral Malignancy Decreases Coupled with higher ROS and Lipid Peroxidation in HCT116 Colon Cancer Cells Upon Loss of PRDX6. *Antioxidants (Basel)*. 2024;13;7:881. Doi: 10.3390/antiox13070881. PMID: 39061949.
28. Cao X., Chen X.M., Xiao W.Z., Li B., Zhang B., Wu Q., Xue Q. ROS-Mediated Hypomethylation of PRDX5 Promotes STAT3 Binding and Activates the Nrf2 Signaling Pathway in NSCLC. *Int J Mol Med*. 2021;47;2:573–82. Doi: 10.3892/ijmm.2020.4819. PMID: 33416106.
29. Ou Y., Shen C., Chen Z., Liu T., Peng Y., Zong D., Ouyang R. TDP43/HDAC6/Prdx1 Signaling Pathway Participated in the Cognitive Impairment of Obstructive Sleep Apnea Via Regulating Inflammation and Oxidative Stress. *Int Immunopharmacol*. 2024;127:111350. Doi: 10.1016/j.intimp.2023.111350. PMID: 38104368.
30. Labbé M., Chang M., Saintpierre B., Letourneur F., de Beaupaire L., Véziers J., Deshayes S., Cotinat M., Fonteneau J.F., Blanquart C., Potiron V., Supiot S., Fradin D. Loss of miR-200c-3p Promotes Resistance to Radiation Therapy Via the DNA Repair Pathway in Prostate Cancer. *Cell Death Dis*. 2024;15;10:751. Doi: 10.1038/s41419-024-07133-3. PMID: 39414799.
31. Jiang Y., Cao W., Wu K., Qin X., Wang X., Li Y., Yu B., Zhang Z., Wang X., Yan M., Xu Q., Zhang J., Chen W. LncRNA LINC00460 Promotes EMT in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma by Fa-

- cilitating Peroxiredoxin-1 Into the Nucleus. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019;38;1:365. Doi: 10.1186/s13046-019-1364-z. PMID: 31429766.
32. Zhang R., Chen D. O-GlcNAcylation of PRDX1 and Radiation Resistance in Non-Small Cell Lung Cancer via Suppressing TRIM21 Mediated Ubiquitination. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2024;120;2:S30–S31. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2024.07.041.
 33. Sun H.N., Ma D.Y., Guo X.Y., Hao Y.Y., Jin M.H., Han Y.H., Jin X., Kwon T. Peroxiredoxin I and II as Novel Therapeutic Molecular Targets in Cervical Cancer Treatment through Regulation of Endoplasmic Reticulum Stress Induced by Bleomycin. *Cell Death Discov.* 2024;10;1:267. Doi: 10.1038/s41420-024-02039-7. PMID: 38821929.
 34. Yang W., Zhu Z., Zhou C., Chen J., Ou J., Tong H., Iyaswamy A., Chen P., Wei X., Yang C., Xiao W., Wang J., Zhang W. The Rheumatoid Arthritis drug Auranofin Targets Peroxiredoxin 1 and Peroxiredoxin 2 to Trigger ROS-Endoplasmic Reticulum Stress Axis-Mediated Cell Death and Cytoprotective Autophagy. *Free Radic Biol Med.* 2025;233:1–12. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2025.03.016. PMID: 40089079.
 35. Zhou Y., Wang M., Qian Y., Yu D., Zhang J., Fu M., Zhang X., Qin R., Ji R., Zhang X., Gu J. PRDX2 Promotes Gastric Cancer Progression by Forming a Feedback Loop with PKM2/STAT3 Axis. *Cell Signal.* 2025;127:111586. Doi: 10.1016/j.cellsig.2024.111586. PMID: 39761843.
 36. Feng K., Li X., Bai Y., Zhang D., Tian L. Mechanisms of Cancer Cell Death Induction by Triptolide: A Comprehensive Overview. *Heliyon.* 2024;10;2:e24335. Doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e24335. PMID: 38293343.
 37. Skoko J.J., Cao J., Gaboriau D., Attar M., Asan A., Hong L., Paulsen C.E., Ma H., Liu Y., Wu H., Harkness T., Furdul C.M., Manevich Y., Morrison C.G., Brown E.T., Normolle D., Spies M., Spies M.A., Carroll K., Neumann C.A. Redox Regulation of RAD51 Cys319 and Homologous Recombination by Peroxiredoxin 1. *Redox Biol.* 2022;56:102443. Doi: 10.1016/j.redox.2022.102443. PMID: 36058112.
 38. Liao H., Yang S., Liang Z., Xiao L., Xie S., Lin P., Xia F., Fang C., Chen Q., Ling D., Li F. A Cancer Cell Selective Replication Stress Nano Amplifier Promotes Replication Fork Catastrophe to Overcome Radioresistance. *ACS Nano.* 2023;17;18:18548–61. Doi: 10.1021/acsnano.3c06774. PMID: 37706454.
 39. An D., Zhai D., Wan C., Yang K. The Role of Lipid Metabolism in Cancer Radioresistance. *Clin Transl Oncol.* 2023;25;8:2332–49. Doi: 10.1007/s12094-023-03134-4. PMID: 37079212.
 40. Li J., Li W., Li L., Wang W., Zhang M., Tang X. Induction of Peroxiredoxin 1 by Hypoxia Promotes Cellular Autophagy and Cell Proliferation in Oral Leukoplakia via HIF-1 α /BNIP3 Pathway. *J Mol Histol.* 2024;55;4:403–13. Doi: 10.1007/s10735-024-10197-2. PMID: 38758520.
 41. Jezierska-Drutel A., Attaran S., Hopkins B.L., Skoko J.J., Rosenzweig S.A., Neumann C.A. The peroxidase PRDX1 Inhibits the Activated Phenotype in Mammary Fibroblasts through Regulating c-Jun N-Terminal Kinases. *BMC Cancer.* 2019;19;1:812. Doi: 10.1186/s12885-019-6031-4. PMID: 31419957.
 42. Wang L.Y., Liu X.J., Li Q.Q., Zhu Y., Ren H.L., Song J.N., Zeng J., Mei J., Tian H.X., Rong D.C., Zhang S.H. The Romantic History of Signaling Pathway Discovery in Cell Death: an Updated Review. *Mol Cell Biochem.* 2024;479;9:2255–72. Doi: 10.1007/s11010-023-04873-2. PMID: 37851176.
 43. Hill R.M., Fok M., Grundy G., Parsons J.L., Rocha S. The Role of Autophagy in Hypoxia-Induced Radioresistance. *Radiother Oncol.* 2023;189:109951. Doi: 10.1016/j.radonc.2023.109951. PMID: 37838322.
 44. Sun H.H., Li Y.L., Jiang H., Yin X.H., Jin X.L. PRDX1 Influences the Occurrence and Progression of Liver Cancer by Inhibiting Mitochondrial Apoptosis Pathway. *Cell J.* 2022;24;11:657–4. Doi: 10.22074/cellj.2022.8159. PMID: 36377215.
 45. Liu W., Xu L., Wang X., Zhang D., Sun G., Wang M., Wang M., Han Y., Chai R., Wang H. PRDX1 Activates Autophagy via the PTEN-AKT Signaling Pathway to Protect against Cisplatin-Induced spiral Ganglion Neuron Damage. *Autophagy.* 2021 Dec;17;12:4159–81. Doi: 10.1080/15548627.2021.1905466. PMID: 33749526.
 46. Li J., Sun Y., Zhao X., Ma Y., Xie Y., Liu S., Hui B., Shi X., Sun X., Zhang X. Radiation Induces IRAK1 Expression to Promote Radioresistance by Suppressing Autophagic Cell Death Via Decreasing the Ubiquitination of PRDX1 in Glioma Cells. *Cell Death Dis.* 2023;14;4:259. Doi: 10.1038/s41419-023-05732-0. PMID: 37031183.
 47. Yu G., Song X., Chen Q., Zhou Y. Silencing of Peroxiredoxin III Inhibits Formaldehyde-Induced Oxidative Damage of Bone Marrow Cells in BALB/c Mice. *Environ Toxicol.* 2023;38;12:2836–44. Doi: 10.1002/tox.23915. PMID: 37584494.
 48. López-Grueso M.J., Lagal D.J., García-Jiménez Á.F., Tarradas R.M., Carmona-Hidalgo B., Peinado J., Requejo-Aguilar R., Bárcena J.A., Padilla C.A. Knockout of PRDX6 Induces Mitochondrial Dysfunction and Cell Cycle Arrest at G2/M in HepG2 Hepatocarcinoma Cells. *Redox Biol.* 2020;37:101737. Doi: 10.1016/j.redox.2020.101737. PMID: 33035814.
 49. Chen X., Zhang L., He Y., Huang S., Chen S., Zhao W., Yu D. Regulation of m6A Modification on Ferroptosis and its Potential Significance in Radiosensitization. *Cell Death Discov.* 2023;9;1:343. Doi: 10.1038/s41420-023-01645-1. PMID: 37714846.
 50. Torres-Velarde J.M., Allen K.N., Salvador-Pascual A., Leija R.G., Luong D., Moreno-Santillán D.D., Ensminger D.C., Vázquez-Medina J.P. Peroxiredoxin 6 Suppresses Ferroptosis in Lung Endothelial Cells. *Free Radic Biol Med.* 2024;218:82–93. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.04.208. PMID: 38579937.
 51. Janssens S., Rennen S., Agostinis P. Decoding Immunogenic Cell Death from a Dendritic Cell Perspective. *Immunol Rev.* 2024 Jan;321;1:350–370. Doi: 10.1111/imr.13301. PMID: 38093416.
 52. Ding Y., Ye B., Sun Z., Mao Z., Wang W. Reactive Oxygen Species-Mediated Pyroptosis with the Help of Nanotechnology: Prospects for Cancer Therapy. *Adv Nano Biomed Res.* 2023;3;1:2200077. Doi: 10.1002/anbr.202200077.
 53. Rius-Pérez S. P53 at the Crossroad between Mitochondrial Reactive Oxygen Species and Necroptosis. *Free Radic Biol Med.* 2023;207:183–93. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.07.022. PMID: 37481144.
 54. Li Y., Zhu Y., Shang F.F., Xu L., Jiang D., Sun B., Zhang L., Luo C., Zhang A., Zhang H., Ding C. Discovery of Urea Derivatives of Celastrol as Selective Peroxiredoxin 1 Inhibitors against Colorectal Cancer Cells. *J Med Chem.* 2024;67;9:17176–96. Doi: 10.1021/acs.jmedchem.4c00023. PMID: 38679872.
 55. Liu X., Zheng T., Bao Y., Li P., Zhao T., Liu Y., Wang H., Sun C. Genistein Implications in Radiotherapy: Kill Two Birds with One Stone. *Molecules.* 2025;30;1:188. Doi: 10.3390/molecules30010188. PMID: 39795243.
 56. Farsiabi R., Khodadadi I., Karimi J., Shafiee Gh. The Effects of Genistein on Peroxiredoxin-4 and Oxidative Stress in Lung Cancer Cell Line A549. *J Babol Univ Med Sci.* 2024;26:e53. Doi: 10.22088/jbums.26.1.53.
 57. Sun X., Wan X., Chen L., Cui Y., Chen X., Zhang J., Jiang X. Mitomycin Induced the Senescence of Alveolar Epithelial Cells by Targeting Peroxiredoxin I. *Biochem Pharmacol.* 2025;236:116890. Doi: 10.1016/j.bcp.2025.116890. PMID: 40139326.
 58. Zhang H.N., Xiao W.Q., Lee D.H., Li N., Feng Y.Y., Su T., Gu H.Y., Yoon I., Jung H., Lee K.H., Cho H.J., Han Y.H., Sun H.N., Kwon T. Cisplatin Induces Kidney Cell Death via ROS-dependent MAPK Signaling Pathways by Targeting Peroxiredoxin I and II in African Green Monkey (*Chlorocebus Aethiops Sabaeus*) Kidney Cells. *In Vivo.* 2024;38;2:630–9. Doi: 10.21873/in vivo.13482. PMID: 38418129; PMCID: PMC10905483.
 59. Pan S., Li Y., Zhang J. 6-Shogaol Prevents Benzo(a)pyrene-Exposed Lung Carcinogenesis via Modulating PRDX1-Associated Oxidative Stress, Inflammation, and Proliferation in Mouse Models. *Environ Toxicol.* 2024;39;1:75–84. Doi: 10.1002/tox.23946. PMID: 37638803.
 60. Wei T., Wang X., Lang K., Song Y., Luo J., Gu Z., Yang D., Song Y. Peroxiredoxin 6 Protects Pulmonary Epithelial Cells from Cigarette-related Ferroptosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Inflammation.* 2025;48;2:662–75. Doi: 10.1007/s10753-024-02077-4. PMID: 38954261.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект №24-24-00070.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.03.2026. **Принята к публикации:** 25.04.2026.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The work was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation, project No. 24-24-00070.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 20.03.2026. **Accepted for publication:** 25.04.2026.