

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 3(39)

2026 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в

Перечень научных изданий
Республики Беларусь
для опубликования
диссертационных исследований
по медицинской
и биологической
отраслям науки
(31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован

Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 22.09.26
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 100 экз.
Усл. печ. л. 14,5. Уч.-изд. л. 9,65.
Зак. 332.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в
КУП «Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., профессор)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), К.Н. Буздалкин (к.т.н., доцент), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веялкин (к.б.н., доцент), Н.Н. Веялкина (к.б.н., отв. секретарь), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н., доцент), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (д.м.н., доцент, научный редактор), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызикив (д.м.н., профессор), А.В. Макавич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мицура (д.м.н., профессор, зам. гл. редактора), Я.Л. Навменова (к.м.н., доцент), И.В. Назаренко (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н., доцент), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), Р.М. Тахауов (д.м.н., профессор), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (д.м.н., доцент)

Редакционный совет

А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), Ю.Л. Горбич (к.м.н., доцент, Минск), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., академик РАН, Москва), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), А.М. Пристром (д.м.н., профессор, Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., д.п.н., профессор, Санкт-Петербург), А.А. Усс (д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (д.м.н., профессор, Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Корректор

Н.Н. Юрченко

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 33-77-77
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2026

№ 3(39)

2026

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

Ч.А. Гельдымамедов, А.Н. Коваль, А.В. Литвинчук, В.К. Шпудейко, К.А. Пуртова

SLC7A11/GPX4-зависимая резистентность к индукции ферроптоза в клетках острого миелоидного лейкоза: молекулярные маркёры и терапевтические перспективы

5

С.В. Зыблева, Я.Л. Навменова, А.Е. Силин, Е.С. Тихонова, О.А. Зайцева, С.Л. Зыблев, Т.Е. Гавриленко

Возрастная инволюция тимуса: механизмы ремоделирования Т-клеточного иммунитета

13

Медико-биологические проблемы

Е.Л. Артюшков, А.И. Козлова, А.Г. Скуратов, А.А. Призенцов, Н.А. Михайлова, А.А. Лычиков

Антибактериальные свойства сетчатого грыжевого протеза с полимерным покрытием в эксперименте *in vitro*

20

А.М. Шестюк, С.Н. Рябцева, И.А. Семеник

Морфологические изменения мышечно-эластического слоя лёгочной артерии при хранении в условиях умеренной гипотермии в растворе «Кустодиол»

26

Клиническая медицина

Л.А. Анисько

Изменение микробного пейзажа и антибактериальной резистентности у пациентов инфекционного стационара в период пандемии COVID-19

34

А.В. Величко, Ю.И. Ярец, З.А. Дундаров

Вторичный гиперпаратиреоз: дооперационная и интраоперационная топическая диагностика, хирургическое лечение

42

Д.И. Гавриленко, Е.В. Родина, А.В. Жарикова

Взаимосвязь расстройств взаимодействия «кишечник — мозг» и заболеваний печени

51

Reviews and problem articles

C.A. Geldimammedov, A.N. Koval, A.V. Litvinchuk, V.K. Shpudeiko, K.A. Purtova

SLC7A11/GPX4-dependent resistance to ferroptosis induction in acute myeloid leukemia cells: molecular markers and therapeutic prospects

S.V. Zybleva, Y.L. Navmenova, A.E. Silin, E.S. Tikhonova, O.A. Zaitseva, S.L. Zyblev, T.E. Gavrilenko

Age-related thymic involution: mechanisms of T-cell immunity remodeling

Medical-biological problems

E.L. Artyushkov, A.I. Kozlova, A.G. Skuratov, A.A. Prizentsov, N.A. Mikhailova, A.A. Lyzиков

Antibacterial properties of a polymer-coated mesh hernial prosthesis *in vitro*

A.M. Shestiuk, S.N. Ryabtseva, I.A. Siamionik

Morphological changes in the musculo-elastic layer of the pulmonary artery during storage under moderate hypothermia in a «Custodiол» solution

Clinical medicine

L.A. Anisko

Changes in the microbial landscape and antimicrobial resistance in patients of an infectious disease hospital during the COVID-19 pandemic

A.V. Velichko, Yu.I. Yarets, Z.A. Dundarov

Secondary hyperparathyroidism: preoperative and intraoperative topical diagnosis, surgical treatment

D.I. Haurylenka, E.V. Rodina, A.V. Zharikova

The Interplay Between Gut–Brain Interaction Disorders and Liver Diseases

И.Е. Гурьянова, Ю.С. Жаранкова, И.В. Овсяник, В.И. Лебедь, А.В. Солнцева

Беременность, роды и послеродовой период у женщин с наследственным ангиоотеком с дефицитом C1-ингибитора: обзор современных подходов к ведению и анализ данных опроса белорусских пациентов

64

А.В. Доманцевич, И.В. Назаренко

Экономическая эффективность низкодозовой рентгеновской компьютерной томографии всего тела в диагностике поражения скелета при множественной миеломе

75

Е.С. Зиновкина, Н.В. Чуешова, М.Н. Михасёв, А.С. Пилотович, А.С. Калашникова, О.В. Осипкина, А.С. Шафорост, А.А. Зятков, О.П. Шляхто, Д.А. Зиновкин

Изменение экспрессии BMP2 и BMP7 при TGF- β 1-индуцированном эндотелиально-мезенхимальном переходе клеток HUVEC

81

Ж.М. Козич, Н.Н. Климович, Т.В. Руденкова, С.А. Костюк, О.В. Красько, Ж.Н. Пугачева

Профиль изменений в генах MAPK-сигнального пути, репарации ДНК/РНК, контроля и регуляции клеточного цикла при плазмоклеточных новообразованиях

87

Е.В. Родина, Д.И. Гавриленко, Н.И. Корженевская, С.В. Зыблева, О.А. Романива, А.П. Саливончик, Е.С. Тихонова

Сцинтиграфическая оценка гипоксии миокарда у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких на разборе клинического случая

94

Т.Х. Нгуен, Д.С. Нгуен, М.Т. Нгуен

Распространённость артериальной гипертензии и связанных с ней профессиональных факторов среди работников металлургической и керамической промышленности во Вьетнаме

101

Обмен опытом

Я.В. Мордовкина, А.О. Жарикова, Т.В. Бобр, Е.Б. Мордовкин, Г.В. Вашкевич

Клинический случай сохранности зрительных функций при гемодинамически значимом стенозе внутренней сонной артерии

109

I.E. Guryanova, Yu.S. Zharankova, I.V. Ausianik, V.I. Lebedz, A.V. Solntsava

Pregnancy, delivery, and the postpartum period in women with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: a review of current management approaches and analysis of survey data from Belarusian patients

A.V. Domantsevich, I.V. Nazarenko

Economic efficiency of low-dose whole-body X-ray computed tomography in the diagnosis of skeletal lesions in multiple myeloma

E.S. Zinovkina, N.V. Chueshova, M.N. Mikhashev, A.S. Pilotovich, A.S. Kalashnikova, O.V. Osipkina, A.S. Shaforost, A.A. Zyatkov, O.P. Shlyakhto, D.A. Zinovkin

The alterations in BMP2 and BMP7 expression during TGF- β 1-induced endothelial-to-mesenchymal transition in HUVEC

Zh.M. Kozich, N.N. Klimkovich, T.V. Rudenkova, S.A. Kostyuk, O.V. Kras'ko, J.N. Pugacheva

Profile of Gene Alterations in the MAPK Signaling Pathway, DNA/RNA Repair, and Cell Cycle Control and Regulation in Plasma Cell Neoplasms

A.V. Rodzina, D.I. Haurilenka, N.I. Karzhaneuskaya, S.V. Zybleva, A.A. Romaniva, A.P. Salivontchik, K.S. Tsikhonova

Scintigraphic assessment of myocardial hypoxia in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a clinical case study

T.H. Nguyen, D.S. Nguyen, M.T. Nguyen

Prevalence of hypertension and associated occupational factors among steel and ceramic tile workers in Vietnam

Experience exchange

Ya.V. Mordovkina, A.O. Zharikova, T.V. Bobr, E.B. Mordovkin, G.V. Vashkevich

A clinical case of visual function preservation in hemodynamically significant stenosis of the internal carotid artery

УДК 616.155.392.8:577.29(048.8)
DOI: 10.58708/2074-2088.2026-3(39)-5-12

Ч.А. Гельдымамедов¹, А.Н. Коваль²,
А.В. Литвинчук², В.К. Шпудейко³,
К.А. Пуртова³

SLC7A11/GPX4-ЗАВИСИМАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ИНДУКЦИИ ФЕРРОПТОЗА В КЛЕТКАХ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЁРЫ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

¹Медицинский центр «Сальфирина», г. Гомель, Беларусь;

²УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь;

³ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

В обзоре представлен анализ современных литературных данных о роли железозависимой регулируемой гибели клеток (ферроптоза) в патогенезе острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). Рассмотрены молекулярные механизмы SLC7A11/GPX4-зависимой резистентности лейкозных клеток к индукции ферроптоза, включая транскрипционную регуляцию антиферроптотических генов факторами NRF2, p53, ATF4, а также эпигенетические модификации. Особое внимание уделено роли лейкозных стволовых клеток в поддержании резистентности через активацию альтернативных защитных путей (FSP1–CoQ10, DHODH) и регуляцию гомеостаза железа. Проанализированы экспериментальные данные, полученные на клеточных линиях ОМЛ (HL-60, KG-1, MOLM-13, MV4-11, THP-1), и терапевтические стратегии фармакологической блокады оси SLC7A11–GSH–GPX4 с использованием индукторов ферроптоза (эрастин, RSL3, ML162). Рассмотрены возможности комбинированной терапии с участием таргетных препаратов, гипометилирующих агентов и модуляторов липидного метаболизма. Предложены молекулярные маркёры (SLC7A11, GPX4, ACSL4, FSP1, NRF2, уровень липидной пероксидации) для стратификации пациентов и персонализации терапии резистентных форм ОМЛ.

Ключевые слова: ферроптоз, острый миелоидный лейкоз, SLC7A11, GPX4, химиорезистентность, эрастин, RSL3, липидная пероксидация, лейкозные стволовые клетки

Введение

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) остаётся одним из наиболее агрессивных гематологических заболеваний, характеризующимся высокой смертностью и частыми рецидивами. Несмотря на достижения в области таргетной терапии (ингибиторы FLT3, IDH1/2, BCL-2), значительная часть пациентов развивает резистентность к стандартным режимам лечения, что обусловлено, в том числе, эффективными механизмами уклонения от программируемой гибели клеток [1]. Традиционно основной формой регулируемой гибели лейкозных клеток считался апоптоз; однако накопленные данные свидетельствуют о том, что лейкозные стволовые клетки (ЛСК) и дифференцированные бласты ОМЛ способны

активировать альтернативные защитные пути, обеспечивающие выживание при ингибировании апоптотического каскада [2].

Ферроптоз — относительно новая форма регулируемой гибели клеток, формально описанная в 2012 г. Д. Диксоном и соавт. [3]. Он характеризуется железозависимым накоплением липидных пероксидов, приводящим к повреждению клеточных мембран и необратимой гибели клетки. В отличие от апоптоза, ферроптоз не сопровождается активацией каспаз, свёртыванием хроматина и фрагментацией ДНК; его ультраструктурными признаками являются уменьшение размеров митохондрий, повышение плотности их мембран и редукция крист [4]. Центральное значение в регуляции ферроптоза принадлежит оси SLC7A11–GSH–

GPX4, обеспечивающей нейтрализацию липидных пероксидов и поддержание клеточного редокс-баланса [5].

В клетках ОМЛ повышенная экспрессия SLC7A11 и GPX4 коррелирует с химиорезистентностью, неблагоприятным прогнозом и повышенной частотой рецидивов [6]. Популяция ЛСК ОМЛ с фенотипом CD34⁺CD38⁻ экспрессирует антиферроптотические молекулы (GPX4, FTH1, SLC7A11), на повышенном уровне, что обуславливает их повышенную устойчивость к окислительному стрессу и способствует сохранению стволового фенотипа [7]. Вследствие этого индукция ферроптоза позиционируется как перспективное направление для эрадикации резистентных субпопуляций и преодоления терапевтической резистентности при ОМЛ [8].

Настоящий обзор направлен на обобщение современных сведений о молекулярных механизмах SLC7A11/GPX4-опосредованной резистентности к ферроптозу в клетках ОМЛ, идентификацию ключевых маркёров чувствительности клеток к ферроптозной гибели и проведение анализа возможностей фармакологической коррекции этого пути.

Цель исследования — систематизировать современные данные о молекулярных механизмах SLC7A11/GPX4-опосредованной резистентности к ферроптозу при ОМЛ на основе анализа научной литературы, определить ключевые молекулярные маркеры чувствительности к индукции ферроптоза и оценить перспективы фармакологической блокады антиферроптотического пути для преодоления химиорезистентности.

Материал и методы исследования

Проведён обзор научной литературы из баз данных PubMed, Web of Science и Scopus по ключевым словам «regulation of ferroptosis», «ferroptosis in acute myeloid leukemia», «SLC7A11 GPX4 AML». В анализ включены публикации 2012–2025 гг., посвящённые механизмам регуляции ферроптоза, роли оси SLC7A11–GSH–GPX4 и

перспективам фармакологической модуляции данного пути. Данные обобщены методом нарративного синтеза.

Результаты исследования

1. Молекулярные механизмы регуляции ферроптоза: роль оси SLC7A11–GSH–GPX4

1.1. Система Xc^- и транспортёр SLC7A11

Транспортёр цистина/глутамата (system Xc^-) представляет собой гетеродимерный белковый комплекс, состоящий из тяжёлой каталитической субъединицы SLC7A11 (хСТ) и лёгкой регуляторной субъединицы SLC3A2 (CD98) [9]. SLC7A11 обеспечивает импорт цистина в обмен на экспорт глутамата в соотношении 1:1. Цистин внутри клетки восстанавливается до цистеина, который служит лимитирующим субстратом для синтеза глутатиона (GSH) — главного внутриклеточного антиоксиданта и необходимого кофактора GPX4 [10].

В клетках ОМЛ экспрессия SLC7A11 повышена по сравнению с нормальными гемопоэтическими клетками и коррелирует с накоплением GSH [11]. Активация сигнального пути JAK2–STAT3 в ЛСК с повышенной экспрессией CD123 (IL-3R α) приводит к транскрипционной индукции SLC7A11, усилению синтеза GSH и поддержанию активности GPX4, что в совокупности повышает порог ферроптозной чувствительности. Комплекс CD44v–хСТ стабилизирует систему Xc^- на поверхности клеток, ингибируя липидное пероксидирование и способствуя выживанию ЛСК в костном мозге [7].

Ингибирование SLC7A11 (например, эрастином или сульфасалазином) блокирует поступление цистина, приводит к истощению GSH и инактивации GPX4, что в конечном итоге инициирует необратимое накопление липидных пероксидов и гибель клетки [12]. В экспериментах на клеточной линии HL-60 эрастин индуцировал ферроптоз в дозозависимом режиме и усиливал чувствительность к цитарабину и доксорубину независимо от статуса мутации RAS [13].

1.2. Глутатионпероксидаза 4 (GPX4)

GPX4 является уникальным ферментом семейства глутатионпероксидаз, способным восстанавливать фосфолипидные гидропероксиды (PLOOH) до соответствующих спиртов (PLOH) непосредственно в составе биомембран, тем самым прерывая цепную реакцию липидного пероксидирования [14]. В отличие от цитозольных изоформ GPX, GPX4 использует GSH в качестве кофактора и может функционировать как в цитоплазме, так и в митохондриях (mGPX4), защищая кардиолипиды от окисления [15].

В клетках ОМЛ, особенно несущих перестройки гена MLL, уровень экспрессии GPX4 повышен [16]. Нокдаун или фармакологическая ингибция GPX4 (RSL3, ML162, FINO2) вызывает ферроптоз, сопровождающийся митохондриальным липидным пероксидированием, и демонстрирует выраженный противолейкозный эффект как *in vitro*, так и *in vivo* [17]. Сочетание низких доз децитабина с RSL3 усиливает ферроптоз за счёт ингибирования оси AMPK–SLC7A11–GPX4: децитабин повышает экспрессию MAGEA6, способствующей деградации AMPK, что приводит к снижению экспрессии SLC7A11 и GPX4 [16].

В клетках MOLM-13, несущих перестройки MLL, комбинация матрина с RSL3 не снижала уровень белка GPX4, однако индуцировала ферроптоз, вероятно, через модуляцию посттрансляционных модификаций. В то же время в клетках MV4-11 та же комбинация существенно подавляла экспрессию GPX4, что коррелировало с более выраженной чувствительностью к ферроптозу (IC_{50} RSL3 для MV4-11 составляла 0,125 мкМ против 1,0 мкМ для MOLM-13) [18].

1.3. Транскрипционная регуляция оси SLC7A11–GPX4

Экспрессия ключевых антиферроптотических генов тщательно контролируется транскрипционными факторами. Ядерный фактор NRF2 является центральным активатором транскрипции SLC7A11, GPX4 и генов, участвующих в синтезе GSH (GCLC, GCLM, GSS, GSR) [19]. При окислительном стрессе NRF2 стабилизируется, транс-

лоцируется в ядро и связывается с антиоксидантными ответными элементами (ARE) в промоторах целевых генов [20]. В клетках ОМЛ уровень NRF2 повышен, что способствует онкогенезу и химиорезистентности. Ингибирование NRF2 (ML385) ослабляет антиоксидантную защиту лейкозных клонов и синергизирует с венетоклаксом, индуцируя ферроптоз [21].

Противоположную роль играет фактор p53: фосфорилированный p53 связывается с промотором SLC7A11 и подавляет его транскрипцию, снижая синтез GSH и повышая чувствительность к ферроптозу [7]. Однако в ЛСК с инактивированным или мутантным p53 данный механизм утрачен, что дополнительно усиливает экспрессию SLC7A11 и резистентность.

Транскрипционный фактор ATF4 активирует промотор SLC7A11 синергически с гистондеацетилазой HDAC3, обеспечивая устойчивость ЛСК к ферроптозу [7]. Ингибирование HDAC3 (ингибитор CS055) приводит к индукции ATF3, который конкурирует с ATF4 за связывание с промотором SLC7A11 и подавляет его экспрессию, восстанавливая чувствительность к ферроптозу [22].

Эпигенетические механизмы также вносят существенный вклад в регуляцию SLC7A11. Гистоновая метка H2Bub коррелирует с транскрипционной активацией SLC7A11; обработка эрастином снижает глобальный уровень H2Bub и его присутствие на промоторе SLC7A11. Белок BRD4, распознающий ацетилированные гистоны, активирует транскрипцию SLC7A11; ингибирование BRD4 (JQ1) приводит к её снижению и индукции ферроптоза. Субъединица ARID1A комплекса SWI/SNF обеспечивает эффективное связывание фактора NRF2 с промотором гена SLC7A11; при дефиците ARID1A наблюдается репрессия SLC7A11 [20].

2. Механизмы резистентности к ферроптозу в клетках ОМЛ

2.1. Роль лейкозных стволовых клеток

Лейкозные стволовые клетки (ЛСК) ОМЛ определяют ключевую популяцию, возникновение и прогрессирование за-

болевания, персистенцию минимальной остаточной болезни (МОБ) и рецидивирование. У этих клеток уникальный метаболический профиль, характеризующийся гиперактивацией антиоксидантных систем и повышенной устойчивостью к ферроптозу. Секвенирование РНК отдельных клеток (scRNA-seq) выявило, что субпопуляции ЛСК с высокой экспрессией GPX4, FSP1 и NRF2 характеризуются выраженной резистентностью к ферроптозу, в то время как клоны с преобладанием TfR1 и снижением уровня GPX4 более чувствительны данному типу гибели [7].

У ЛСК с фенотипом CD34⁺CD38⁻ отмечается гиперэкспрессия GPX4, FTH1 и SLC7A11, обуславливающая эффективную детоксикацию липидных пероксидов и ROS. Активация сигнального пути Notch транскрипционно индуцирует SLC7A11, GPX4 и FTH1 и потенцирует активность NRF2, что совокупно снижает чувствительность к ферроптозу. Постоянная активация NF-κB в части ЛСК устанавливает защитный барьер против ферроптоза; ингибирование NF-κB снижает экспрессию SLC7A11 и GPX4, повышает уровень ROS и липидной пероксидации, восстанавливая чувствительность к ферроптозу [7].

2.2. Альтернативные защитные пути

Наряду с классической осью SLC7A11–GSH–GPX4 клетки ОМЛ используют параллельные механизмы защиты от ферроптоза. Белок-ингибитор ферроптоза 1 (FSP1, AIFM2) восстанавливает убихинон (CoQ10) до убихинола (CoQH2) за счёт NAD(P)H, нейтрализуя липидные радикалы независимо от GSH. В ЛСК ОМЛ ось FSP1–CoQ10 маркированно активирована, что обеспечивает дополнительный слой защиты при инактивации GPX4. Скрининг CRISPR/Cas9 показал, что совместная ингибиция GPX4 и FSP1 значительно повышает чувствительность BCR-ABL⁺ ЛСК к ферроптозу [7].

Дигидроорататдегидрогеназа (DHODH), локализованная во внутренней мембране митохондрий, также способна восстанавливать CoQ до CoQH2, защищая митохондриальные липиды от перекисидирования.

Совместная инактивация GPX4 и DHODH вызывает выраженное митохондриальное перекисидирование липидов, тогда как сверхэкспрессия DHODH или GPD2 восстанавливает устойчивость даже при дефиците GPX4 [4].

2.3. Регуляция гомеостаза железа

Железо является обязательным кофактором ферроптоза, катализируя реакцию Фентона и генерацию гидроксильных радикалов. В ОМЛ-клетках поддержание железного баланса осуществляется через повышенную экспрессию TfR1, обуславливающую активный импорт железа, и ферритин (FTH1/FTL), депонирующий избыточное железо в инертной форме. Мобилизация железа из ферритина контролируется NCOA4-зависимой ферритинаутофагией; супрессия NCOA4 блокирует высвобождение Fe²⁺ и сенситизирует ЛСК к ферроптозу, потенцируя действие ингибиторов ACSL4 [7].

3. Экспериментальные модели: клеточные линии ОМЛ и методы оценки ферроптоза

3.1. Клеточные линии и их чувствительность к индукторам

В экспериментальных исследованиях ферроптоза при ОМЛ наиболее часто задействуют клеточные линии HL-60, KG-1, MOLM-13, MV4-11 и THP-1. Специфика их молекулярного профиля обуславливает различия в чувствительности к индукторам ферроптоза и даёт возможность моделировать разные механизмы резистентности.

В клетках HL-60 и MOLM-13 значение IC₅₀ RSL3 достигает 1,479 мкМ и 1,255 мкМ соответственно. Снижение экспрессии белка BMAL1 — эндогенного репрессора ферроптоза, активно экспрессируемого в ОМЛ, — резко повышает чувствительность этих линий к RSL3 и сопровождается накоплением малондиальдегида (MDA), маркера липидной пероксидации. Механизм этого эффекта связан с нарушением оси HMGB1–GPX4: нокдаун BMAL1 запускает аутофагию, которая через HMGB1 инициирует протеолиз GPX4 [23].

Сходные закономерности выявлены и для РНК-метилтрансферазы NSUN2 в

линии MOLM-13. Её супрессия снижает IC_{50} RSL3 с 378,39 нМ до 190,64 нМ (в 1,98 раза), тогда как чувствительность к эрастину повышается умеренно (IC_{50} снижается с 304,37 нМ до 239,92 нМ). В условиях дефицита NSUN2 клетки накапливают ионы Fe^{2+} (в 6,2 раза выше контроля) и демонстрируют усиленное липидное пероксидирование: доля окислённого зонда BODIPY C11 возрастает с 7,1% до 42,6% после обработки RSL3. На ультраструктурном уровне это проявляется классическими признаками ферроптоза: редукцией объёма митохондрий, уплотнением их мембран и частичной дезорганизацией крист [24].

Особенности ответа на комбинированную терапию проиллюстрированы на примере линий с перестройками гена MLL. Клетки MV4-11 значительно чувствительнее к сочетанию матрина и RSL3, чем MOLM-13: IC_{50} RSL3 в данной комбинации составляет 0,125 мкМ против 1,0 мкМ, а матрина — 0,25 мМ против 1,0 мМ. Более выраженный эффект в MV4-11 обусловлен глубоким снижением экспрессии GPX4 и p53 при комбинированной обработке, тогда как в MOLM-13 уровень GPX4 остаётся относительно стабильным [18].

3.2. Методы оценки ферроптоза

Для верификации ферроптоза применяют многоуровневый анализ, охватывающий функциональные, молекулярные и ультраструктурные подходы. Липидное пероксидирование количественно оценивают с помощью флуоресцентного зонда C11-BODIPY (581/591) в сочетании с проточной цитометрией. Уровень лабильного железа (Fe^{2+}) детектируют специфическими флуоресцентными сенсорами — FerroOrange и Phen Green SK [24]. Экспрессию ключевых регуляторов ферроптозной резистентности (GPX4, SLC7A11, ACSL4, FSP1, NRF2) анализируют методом иммуноблоттинга [18]. Ультраструктурные изменения митохондрий визуализируют при помощи трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) [4, 24]. Цитотоксичность индукторов и значения полуингибирующей концентрации (IC_{50}) определяют колориметрически-

ми (ССК-8) и люминесцентными методами (CellTiter-Glo) [23, 24]. Внутриклеточное содержание восстановленного глутатиона (GSH) измеряют спектрофотометрически по реакции с 5,5'-дитиобис (2-нитробензойной кислотой) (реакция Элмана).

4. Терапевтические стратегии: ингибирование оси SLC7A11–GPX4 для преодоления резистентности

4.1. Прямые индукторы ферроптоза

Эрастин — референсный ингибитор системы Xc^- , подавляющий импорт цистина. В клеточной линии HL-60 он дозозависимо индуцирует ферроптоз и потенцирует цитотоксичность цитарабина и доксорубина. Механизм этого эффекта включает активацию сигнального пути JNK/p38 и транслокацию HMGB1 в ядро; данный белок функционирует как медиатор продукции ROS и инициации ферроптоза [13]. Однако эрастин обладает ограниченной биодоступностью и метаболической стабильностью, что ограничивает его клиническое применение.

RSL3 — прямой ингибитор GPX4, ковалентно связывающийся с селеноцистеином в активном центре фермента. RSL3 эффективно индуцирует ферроптоз в различных линиях ОМЛ, включая HL-60, MOLM-13, MV4-11 и THP-1 [16, 18, 23, 24]. В клетках с нокдауном BMAL1 чувствительность к RSL3 значительно повышается [23].

ML162 и FINO2 — альтернативные ингибиторы GPX4, обладающие различной специфичностью и профилем побочных эффектов. APR-246 (эпренетапопт), изначально разработанный для реактивации мутантного TP53, индуцирует ферроптоз путём снижения внутриклеточного GSH и усиления липидной пероксидации, расширяя терапевтический потенциал за пределы TP53-мутантных клеток ОМЛ [25].

4.2. Комбинированные подходы

Наиболее перспективным направлением является комбинированная терапия, направленная на одновременную блокаду нескольких защитных путей.

Ингибирование GPX4 + таргетная терапия. Нокдаун BMAL1 сенсibiliзирует

клетки HL-60 и MOLM-13 к венетоклаксу, дазатинибу и сорафенибу, причём эффект обращается ингибиторами ферроптоза (ферростатин-1, липрокстатин-1), но не ингибиторами апоптоза или некроптоза [23].

Ингибирование GPX4 + гипометилирующая терапия. Децитабин в сочетании с низкими дозами RSL3 усиливает ферроптоз через деградацию AMPK и последующее снижение SLC7A11/GPX4 [16].

Ингибирование SLC7A11 + ингибирование NRF2. Сульфасалазин (ингибитор SLC7A11) в комбинации с ML385 (ингибитор NRF2) или ATRA (понижающая NRF2) ослабляет антиоксидантную защиту и индуцирует ферроптоз [21, 25].

Ингибирование GPX4 + ингибирование FSP1. Совместная блокада двух параллельных антиоксидантных путей (GSH–GPX4 и FSP1–CoQ10) значительно повышает чувствительность ЛСК к ферроптозу [7].

Модуляция липидного метаболизма. Ингибирование DGAT1 снижает образование липидных капель и усиливает ферроптоз; в сочетании с диетическими ПУЖК (ДГК) наблюдается синергический эффект [7]. Ингибирование ALDH3A2 повышает эффективность ингибиторов GPX4 без повреждения нормальных гемопоэтических клеток [25].

5. Молекулярные маркёры для стратификации пациентов и персонализации терапии

Идентификация пациентов с повышенной чувствительностью к индукции ферроптоза является ключевой задачей для клинической трансляции. Потенциальные маркёры включают: экспрессию SLC7A11 и GPX4 (высокие уровни коррелируют с резистентностью и неблагоприятным прогнозом) [6, 7]; уровень ACSL4 (пониженная экспрессия ассоциирована с резистентностью к эрастину в первичных образцах пациентов с ОМЛ); статус NRF2 и p53 (активация NRF2 и инактивация p53 способствуют транскрипционной индукции антиферроптотических генов) [7, 19]; уровень липидной пероксидации (BODIPY C11) как предиктор ответа на терапию [24]; экспрессию FSP1 и DHODH (повышенные

уровни указывают на активацию альтернативных защитных путей и необходимость комбинированной блокады) [7].

6. Перспективы клинической трансляции и проблемы

Несмотря на впечатляющие предклинические результаты, клиническая трансляция стратегий индукции ферроптоза сталкивается с рядом проблем. Селективность: SLC7A11, GPX4 и FSP1 экспрессируются не только в лейкозных, но и в нормальных клетках, что создаёт риск побочных эффектов в железонасыщенных тканях (печень, почки, сердце, нервная система). Гетерогенность ЛСК требует персонализированного подхода. Компенсаторные механизмы: блокада одного защитного пути часто активирует альтернативные, что обуславливает необходимость комбинированной терапии [7]. Клинические испытания APR-246 (эпренаптапопт) фазы II продемонстрировали ограниченный терапевтический индекс препарата: значимые неврологические осложнения возникли у более чем трети включённых пациентов [25]. Параллельно отсутствие специфичных предикторов чувствительности к ферроптозу диктует необходимость разработки интегральных панелей биомаркёров для стратификации пациентов и персонализации терапии [26].

Заключение

SLC7A11/GPX4-опосредованная резистентность к ферроптозу определяет выживание лейкозных клонов в условиях ОМЛ и служит фундаментальным механизмом приобретённой химиорезистентности. В популяции лейкозных стволовых клеток гиперэкспрессия SLC7A11 и GPX4 на фоне активации альтернативных антиоксидантных путей (FSP1–CoQ10, DHODH) формирует выраженную резистентность к ферроптозу, поддерживает стволовой потенциал и обуславливает рецидивирование. Данные *in vitro* на клеточных линиях ОМЛ (HL-60, KG-1, MOLM-13, MV4-11, THP-1) свидетельствуют о том, что фармакологическая индукция ферроптоза (эрастин, RSL3, ML162) способна преодолеть

вать химиорезистентность, в особенности при сочетании с таргетными препаратами (венетоклакс, дазатиниб, сорафениб), гипометилирующими агентами (децитабин) и модуляторами липидного метаболизма.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на: разработку селективных ингибиторов SLC7A11 и GPX4 с улучшенным профилем безопасности; создание панелей молекулярных маркеров (SLC7A11, GPX4, ACSL4, FSP1, NRF2) для стратификации пациентов; изучение комбинированных режимов с одновременной блокадой нескольких защитных путей; трансляцию результатов *in vitro* и *in vivo* на первичные клетки крови пациентов с ОМЛ. Персонализированный подход, основанный на молекулярном профилировании ферроптозной чувствительности, открывает новые горизонты в лечении резистентных форм ОМЛ.

Библиографический список

1. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN / H. Döhner [et al.] // *Blood*. – 2022. – Vol. 140, No. 12. – P. 1345–1377.
2. Pollyea, D. A. Therapeutic targeting of acute myeloid leukemia stem cells / D. A. Pollyea, C. T. Jordan // *Blood*. – 2017. – Vol. 129, No. 12. – P. 1627–1635.
3. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death / S. J. Dixon [et al.] // *Cell*. – 2012. – Vol. 149, No. 5. – P. 1060–1072.
4. Gan, B. Mitochondrial regulation of ferroptosis / B. Gan // *Journal of Cell Biology*. – 2021. – Vol. 220, No. 9. – Article e202105043.
5. Ursini, F. Lipid peroxidation and ferroptosis: the role of GSH and GPx4 / F. Ursini, M. Maiorino // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2020. – Vol. 152. – P. 175–185.
6. Ferroptosis in infection, inflammation, and immunity / X. Chen [et al.] // *Journal of Experimental Medicine*. – 2021. – Vol. 218, No. 6. – Article e20210518.
7. Regulating ferroptosis in leukemic stem cells / Y. Ma [et al.] // *Stem Cell Reviews and Reports*. – 2025. – Vol. 21. – P. 1–28.
8. Targeted exosome-encapsulated erastin induced ferroptosis in triple negative breast cancer cells / M. Yu [et al.] // *Cancer Science*. – 2019. – Vol. 110, No. 10. – P. 3173–3182.
9. Koppula, P. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy / P. Koppula, L. Zhuang, B. Gan // *Protein & Cell*. – 2021. – Vol. 12, No. 8. – P. 599–620.
10. Lu, S. C. Glutathione synthesis / S. C. Lu // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2013. – Vol. 1830, No. 5. – P. 3143–3153.
11. HMGB1 regulates erastin-induced ferroptosis through the Ras/JNK/p38 signaling pathway in HL-60/NRASQ61L cells / P. Ye [et al.] // *Oncology Letters*. – 2019. – Vol. 18, No. 3. – P. 2533–2539.
12. Ferroptosis: process and function / Y. Xie [et al.] // *Cell Death and Differentiation*. – 2016. – Vol. 23, No. 3. – P. 369–379.
13. Erastin-induced ferroptosis in HL-60 cells / M. Yu [et al.] // *Hematology*. – 2019. – Vol. 24, No. 1. – P. 517–523.
14. Selenium utilization by GPX4 is required to prevent hydroperoxide-induced ferroptosis / I. Ingold [et al.] // *Cell*. – 2018. – Vol. 172, No. 3. – P. 409–422.
15. Ursini, F. The role of selenium peroxidases in the protection against oxidative damage of membranes / F. Ursini, M. Maiorino // *Chemistry and Physics of Lipids*. – 1988. – Vol. 44, No. 2–4. – P. 255–276.
16. Drug-tolerant persister cancer cells are vulnerable to GPX4 inhibition / M. J. Hangauer [et al.] // *Nature*. – 2017. – Vol. 551, No. 7679. – P. 247–250.
17. Recent progress in ferroptosis inducers for cancer therapy / C. Liang [et al.] // *Advanced Materials*. – 2019. – Vol. 31, No. 51. – Article e1904197.
18. Matrine enhances RSL3-induced ferroptosis at non-toxic doses in acute myeloid leukemia cells with MLL rearrangement / Y. Li [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2022. – Vol. 20, No. 1. – Article 540.
19. Rojo de la Vega, M. NRF2 and the hallmarks of cancer / M. Rojo de la Vega, E. Chapman, D. D. Zhang // *Cancer Cell*. – 2018. – Vol. 34, No. 1. – P. 21–43.
20. BAP1 links metabolic regulation of ferroptosis to tumour suppression / Y. Zhang [et al.] // *Nature Cell Biology*. – 2018. – Vol. 20, No. 10. – P. 1181–1192.
21. Combinations of HDAC inhibitor and PPAR agonist induce ferroptosis of leukemic stem cell-like cells in acute myeloid leukemia / H. Zhou [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2024. – Vol. 30, No. 23. – P. 5430–5444.
22. Targeting BMAL1 reverses drug resistance of acute myeloid leukemia cells and promotes ferroptosis through HMGB1-GPX4 signaling pathway / H. Zheng [et al.] // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. – 2024. – Vol. 150, No. 5. – Article 231.
23. NSUN2-mediated cytosine-5 methylation of FSP1 protects acute myeloid leukemia cells from ferroptosis / L. Chen [et al.] // *Cell Death & Disease*. – 2025. – Vol. 16. – Article 372.
24. Role of ferroptosis in AML pathophysiology and therapeutic strategies / G. Favale [et al.] // *Ferroptosis: From Bench to Bedside*. – London : IntechOpen, 2025. – DOI: 10.5772/intechopen.1011347. – URL: <https://www.intechopen.com/chapters/1210363> (date of access: 08.07.2026).
25. Susceptibility of acute myeloid leukemia cells to ferroptosis and evasion strategies / K. Liu [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2023. – Vol. 13. – Article 1250897.

26. Lei, G. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer / G. Lei, L. Zhuang, B. Gan // *Nature Reviews Cancer*. – 2022. – Vol. 22, No. 7. – P. 381–396.
27. Jiang, X. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease / X. Jiang, B. R. Stockwell, M. Conrad // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. – 2021. – Vol. 22, No. 4. – P. 266–282.
28. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition / S. Doll [et al.] // *Nature Chemical Biology*. – 2017. – Vol. 13, No. 1. – P. 91–98.
29. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis / K. Bersuker [et al.] // *Nature*. – 2019. – Vol. 575, No. 7784. – P. 688–692.
30. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer / F. Müller [et al.] // *Nature*. – 2023. – Vol. 593, No. 7860. – P. 586–590.

C.A. Geldimammedov, A.N. Koval, A.V. Litvinchuk, V.K. Shpudeiko, K.A. Purtova

**SLC7A11/GPX4-DEPENDENT RESISTANCE TO FERROPTOSIS
INDUCTION IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA CELLS:
MOLECULAR MARKERS AND THERAPEUTIC PROSPECTS**

The review presents an analysis of current literature data on the role of iron-dependent regulated cell death (ferroptosis) in the pathogenesis of acute myeloid leukemia (AML). The molecular mechanisms of SLC7A11/GPX4-dependent resistance of leukemic cells to ferroptosis induction are discussed, including transcriptional regulation of anti-ferroptotic genes by NRF2, p53, ATF4 factors, as well as epigenetic modifications. Special attention is paid to the role of leukemic stem cells in maintaining resistance through activation of alternative defense pathways (FSP1–CoQ10, DHODH) and regulation of iron homeostasis. Experimental data obtained on AML cell lines (HL-60, KG-1, MOLM-13, MV4-11, THP-1) and therapeutic strategies for pharmacological blockade of the SLC7A11–GSH–GPX4 axis using ferroptosis inducers (erastin, RSL3, ML162) are analyzed. The prospects of combination therapy with targeted drugs, hypomethylating agents, and lipid metabolism modulators are discussed. Molecular markers (SLC7A11, GPX4, ACSL4, FSP1, NRF2, lipid peroxidation level) for patient stratification and personalization of treatment for resistant forms of AML are highlighted.

Key words: *ferroptosis, acute myeloid leukemia, SLC7A11, GPX4, chemoresistance, erastin, RSL3, lipid peroxidation, leukemic stem cells*

Поступила 16.07.26