

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-427>

УДК 577.29



ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕРАПИИ ГЛИОБЛАСТОМЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ РЕДОКС-ТАРГЕТИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ: ОПИСАТЕЛЬНЫЙ ОБЗОР

Т.К. Булгаков^{1✉}, Л.А. Старцева², М.Ю. Кордюкова¹, Е.К. Шевченко¹, В.В. Белоусов^{1,2}¹ Федеральний центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Введение. Глиобластома является наиболее распространенной первичной злокачественной опухолью головного мозга у взрослых. Это заболевание, как правило, имеет неблагоприятный прогноз: медианная продолжительность жизни пациентов после постановки диагноза — 14,6 мес., несмотря на современное лечение, включающее в себя хирургическое удаление опухоли с последующей лучевой и химиотерапией. Во многом это обусловлено тем, что глиобластома характеризуется высокой резистентностью к химиотерапии. Одной из ключевых причин этого является устойчивость к окислительному стрессу.

Цель. Систематизация данных о редокс-зависимых механизмах развития химиорезистентности глиобластомы, а также анализ перспективы применения препаратов, дестабилизирующих редокс-гомеостаз, в терапии глиобластомы.

Обсуждение. Клетки опухоли в ответ на действие терапии активируют антиоксидантные системы, тем самым сдерживая выброс активных форм кислорода, вызванного действием химиопрепаратов, стабилизируя внутриклеточный окислительно-восстановительный гомеостаз (редокс-гомеостаз) и предотвращая развитие окислительного стресса. В связи с этим применение соединений, обеспечивающих усиление генерации внутриклеточных активных форм кислорода либо подавляющих активность ключевых компонентов антиоксидантной защиты, представляется перспективным подходом для сенсibilизации опухоли к терапии. Ряд препаратов на основе таких соединений в качестве монотерапии либо в комбинации с другими подходами показывает свою эффективность в доклинических испытаниях и демонстрирует эффективность для терапии пациентов с глиобластомой в ходе клинических исследований.

Выводы. Поиск более селективных ингибиторов антиоксидантных систем, оптимизация их доставки в опухоль и стратификация пациентов на основе молекулярно-генетических и биохимических маркеров редокс-гомеостаза опухоли может увеличить эффективность терапии глиобластомы.

Ключевые слова: глиобластома; химиотерапия; окислительный стресс; антиоксидантные системы; устойчивость к терапии

Для цитирования: Булгаков Т.К., Старцева Л.А., Кордюкова М.Ю., Шевченко Е.К., Белоусов В.В. Перспективы разработки терапии глиобластомы с применением редокс-таргетирующих препаратов: описательный обзор. *Экстремальная биомедицина*. 2026;28(2):258–266. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-427>

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания Федерального медико-биологического агентства № 123030700127-2 по теме: «Создание коллекции культур клеток злокачественной глиомы пациентов и разработка модели для скрининга терапевтических агентов».

Потенциальный конфликт интересов: В.В. Белоусов — научный редактор журнала «Экстремальная биомедицина». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Булгаков Тимофей Кириллович locusts2001@gmail.com

Статья поступила: 21.11.2025 **После доработки:** 14.01.2026 **Принята к публикации:** 21.01.2026 **Online first:** 21.02.2026

PROSPECTS FOR DEVELOPING GLIOBLASTOMA THERAPY USING REDOX-TARGETING DRUGS: A NARRATIVE LITERATURE REVIEW

Timofei K. Bulgakov^{1✉}, Lada A. Startseva², Maria Yu. Kordyukova¹, Evgeny K. Shevchenko¹, Vsevolod V. Belousov^{1,2}¹ Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Introduction. Glioblastoma is the most common primary malignant brain tumor in adults. Despite modern treatment approaches involving surgical tumor resection followed by radiation and chemotherapy, the disease is typically associated with an unfavorable prognosis with the median survival of patients after diagnosis of about 14.6 months. This is largely attributable to the high chemoresistance of glioblastoma to therapy, determined, among other reasons, by its resistance to oxidative stress.

Objective. Generalization of data on redox-dependent mechanisms of glioblastoma chemoresistance, as well as an analysis of the prospects for using drugs that destabilize redox homeostasis in glioblastoma therapy.

Discussion. In response to therapy, tumor cells activate antioxidant systems, thereby retaining the release of reactive oxygen species induced by chemotherapeutic agents, stabilizing intracellular redox homeostasis, and preventing the development of oxidative stress. In this regard, the use of compounds that enhance the generation of intracellular reactive oxygen species or suppress the activity of key components of antioxidant defense appears to be a promising approach for sensitizing tumors to therapy. A number of drugs based on such compounds, either as monotherapy or in combination with other approaches, have shown efficacy in preclinical trials and demonstrated effectiveness in treating patients with glioblastoma during clinical studies.

Conclusions. The search for more selective inhibitors of antioxidant systems, optimization of their delivery to the tumor, and patient stratification based on molecular-genetic and biochemical markers of tumor redox homeostasis could increase the effectiveness of glioblastoma therapy.

© Т.К. Булгаков, Л.А. Старцева, М.Ю. Кордюкова, Е.К. Шевченко, В.В. Белоусов, 2026

Keywords: glioblastoma; chemotherapy; oxidative stress; antioxidant systems; therapy resistance

For citation: Bulgakov T.K., Startseva L.A., Kordyukova M.Yu., Shevchenko E.K., Belousov V.V. Prospects for developing glioblastoma therapy using redox-targeting drugs: A narrative literature review. *Extreme Medicine*. 2026;28(2):258–266. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-427>

Funding: the work was performed within the framework of the state assignment of the Federal Medical and Biological Agency No. 123030700127-2 on the topic “Creation of a collection of malignant glioma cell cultures from patients and development of a model for screening therapeutic agents.”

Potential conflict of interest: Vsevolod V. Belousov is the Scientific Editor of *Extreme Medicine*. The remaining authors declare no conflict of interest.

✉ Timofei K. Bulgakov locusts2001@gmail.com

Received: 21 Nov. 2025 **Revised:** 14 Jan. 2026 **Accepted:** 21 Jan. 2026 **Online first:** 21 Feb. 2026

ВВЕДЕНИЕ

Глиобластома (ГБМ) является самой распространенной первичной злокачественной опухолью головного мозга у взрослых. Согласно современным данным, медианная продолжительность жизни пациентов с момента постановки диагноза находится в пределах 12–14 мес., а доля пациентов с ГБМ, живущих более 5 лет, составляет 6,8% и значительно зависит от возраста на момент постановки диагноза [1]. Стандартный подход к лечению ГБМ включает три этапа: хирургическое удаление опухоли, последующая лучевая терапия и химиотерапия. В настоящее время основным химиопрепаратом для лечения первого эпизода ГБМ является темозоломид (ТМЗ), применение которого позволило повысить медианную продолжительность жизни пациентов всего на 2 мес.: с 12,1 до 14,6 мес. Таким образом, терапия не показывает высокой эффективности. Можно выделить следующие причины неэффективности терапии: высокая меж- и внутриопухолевая гетерогенность, инвазивная природа опухоли, молекулярно-генетическая пластичность, а также выраженная ее устойчивость к лучевой и химиотерапии [2, 3].

Механизм цитотоксического действия ТМЗ основан на алкилировании ДНК. Благодаря своей липофильной природе ТМЗ проникает через гематоэнцефалический барьер и гидролизует с высвобождением активного метаболита, метилирующего гуанин и аденин в составе ДНК. Особенно значимым является O⁶-метилирование гуанина по шестому положению (O⁶) с формированием O⁶-метилгуанина, который образует пару с тиминном вместо цитозина. Система репарации неспаренных оснований в таком случае заменяет O⁶-метилгуанин на аденин, внося тем самым мутации. Кроме того, избыточная активность систем репарации приводит к одно- и двухцепочечным разрывам, существенно затрудняющим экспрессию генов и репликацию. Дестабилизация генетического материала и нарушение клеточного цикла приводят к запуску апоптоза и гибели клеток опухоли [4]. Тем не менее практически всегда через непродолжительное время опухоль восстанавливает свой рост и приобретает более агрессивный фенотип из-за наличия врожденных или приобретенных механизмов устойчивости к ТМЗ, и пациенты с ГБМ неизбежно сталкиваются с рецидивом [5].

Один из наиболее изученных механизмов устойчивости к ТМЗ опосредуется O⁶-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазой (MGMT) — ферментом, удаляющим метильную группу с O⁶-метилгуанина. Нейтрализуя таким образом повреждения ДНК, вы-

званные алкилирующими агентами, фермент способствует развитию резистентности опухолевых клеток к ним [5]. Однако экспрессия MGMT подавляется в случае, если промотор гена этого белка метилирован. Применение ТМЗ для лечения пациентов с ГБМ, имевших метилированный промотор MGMT, увеличивало медианную продолжительность жизни до 21,2 мес. по сравнению с 14 мес. у пациентов с неметилированным промотором. Таким образом, статус метилирования промотора MGMT является одним из признанных и применяемых в клинической практике прогностических маркеров для лечения ГБМ [6]. Однако, даже несмотря на то что у некоторых пациентов изначально наблюдалось улучшение после приема ТМЗ, опухоль возобновляла рост, что приводило к рецидиву из-за возникновения приобретенной резистентности [7].

Репарационная активность MGMT является значимым, однако далеко не единственным фактором, способствующим развитию устойчивости к ТМЗ. В последние годы изучены многие другие молекулярные механизмы химиорезистентности ГБМ к ТМЗ [8]. Одним из таких механизмов является адаптация окислительно-восстановительного метаболизма (редокс-метаболизма) раковых клеток в ответ на действие ТМЗ [9]. На клеточных моделях ГБМ показано, что вызванное ТМЗ повреждение генетического материала индуцирует усиленную продукцию активных форм кислорода (АФК) и ведет к развитию окислительного стресса, повреждению ДНК, липидных мембран и белков, а также активации проапоптотических каскадов [10]. Опухолевые клетки, в свою очередь, могут повышать активность антиоксидантных систем, снижая уровень окислительного стресса [11]. В этом контексте воздействие на редокс-метаболизм для смещения баланса в сторону окислительного стресса и гибели раковых клеток может стать эффективным подходом к противоопухолевому лечению.

Цель исследования — систематизация редокс-зависимых механизмов развития химиорезистентности глиобластомы, а также анализ перспектив применения препаратов, дестабилизирующих редокс-гомеостаз, в терапии глиобластомы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск научных источников проведен в научных базах данных (PubMed, Google Scholar) по ключевым словам: глиобластома, устойчивость к химиотерапии, окислительный стресс, антиоксидантная система, окислительно-восстановительный метаболизм (glioblastoma,

chemotherapy resistance, oxidative stress, antioxidant system, redox-metabolism). В результате было выбрано и проанализировано 60 литературных источников, среди которых обзорные и оригинальные статьи, а также клинические исследования, опубликованные в международных рецензируемых журналах в период 2004–2025 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основные составляющие окислительно-восстановительного баланса клетки

Образование АФК является неотъемлемой частью клеточного метаболизма. АФК образуются в результате частичного восстановления молекулярного кислорода O_2 . Наибольшее физиологическое значение показано для двух основных АФК, супероксид-анион-радикала (O_2^-) и пероксида водорода (H_2O_2), из которых происходят все остальные формы. Супероксид-анион-радикал O_2^- образуется в клетках в результате утечки электронов с комплексов I и III в митохондриях, а также за счет направленной и контролируемой генерации O_2^- семейством NADPH-оксидаз (NOX) [12]. Супероксид-анион-радикал O_2^- сам по себе отличается сравнительно невысокой реакционной способностью, однако, реагируя с другими активными формами элементов, например H_2O_2 или оксидом азота (II) (NO), способен формировать высокореактивные соединения, такие как гидроксильный радикал OH \cdot или пероксинитрит $ONONO_2^-$, которые дестабилизируют структуру белков, ДНК и липидов [12]. Супероксид-анион-радикал O_2^- дисмутирует в O_2 и H_2O_2 либо спонтанно, либо с помощью ферментов супероксиддисмутаза (SOD), и этот путь служит основным источником внутриклеточного H_2O_2 . Относительная стабильность H_2O_2 по сравнению с другими АФК и способность к диффузии на большие расстояния делают эту молекулу участником разнообразных внутриклеточных сигнальных и регуляторных процессов. При этом H_2O_2 преимущественно взаимодействует с SH-группами остатков цистеинов белков, меняя их конформацию и функциональную активность [13]. Средней физиологической концентрацией H_2O_2 в цитоплазме принято считать 1–10 нМ. При повышении внутриклеточной концентрации до 50–70 нМ в клетках активируются процессы, связанные с пролиферацией, выживанием и миграцией, а уровень H_2O_2 , превышающий 100 нМ в течение продолжительного времени, запускает процессы клеточной гибели [13]. При избыточных концентрациях H_2O_2 взаимодействует с другими АФК, образуя высокореактивные соединения, а также необратимо окисляет белки, приводя к окислительному стрессу и гибели клеток. Поэтому клетки выработали разнообразные механизмы многоуровневой регуляции внутриклеточного содержания АФК [14].

Важными ферментами, метаболизирующими АФК, являются супероксиддисмутаза (SOD), катализирующая дисмутацию O_2^- в O_2 и H_2O_2 , и каталаза, превращающая избыток H_2O_2 в O_2 и H_2O . Эти ферменты с высокой скоростью нейтрализуют большие концентрации АФК и эффективны для борьбы с выраженным окислительным стрессом [15]. Для более тонкой

регуляции уровня H_2O_2 существуют ферментные системы, чувствительные к низким концентрациям H_2O_2 и имеющие дополнительные уровни регуляции своей активности. Это глутатион-зависимая и тиоредоксин-зависимая антиоксидантные системы [16].

Основными ферментами глутатион-зависимой системы антиоксидантной защиты являются глутатионпероксидазы (GPX). Они восстанавливают H_2O_2 до H_2O , используя в качестве донора электронов глутатион (GSH). Окисление GSH приводит к конденсации SH-групп цистеинов двух молекул GSH, образуя окисленную форму глутатиона (GSSG). Восстановление GSSG производит ФАД-содержащий фермент глутатионредуктаза с использованием NADPH [17].

Глутатион представляет собой трипептид, состоящий из глицина, цистеина и глутамата. Синтез этого антиоксиданта сильно зависит от доступности цистеина, опосредованный импорт которого осуществляет цистин/глутаматный антипортер SLC7A11 (xCT). Содержание глутатиона в клетке составляет 1–15 мМ, что обеспечивает поддержание SH-групп большинства внутриклеточных белков в восстановленном состоянии [18]. Помимо восстановления активных центров GPX, глутатион конъюгирует с цистеинами различных белков под действием ферментов глутатион-S-трансфераз, а снятие глутатиона и восстановление цистеинов белков осуществляют низкомолекулярные оксидоредуктазы глутаредоксины. Эти процессы, с одной стороны, защищают SH-группы белка от окислительного стресса, а с другой стороны, обеспечивают редокс-зависимую регуляцию многих протеинкиназ, транскрипционных факторов, сигнальных белков и метаболических ферментов [19].

Тиоредоксиновая система антиоксидантной защиты основана на функционировании пероксиредоксинов (PRDX). В норме они могут нейтрализовать до 90% АФК, восстанавливая H_2O_2 до H_2O за счет окисления остатков цистеина в активном центре. Для их восстановления требуется особый тип низкомолекулярных редуктаз — тиоредоксинов. В свою очередь, восстановление тиоредоксинов осуществляют тиоредоксинредуктазы (TrxR), принимающие электроны от NADPH [20].

Функционирование глутатионовой и тиоредоксиновой антиоксидантных систем зависит от достаточного уровня NADPH, который поддерживается в основном деятельностью ферментов пентозофосфатного пути: глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназой и 6-фосфоглюконат-дегидрогеназой [21]. Кроме того, в дополнение к основным антиоксидантным системам в клетке функционируют белки, которые не инактивируют АФК напрямую, а либо ограничивают их образование, либо устраняют метаболиты, образующиеся при участии АФК. К ним можно отнести ферменты, метаболизирующие ксенобиотики, такие как альдегиддегидрогеназы (ALDH), альдокеторедуктазы (AKR), карбонилредуктазы (CBR), НАДФН:хинон редуктазы (NQO), которые устраняют последствия цитотоксического действия АФК, предотвращая накопление продуктов окисления липидов, нарушение работы ЭТЦ и истощение пула глутатиона [22].

Клеточные системы поддержания стабильного уровня АФК строго управляются сложной сетью транскрипционных факторов. Одним из основных

регуляторов редокс-гомеостаза клетки является ядерный фактор NRF2. Его активность строго регулируется белком KEAP1, который в отсутствие окислительного стресса направляет NRF2 на протеасомную деградацию. Активация NRF2 происходит в ответ на повышение АФК, которые дестабилизируют структуру KEAP1, благодаря чему высвобожденный NRF2 перемещается в ядро. В ядре NRF2 взаимодействует с последовательностями в промоторной области регулируемых им генов, называемыми элементами антиоксидантного ответа (ARE), и активирует гены тушителей АФК: каталазы, глутатионпероксидазы и пероксиредоксинов, а также белков метаболизма глутатиона и ферментов пентозофосфатного пути, обеспечивая тем самым многосторонний ответ на повышение уровня АФК в клетках [23].

Другими значимыми регуляторами клеточных редокс-процессов являются различные транскрипционные факторы и мастер-регуляторы, активирующиеся в ответ на стрессовые воздействия, такие как гипоксия (фактор, индуцируемый гипоксией, HIF-1 α), стресс эндоплазматического ретикулума и накопление несвернутых белков (белок теплового шока, HSP1), воспаление, недостаток АТФ, повреждение генетического материала (ядерный фактор NF- κ B). Для противодействия окислительному стрессу они переключают метаболизм с окислительного фосфорилирования на гликолиз, снижая продукцию АФК комплексами ЭТЦ митохондрий, усиливают синтез и восстановление глутатиона, активируют системы антиоксидантной защиты в митохондриях и ЭПР. Вместе с тем другие регуляторы, такие как p53, семейство белков Jun, Fos, ATF, а также FOXO, ответственные за регуляцию клеточного цикла, пролиферации, дифференцировки и апоптоза, также способны активировать экспрессию антиоксидантных систем в ответ на индуцированный окислительный стресс [22]. Хотя все эти факторы реагируют на различные пороговые уровни АФК и маловероятно, что при окислительном стрессе они активируются одновременно, они координируют активность друг друга в ответ на разные виды стресса.

Таким образом, клетки регулируют поддержание умеренного уровня АФК на различных уровнях. Известно, что активность многих белков антиоксидантных систем, а также транскрипционных факторов, обеспечивающих их высокую экспрессию, усилена в опухолях, в том числе в ГБМ, что указывает на их роль в росте опухоли, ее инвазивности и устойчивости к терапии [22].

Механизмы редокс-опосредованной химиорезистентности в клетках глиобластомы

Для ответа на цитотоксическое действие химиотерапии ГБМ использует несколько механизмов, вовлекающих работу антиоксидантных систем и митохондрий [24].

Под действием химиотерапии в клетках ГБМ показано усиление экспрессии NRF2. Гиперэкспрессия NRF2 наблюдается в рецидивирующих опухолях, а также коррелирует с устойчивостью ГБМ к терапии и низкой выживаемостью пациентов [25]. С помощью полногеномного CRISPR/Cas9-скрининга генов устойчивости ГБМ к химиотерапии также подтверждено, что NRF2 является одним из ключевых факторов,

обеспечивающих выживание опухоли под действием TMZ [26].

Как уже отмечено ранее, антиоксидантный механизм NRF2 связан с активацией глутатионовой и тиоредоксиновой антиоксидантной систем, а также системы ферментов, поддерживающих достаточную концентрацию NADPH. Все эти три системы вносят вклад в развитие и поддержание резистентного фенотипа ГБМ. Например, нарушение синтеза глутатиона путем подавления экспрессии NRF2 либо ингибирования γ -глутамилцистеинлигазы сенсibiliзирует клетки к TMZ [11]. Также показано, что усиление экспрессии цистин/глутаматного антипортера xCT, осуществляющего импорт цистеина для синтеза глутатиона, коррелирует с экспрессией маркеров более агрессивного фенотипа ГБМ и обеспечивает репрограммирование опухолевых клеток в более устойчивый к химиотерапии подтип [27]. Ферменты, вовлеченные в поддержку редокс-гомеостаза клеток и использующие глутатион в качестве кофактора, также обеспечивают развитие химиорезистентного фенотипа ГБМ. Например, высокая активность глутатионредуктазы, которая пополняет пул восстановленного глутатиона, соответствовала низкой чувствительности опухоли к TMZ [28].

Кроме того, высокая экспрессия тиоредоксин-редуктазы и тиоредоксина соотносится с низким показателем выживаемости пациентов с различными опухолями головного мозга, в том числе с ГБМ [29], а ингибирование тиоредоксина сенсibiliзирует опухоль к действию химиопрепаратов [30].

Также выявлено, что ГБМ способна преодолевать индуцируемый TMZ окислительный стресс, используя механизм переключения метаболизма митохондрий. Известно, что TMZ может метилировать не только ядерную, но и митохондриальную ДНК, и в ответ на этот стресс в митохондриях ГБМ происходит ремоделирование электрон-транспортной цепи (ЭТЦ). Так, в устойчивых к TMZ клетках наблюдали снижение активности комплекса I и АТФ-синтазы, сопряженное с усилением работы комплексов III и IV, что обеспечивало более эффективный ток электронов по ЭТЦ для получения энергии АТФ и уменьшение продукции АФК [31]. Наряду с этим в резистентных к TMZ клетках ГБМ показана повышенная экспрессия митохондриальной изоформы супероксиддисмутазы, SOD2, которая координировалась не NRF2, а Sp1 — другим транскрипционным фактором, обеспечивающим ответ на стресс, что выявило новый механизм возникновения редокс-ассоциированной устойчивости ГБМ [32].

Наконец, значительную роль в развитии химиорезистентности ГБМ играют ферменты систем детоксификации, такие как альдегиддегидрогеназы (ALDH). Ферменты этого семейства, катализирующие окисление внутриклеточных альдегидов до соответствующих карбоновых кислот, нейтрализуют продукты перекисного окисления липидов — малонилальдегида и 4-гидрокси-2-ноненала, предотвращая тем самым их взаимодействие с активными центрами ферментов и дестабилизацию гомеостаза белков [33]. При этом повышенная экспрессия одной из изоформ ALDH, ALDH1A3 служит важным фактором для поддержания стволовых свойств клеток опухоли, а также маркером более агрессивного мезенхимального фенотипа ГБМ [34].

Указанные данные свидетельствуют о том, что повышенная экспрессия антиоксидантных систем в ГБМ является значимым фактором устойчивости опухоли к химиотерапии ТМЗ, в связи с чем поиск соединений, дестабилизирующих антиоксидантную активность в ГБМ, для их применения в комбинации с известными химиопрепаратами в качестве терапии является многообещающим решением для преодоления резистентности опухоли.

Существующие подходы к терапии глиобластом на основе препаратов, вызывающих окислительный стресс

В настоящий момент известно множество синтетических и природных соединений, способных оказывать прооксидантный эффект за счет индукции генерации АФК либо ингибирования антиоксидантных систем клеток опухоли. Лекарственные препараты на основе некоторых из них проходят доклинические и клинические исследования для терапии ГБМ.

Поскольку внутриклеточный редокс-гомеостаз ГБМ во многом зависит от количества и состояния глутатиона в клетке, дестабилизация синтеза этого трипептида и нарушение доставки его молекул-предшественников представляется эффективным способом блокировки глутатион-зависимой антиоксидантной системы. Снижение содержания глутатиона в клетках индуцирует развитие ферроптоза — неапоптотического типа клеточной гибели, ассоциированного с перекисным окислением липидов, который часто наблюдается среди клеток злокачественных опухолей [35]. Одним из компонентов, напрямую подавляющих поддержание пула глутатиона, является L-бутионин-S-сульфоксимин (BSO), необратимо ингибирующий γ -глутамил-цистеин синтетазу — фермент, который катализирует лимитирующую стадию синтеза глутатиона. Хотя BSO не демонстрировал значительной эффективности в режиме монотерапии, его применение усиливало действие цисплатина и карбоплатина в экспериментах на клеточных культурах ГБМ, что позволяет рассматривать BSO как перспективный для использования в комбинации с основной терапией ГБМ [36].

Другой многообещающей стратегией подавления глутатионовой системы в ГБМ служит снижение доступности цистеина для синтеза глутатиона, например за счет подавления активности цистин/глутаматного антипортера xCT. Для ингибирования xCT применяли сульфасалазин, способный эффективно таргетировать этот транспортер в клетках ГБМ. Однако в настоящее время клинические исследования этого препарата прекращены из-за его высокой системной токсичности [37]. Еще одним ингибитором xCT, тестируемым на моделях ГБМ, является эрастин, который, помимо подавления импорта цистеина в клетку, дестабилизирует митохондриальные потенциал-зависимые анионные каналы (VDAC) и нарушает целостность внешней мембраны митохондрий [38]. Эрастин также ингибирует цистатионин- γ -лиазу — ключевой фермент метаболизма серосодержащих аминокислот, катализирующий превращение цистатионина в цистеин, таким образом полностью блокируя возможность получения цистеина для синтеза глутатиона [39]. Эрастин

демонстрировал более мощный цитотоксический эффект, нежели сульфасалазин, а также сенсibilизировал ГБМ к ТМЗ [39]. Наконец, в настоящее время в качестве возможной терапии ГБМ тестируют RSL-3 — еще один индуктор ферроптоза, направленный на подавление GPX4. Это соединение продемонстрировало эффективное подавление роста ГБМ *in vitro*, а также усиливало действие ТМЗ [40].

Тиоредоксиновая антиоксидантная система признана перспективной мишенью для борьбы со злокачественными опухолями. Активность пероксиредоксина — наиболее распространенных антиоксидантных белков в клетке — практически полностью зависит от количества восстановленного тиоредоксина, доступность которого регулируется TrxR. Поэтому нарушение активности такого значимого фермента может привести к практически полной дестабилизации редокс-гомеостаза клетки. Активный центр TrxR, содержащий селеноцистеин, подвержен необратимому ингибированию алкилирующими агентами, некоторыми природными соединениями, такими как куркумин и пиперлонгумин, а также металлоорганическими комплексами на основе ртути, золота, серебра, платины, гадолиния [41]. Одно из таких комплексных соединений золота — противовоспалительный препарат ауранофин. Выраженный прооксидантный и противоопухолевый эффект ауранофина был неоднократно показан на клеточных культурах ГБМ, в том числе имевших резистентный к терапии фенотип [42, 43].

Препараты на основе соединений, вызывающих усиленную генерацию и накопление АФК, показывают противоопухолевые эффекты на ГБМ в доклинических и клинических исследованиях. Одним из таких препаратов является триоксид мышьяка (As_2O_3), который вызывает выброс АФК и подавляет активность различных антиоксидантных ферментов. В ходе проведения первой и второй фаз клинических исследований эффективности комбинации As_2O_3 с лучевой терапией и ТМЗ не было выявлено существенных побочных эффектов, а также было продемонстрировано увеличение общей и безрецидивной продолжительности жизни пациентов с ГБМ [44].

Многообещающим прооксидантным агентом для терапии опухолей является высокодозный аскорбат. Его применение вызывает усиленную генерацию H_2O_2 в опухолевых клетках, что приводит к их гибели. Также аскорбат повышает чувствительность опухоли к лучевой и химиотерапии, применение комбинации аскорбата с ТМЗ показало эффективность в клинических исследованиях для пациентов с первичной ГБМ [45]. Фитопрепараты, такие как ресвератрол [46] и каннабидиол [27], также сенсibilизируют опухоль к ТМЗ за счет продукции АФК, что было показано на различных моделях ГБМ как *in vitro*, так и *in vivo*.

Еще одной перспективной мишенью для дестабилизации редокс-гомеостаза ГБМ является НАДФН:хинон редуктаза 1 (NQO1) — фермент системы детоксификации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты, который часто гиперэкспрессирован в опухолях [47]. Некоторые природные соединения из класса хинонов, такие как β -лапахон или тансхиндиол [48], являются субстратами NQO1, и их переработка влечет за собой истощение пула NADPH, необходимого

для функционирования антиоксидантных систем, что приводит к окислительному стрессу, сенсibiliзирующему опухоль к TMZ [49]. На клеточных культурах и на ксенографтных моделях ГБМ было показано, что применение производных хинона, таких как менадион [50] или коэнзим Q [51], в комбинации с аскорбатом избирательно действует на клетки опухоли и подавляет их рост и пролиферацию за счет индукции окислительного стресса.

Таким образом, доклинические и клинические исследования препаратов на основе соединений, дестабилизирующих редокс-гомеостаз раковых клеток, показали, что их применение совместно с традиционной лучевой и химиотерапией TMZ позволяет снизить устойчивость опухоли к химиотерапии, остановить трансформацию опухоли в более агрессивный фенотип и позволяет улучшить показатели выживаемости пациентов с ГБМ.

Направления дальнейших исследований по разработке терапии глиобластомы с помощью редокс-таргетирующих препаратов

Поскольку одним из ключевых механизмов резистентности ГБМ является адаптация редокс-метаболизма к условиям стресса, вызванного химиотерапией, благодаря активации антиоксидантных систем, необходима разработка терапевтических стратегий, нацеленных на ингибирование этих систем для эффективного запуска окислительного стресса. Рассмотрим три основных направления в данной области: разработка селективных ингибиторов компонентов антиоксидантных систем, оптимизация локальной доставки ингибиторов и подбор персонализированных подходов к терапии ГБМ на основе данных экспрессии антиоксидантных систем и оценки редокс-статуса в опухолях пациентов.

В настоящее время активно развиваются подходы по селективному ингибированию компонентов антиоксидантных систем, например тиоредоксинредуктазы. Понимание молекулярной структуры активного центра TrxR и механизмов взаимодействия с ингибиторами открывает возможности для дизайна и поиска новых лекарственных средств. Например, кроме рассмотренного в предыдущем разделе золотосодержащего препарата — ауранофина, необратимо взаимодействующего с остатком селеноцистеина в активном центре TrxR, в качестве ингибиторов рассматривают органические соединения ртути, такие как тимеросал (TmHg) и его метаболит этилртуть (EtHg). Эти вещества имеют высокое сродство к остаткам селеноцистеина в активном центре TrxR, а также обладают способностью проходить гематоэнцефалический барьер, что может обеспечивать эффективную терапию ГБМ. В исследованиях на клеточных культурах ГБМ показано значительное увеличение окислительного стресса в клетках, а также их гибель в результате апоптоза при воздействии микромолярных концентраций TmHg и EtHg. Кроме того, TmHg широко применяется в качестве консерванта для многих лекарственных компонентов и не обладает значительной токсичностью, что делает допустимым его применение в качестве противоопухолевого препарата [52]. Будущие исследования должны быть направлены как на изучение препаратов,

предложенных выше, так и на поиск новых селективных ингибиторов TrxR.

Многие ингибиторы антиоксидантных систем имеют достаточно ограниченный эффект ввиду плохого проникновения через ГЭБ и невозможности достижения эффективной концентрации в тканях головного мозга. Стратегии по улучшению доставки лекарственных веществ через ГЭБ включают улучшение свойств самого вещества и его формулы, например повышение растворимости и стабильности вещества в жидкой среде за счет добавления полисорбатов или этанола. Также применяется непосредственная химическая модификация вещества добавлением липофильных групп. Одним из многообещающих направлений является инкапсуляция активного вещества с формированием наночастиц [53]. Для этого используют полимерные частицы, PLGA-частицы, неорганические наночастицы, например магнитные или золотые наночастицы кремния. Однако наиболее популярным методом доставки действующего вещества в мозг являются катионные липосомы. Перспективно применение активного таргетинга, то есть присоединение к наночастицам лигандов, которые специфически связываются с рецепторами ГЭБ, например трансферрина, инсулина [41]. PLGA-наночастицы с трансферрином, нагруженные такими препаратами, как доксорубин и паклитаксел, значительно подавляли рост глиомы в экспериментах *in vivo* [54]. В доклинических исследованиях показана эффективность методов, временно и обратимо повышающих проницаемость ГЭБ с помощью фокусированного ультразвука (ФУЗ) или осмотически активных компонентов, например маннитола [41]. Практически все перечисленные стратегии могут быть применены для доставки ингибиторов антиоксидантных систем, однако требуют адаптации методов под конкретные молекулы.

Для разработки индивидуализированного подхода для терапии ГБМ можно оценивать параметры, отражающие состояние редокс-гомеостаза клеток опухоли [55]. Как отмечено ранее, повышенная экспрессия NRF2 коррелирует с устойчивостью ГБМ к терапии и низкими показателями выживаемости пациентов [9]. При этом высокая экспрессия NRF2 в ГБМ ассоциирована с повышенной чувствительностью клеток опухоли к ферроптозу, и применение препаратов — индукторов ферроптоза может сенсibiliзировать опухоль с высокой экспрессией NRF2 к терапии [56]. Чтобы определить активность NRF2 в опухолевых клетках и, соответственно, предсказать эффективность терапии для конкретного пациента, можно проводить оценку экспрессии генов-мишеней, контролируемых этим транскрипционным фактором, таких как каталитическая (*GCLC*) и модифицирующая (*GCLM*) субъединицы γ -глутамил-цистеинлигазы, катализирующей лимитирующую стадию синтеза глутатиона, НАДФН:хинонредуктаза 1 (*NQO1*), гемоксигеназа 1 (*HMOX1*), тиоредоксинредуктаза 1 (*TXNRD1*) и сульфиредоксин 1 (*SRXN1*). Сверхэкспрессия этих генов является свидетельством гиперактивации пути NRF2 и может указывать на «редокс-чувствительность» опухоли [57].

Для прогнозирования ответа на химиотерапию и, следовательно, разработки персонализированного подхода для лечения разных онкологических заболеваний редокс-агентами маркером может служить

состояние глутатионовой системы в опухолевых клетках [58]. Определение экспрессии генов, связанных с метаболизмом глутатиона [59], а также непосредственное измерение общего содержания глутатиона и соотношения его окисленной и восстановленной форм в опухолевой ткани может предоставить ценную информацию об антиоксидантном резерве опухоли. Низкий базальный уровень внутриклеточного глутатиона может указывать на потенциальную уязвимость к ингибиторам синтеза глутатиона [43]. Измерение активности глутатионпероксидаз, глутатионредуктазы и глутатион-S-трансфераз предоставляет дополнительную информацию о функционировании данной антиоксидантной системы [60].

Комбинированная терапия, включающая как ингибиторы TrxR, так и ингибиторы синтеза GSH, может быть более эффективна, чем стандартная, для пациентов с высокой экспрессией NRF2 и его генов-мишеней, а также низким соотношением GSH/GSSG.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка эффективной терапии глиобластомы — одной из самых агрессивных опухолей — по-прежнему остается крайне сложной задачей. Традиционная

терапия таких опухолей с применением темозоломида лишь незначительно позволяет улучшить клинические показатели пациентов. Высокая активность антиоксидантных систем в клетках опухоли сдерживает окислительный стресс, индуцируемый стандартными химиопрепаратами, что обеспечивает выживание опухоли и химиорезистентность. В ходе систематизации данных о редокс-зависимых механизмах развития химиорезистентности ГБМ, а также анализа перспектив применения препаратов, дестабилизирующих редокс-гомеостаз опухоли, в терапии ГБМ показано, что использование препаратов, направленных на дестабилизацию редокс-гомеостаза клеток ГБМ, в качестве монотерапии или в комбинации с традиционными химиопрепаратами позволяет улучшить показатели выживаемости пациентов с ГБМ. Тем не менее требуется разработка более эффективных схем терапии с применением ингибиторов антиоксидантных систем или прооксидантов. Поиск более селективных и стабильных ингибиторов ключевых ферментов антиоксидантной защиты, оптимизация подходов для их доставки к опухоли, а также стратификация пациентов с ГБМ на основе биомаркеров, связанных с редокс-гомеостазом, открывают перспективы для более эффективной терапии ГБМ.

Литература / References

1. Wen PY, Weller M, Lee EQ, Alexander BM, Barnholtz-Sloan JS, Barthel FP, et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro-Oncology*. 2020;22(8):1073–113. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa106>
2. Dymova MA, Kuligina EV, Richter VA. Molecular Mechanisms of Drug Resistance in Glioblastoma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(12):6385. <https://doi.org/10.3390/ijms22126385>
3. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *The Lancet Oncology*. 2009;10(5):459–66. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70025-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7)
4. Zhang J, Stevens MFG, Bradshaw TD. Temozolomide: Mechanisms of Action, Repair and Resistance. *Current Molecular Pharmacology*. 2012;5(1):102–14. <https://doi.org/10.2174/1874467211205010102>
5. Lee SY. Temozolomide resistance in glioblastoma multiforme. *Genes & Diseases*. 2016;3(3):198–210. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2016.04.007>
6. Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, Stupp R, Hegi ME, Jaeckle KA, et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(32):4085–91. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.6968>
7. Chien CH, Hsueh WT, Chuang JY, Chang KY. Dissecting the mechanism of temozolomide resistance and its association with the regulatory roles of intracellular reactive oxygen species in glioblastoma. *Journal of Biomedical Science*. 2021;28(1):18. <https://doi.org/10.1186/s12929-021-00717-7>
8. Singh N, Miner A, Hennis L, Mittal S. Mechanisms of temozolomide resistance in glioblastoma — a comprehensive review. *Cancer Drug Resistance*. 2021;4(1):17–43. <https://doi.org/10.20517/cdr.2020.79>
9. Almeida Lima K, Osawa IYA, Ramalho MCC, de Souza I, Guedes CB, de Souza Filho CHD, et al. Temozolomide Resistance in Glioblastoma by NRF2: Protecting the Evil. *Biomedicines*. 2023;11(4):1081. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041081>
10. Zhang W, Wang Z, Shu F, Jin Y, Liu H, Wang Q, et al. Activation of AMP-activated Protein Kinase by Temozolomide Contributes to Apoptosis in Glioblastoma Cells via p53 Activation and mTORC1 Inhibition*. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(52):40461–71. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.164046>
11. Rocha CRR, Kajitani GS, Quinet A, Fortunato RS, Menck CFM. NRF2 and glutathione are key resistance mediators to temozolomide in glioma and melanoma cells. *Oncotarget*. 2016;7(30):48081–92. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10129>
12. Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*. 2020;21(7):363–83. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0230-3>
13. Sies H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress. *Redox Biology*. 2017;11:613–9. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.12.035>
14. Chandimali N, Bak SG, Park EH, Lim HJ, Won YS, Kim EK, et al. Free radicals and their impact on health and antioxidant defenses: a review. *Cell Death Discovery*. 2025;11(1):19. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02278-8>
15. Baker A, Lin CC, Lett C, Karpinska B, Wright MH, Foyer CH. Catalase: A critical node in the regulation of cell fate. *Free Radical Biology and Medicine*. 2023;199:56–66. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2023.02.009>
16. Ren X, Zou L, Zhang X, Branco V, Wang J, Carvalho C, et al. Redox signaling mediated by thioredoxin and glutathione systems in the central nervous system. *Antioxidants & Redox*

- Signaling*. 2017;27(13):989–1010.
<https://doi.org/10.1089/ars.2016.6925>
17. Kennedy L, Sandhu JK, Harper ME, Cuperlovic-Culf M. Role of Glutathione in Cancer: From Mechanisms to Therapies. *Biomolecules*. 2020;10(10):1429.
<https://doi.org/10.3390/biom10101429>
 18. Østergaard H, Tachibana C, Winther JR. Monitoring disulfide bond formation in the eukaryotic cytosol. *Journal of Cell Biology*. 2004;166(3):337–45.
<https://doi.org/10.1083/jcb.200402120>
 19. Ogata FT, Branco V, Vale FF, Coppo L. Glutaredoxin: Discovery, redox defense and much more. *Redox Biology*. 2021;43:101975.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101975>
 20. Perkins A, Nelson KJ, Parsonage D, Poole LB, Karplus PA. Peroxiredoxins: guardians against oxidative stress and modulators of peroxide signaling. *Trends in Biochemical Sciences*. 2015;40(8):435–45.
<https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.05.001>
 21. Purohit V, Simeone DM, Lyssiotis CA. Metabolic Regulation of Redox Balance in Cancer. *Cancers*. 2019;11(7):955.
<https://doi.org/10.3390/cancers11070955>
 22. Hayes JD, Dinkova-Kostova AT, Tew KD. Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell*. 2020;38(2):167–97.
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.06.001>
 23. Yamamoto M, Kensler TW, Motohashi H. The KEAP1-NRF2 System: a Thiol-Based Sensor-Effector Apparatus for Maintaining Redox Homeostasis. *Physiological Reviews*. 2018;98(3):1169–203.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2017>
 24. Campos-Sandoval JA, Gómez-García MC, de los Santos-Jiménez J, Matés JM, Alonso FJ, Márquez J. Antioxidant responses related to temozolomide resistance in glioblastoma. *Neurochemistry International*. 2021;149:105136.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105136>
 25. Cong ZX, Wang HD, Zhou Y, Wang JW, Pan H, Zhang DD, et al. Temozolomide and irradiation combined treatment-induced Nrf2 activation increases chemoradiation sensitivity in human glioblastoma cells. *Journal of Neuro-Oncology*. 2014;116(1):41–8.
<https://doi.org/10.1007/s11060-013-1260-x>
 26. Rocha CRR, Rocha AR, Silva MM, Gomes LR, Latancia MT, Andrade-Tomaz M, et al. Revealing Temozolomide Resistance Mechanisms via Genome-Wide CRISPR Libraries. *Cells*. 2020;9(12):2573.
<https://doi.org/10.3390/cells9122573>
 27. Singer E, Judkins J, Salomonis N, Matlaf L, Soteropoulos P, McAllister S, et al. Reactive oxygen species-mediated therapeutic response and resistance in glioblastoma. *Cell Death & Disease*. 2015;6(1):e1601.
<https://doi.org/10.1038/cddis.2014.566>
 28. Zhu Z, Du S, Du Y, Ren J, Ying G, Yan Z. Glutathione reductase mediates drug resistance in glioblastoma cells by regulating redox homeostasis. *Journal of Neurochemistry*. 2018;144(1):93–104.
<https://doi.org/10.1111/jnc.14250>
 29. Yao A, Storr SJ, Al-hadyan K, Rahman R, Smith S, Grundy R, et al. Thioredoxin System Protein Expression Is Associated with Poor Clinical Outcome in Adult and Paediatric Gliomas and Medulloblastomas. *Molecular Neurobiology*. 2020;57(7):2889–901.
<https://doi.org/10.1007/s12035-020-01928-z>
 30. Haas B, Schütte L, Wos-Maganga M, Weickhardt S, Timmer M, Eckstein N. Thioredoxin Confers Intrinsic Resistance to Cytostatic Drugs in Human Glioma Cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(10):2874.
<https://doi.org/10.3390/ijms19102874>
 31. Oliva CR, Moellering DR, Gillespie GY, Griguer CE. Acquisition of Chemoresistance in Gliomas Is Associated with Increased Mitochondrial Coupling and Decreased ROS Production. *PLOS One*. 2011;6(9):e24665.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024665>
 32. Chang KY, Hsu TI, Hsu CC, Tsai SY, Liu JJ, Chou SW, et al. Specificity protein 1-modulated superoxide dismutase 2 enhances temozolomide resistance in glioblastoma, which is independent of O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase. *Redox Biology*. 2017;13:655–64.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.08.005>
 33. Rasper M, Schäfer A, Piontek G, Teufel J, Brockhoff G, Ringel F, et al. Aldehyde dehydrogenase 1 positive glioblastoma cells show brain tumor stem cell capacity. *Neuro-Oncology*. 2010;12(10):1024–33.
<https://doi.org/10.1093/neuonc/noq070>
 34. Mao P, Joshi K, Li J, Kim SH, Li P, Santana-Santos L, et al. Mesenchymal glioma stem cells are maintained by activated glycolytic metabolism involving aldehyde dehydrogenase 1A3. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013;110(21):8644–9.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1221478110>
 35. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, et al. Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death. *Cell*. 2012;149(5):1060–72.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>
 36. Rocha CRR, Garcia CCM, Vieira DB, Quinet A, de Andrade-Lima LC, Munford V, et al. Glutathione depletion sensitizes cisplatin- and temozolomide-resistant glioma cells *in vitro* and *in vivo*. *Cell Death & Disease*. 2014;5(10):e1505.
<https://doi.org/10.1038/cddis.2014.465>
 37. Robe PA, Martin DH, Nguyen-Khac MT, Artesi M, Deprez M, Albert A, et al. Early termination of ISRCTN45828668, a phase 1/2 prospective, randomized study of Sulfasalazine for the treatment of progressing malignant gliomas in adults. *BMC Cancer*. 2009;9(1):372.
<https://doi.org/10.1186/1471-2407-9-372>
 38. Yagoda N, von Rechenberg M, Zaganjor E, Bauer AJ, Yang WS, Fridman DJ, et al. RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels. *Nature*. 2007;447(7146):865–9.
<https://doi.org/10.1038/nature05859>
 39. Chen L, Li X, Liu L, Yu B, Xue Y, Liu Y. Erastin sensitizes glioblastoma cells to temozolomide by restraining xCT and cystathionine-γ-lyase function. *Oncology Reports*. 2015;33(3):1465–74.
<https://doi.org/10.3892/or.2015.3712>
 40. Yang FC, Wang C, Zhu J, Gai QJ, Mao M, He J, et al. Inhibitory effects of temozolomide on glioma cells is sensitized by RSL3-induced ferroptosis but negatively correlated with expression of ferritin heavy chain 1 and ferritin light chain. *Laboratory Investigation*. 2022;102(7):741–52.
<https://doi.org/10.1038/s41374-022-00779-7>
 41. Chmelyuk N, Kordyukova M, Sorokina M, Sinyavskiy S, Meshcheryakova V, Belousov V, et al. Inhibition of Thioredoxin-Reductase by Auranofin as a Pro-Oxidant Anticancer Strategy for Glioblastoma: *In Vitro* and *In Vivo* Studies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(5):2084.
<https://doi.org/10.3390/ijms26052084>
 42. Jamali F, Lan K, Daniel P, Petrecca K, Sabri S, Abdulkarim B. Synergistic Dual Targeting of Thioredoxin and Glutathione Systems Irrespective of p53 in Glioblastoma Stem Cells. *Antioxidants*. 2024;13(10):1201.
<https://doi.org/10.3390/antiox13101201>
 43. Martinez-Jaramillo E, Jamali F, Abdalbari FH, Abdulkarim B, Jean-Claude BJ, Telleria CM, et al. Pro-Oxidant Auranofin and Glutathione-Depleting Combination Unveils Synergistic Lethality in Glioblastoma Cells with Aberrant Epidermal Growth Factor Receptor Expression. *Cancers*.

- 2024;16(13):2319.
<https://doi.org/10.3390/cancers16132319>
44. Kumthekar P, Grimm S, Chandler J, Mehta M, Marymont M, Levy R, et al. A phase II trial of arsenic trioxide and temozolomide in combination with radiation therapy for patients with malignant gliomas. *Journal of Neuro-Oncology*. 2017;133(3):589–94.
<https://doi.org/10.1007/s11060-017-2469-x>
 45. Allen BG, Bodeker KL, Smith MC, Monga V, Sandhu S, Hohl R, et al. First-in-Human Phase I Clinical Trial of Pharmacologic Ascorbate Combined with Radiation and Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *Clinical Cancer Research*. 2019;25(22):6590–7.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0594>
 46. Yuan Y, Xue X, Guo RB, Sun XL, Hu G. Resveratrol enhances the antitumor effects of temozolomide in glioblastoma via ROS-dependent AMPK-TSC-mTOR signaling pathway. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2012;18(7):536–46.
<https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2012.00319.x>
 47. Zhang K, Chen D, Ma K, Wu X, Hao H, Jiang S. NAD(P)H:Quinone Oxidoreductase 1 (NQO1) as a Therapeutic and Diagnostic Target in Cancer. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2018;61(16):6983–7003.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00124>
 48. Zhong B, Yu J, Hou Y, Ai N, Ge W, Lu JJ, et al. A novel strategy for glioblastoma treatment by induction of noptosis, an NQO1-dependent necrosis. *Free Radical Biology and Medicine*. 2021;166:104–15.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.02.014>
 49. Dai Y, Min Y, Zhou L, Cheng L, Ni H, Yang Y, et al. Brain-targeting redox-sensitive micelles for codelivery of TMZ and β -lapachone for glioblastoma therapy. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2024;61:102772.
<https://doi.org/10.1016/j.nano.2024.102772>
 50. Ren X, Santhosh SM, Coppo L, Ogata FT, Lu J, Holmgren A. The combination of ascorbate and menadione causes cancer cell death by oxidative stress and replicative stress. *Free Radical Biology and Medicine*. 2019;134:350–8.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.037>
 51. Sumiyoshi A, Shibata S, Lazarova D, Zhelev Z, Aoki I, Bakalova R. Tolerable treatment of glioblastoma with redox-cycling 'mitocans': a comparative study *in vivo*. *Redox Report: Communications in Free Radical Research*. 2023;28(1):2220531.
<https://doi.org/10.1080/13510002.2023.2220531>
 52. Pires V, Bramatti I, Aschner M, Branco V, Carvalho C. Thioredoxin Reductase Inhibitors as Potential Antitumors: Mercury Compounds Efficacy in Glioma Cells. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2022;9:889971.
<https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.889971>
 53. Wei D, Zhang N, Qu S, Wang H, Li J. Advances in nanotechnology for the treatment of GBM. *Frontiers in Neuroscience*. 2023;17:1180943.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1180943>
 54. Cui Y, Xu Q, Chow PKH, Wang D, Wang CH. Transferrin-conjugated magnetic silica PLGA nanoparticles loaded with doxorubicin and paclitaxel for brain glioma treatment. *Biomaterials*. 2013;34(33):8511–20.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.07.075>
 55. Chaiswing L, St Clair WH, St Clair DK. Redox Paradox: A Novel Approach to Therapeutics-Resistant Cancer. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2018;29(13):1237–72.
<https://doi.org/10.1089/ars.2017.7485>
 56. de Souza I, Monteiro LKS, Guedes CB, Silva MM, Andrade-Tomaz M, Contieri B, et al. High levels of NRF2 sensitize temozolomide-resistant glioblastoma cells to ferroptosis via ABC1/MRP1 upregulation. *Cell Death & Disease*. 2022;13(7):591.
<https://doi.org/10.1038/s41419-022-05044-9>
 57. Morgenstern C, Lastres-Becker I, Demirdögen BC, Costa VM, Daiber A, Foresti R, et al. Biomarkers of NRF2 signalling: Current status and future challenges. *Redox Biology*. 2024;72:103134.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103134>
 58. Kim Y, Ju H, Yoo SY, Jeong J, Heo J, Lee S, et al. Glutathione dynamics is a potential predictive and therapeutic trait for neoadjuvant chemotherapy response in bladder cancer. *Cell Reports Medicine*. 2023;4(10):101224.
<https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101224>
 59. Deng Z, Luo J, Ma J, Jin YN, Yu YV. Glutathione metabolism-related gene signature predicts prognosis and treatment response in low-grade glioma. *Aging*. 2024;16(11):9518–46.
<https://doi.org/10.18632/aging.205881>
 60. Chełchowska M, Gajewska J, Szczepanik E, Mazur J, Cychol A, Kuźniar-Pałka A, et al. Oxidative Stress Indicated by Nuclear Transcription Factor Nrf2 and Glutathione Status in the Blood of Young Children with Autism Spectrum Disorder: Pilot Study. *Antioxidants*. 2025;14(3):320.
<https://doi.org/10.3390/antiox14030320>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Т.К. Булгаков — написание черновика рукописи; Л.А. Старцева — анализ данных литературы; М.Ю. Кордюкова — разработка концепции статьи, редактирование текста рукописи; Е.К. Шевченко — управление исследовательской деятельностью; В.В. Белоусов — утверждение финальной версии статьи, приобретение финансирования, руководство и наставничество.

Об авторах:

Булгаков Тимофей Кириллович, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4931-2574>

Старцева Лада Андреевна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3161-7333>

Кордюкова Мария Юрьевна, канд. биол. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9340-2636>

Шевченко Евгений Константинович, канд. биол. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3729-8827>

Белоусов Всеволод Владимирович, д-р биол. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6637-8098>