

Потенциальные молекулярные мишени управления метаболизмом и гибелью опухолевых клеток линии A375 меланомы человека в условиях изменения редокс-статуса

О.Л. Носарева¹, Е.А. Степовая¹, К.А. Куанышева¹, К.П. Воробьев¹, Л.В. Спирина¹, В.М. Нагайцев²

¹ Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России
634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Алтайский краевой онкологический диспансер
656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 110

Резюме

Цель исследования – охарактеризовать потенциальные молекулярные мишени для управления метаболизмом и апоптотической гибелью опухолевых клеток линии A375 в условиях изменения редокс-статуса. Актуальность исследования обоснована агрессивностью меланомы, высоким потенциалом метастазирования и устойчивостью клеток опухоли к действию активных форм кислорода. Использование клеточной линии A375 меланомы человека, имеющей мутацию $BRAF^{V600E}$, позволяет исследовать механизмы лекарственной устойчивости опухолевых клеток. В условиях изменения редокс-статуса опухолевых клеток происходит окислительная модификация белков, которые, в свою очередь, влияют на функциональную активность протеинов, регулирующих метаболизм. Ведущую роль в регуляции окислительной модификации макромолекул играют системы глутатиона, глутаредоксина, тиоредоксина. От конформационной укладки белковых молекул в условиях изменения редокс-статуса напрямую зависят пролиферативная активность, функционирование и выживание опухолевых клеток. Установление молекулярных механизмов управления метаболизмом в опухолевых клетках при изменении редокс-статуса позволяет предложить потенциальные молекулярные мишени для активации апоптоза. Представленные в обзоре сведения логически обосновывают использование изменений редокс-статуса и окислительной модификации белков как молекулярных механизмов управления клеточным метаболизмом и апоптозом опухолевых клеток линии A375.

Ключевые слова: меланома человека, опухолевые клетки линии A375, апоптоз, редокс-статус клетки, окислительный стресс, окислительная модификация белков.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Носарева О.Л., e-mail: olnosareva@yandex.ru

Для цитирования. Носарева О.Л., Степовая Е.А., Куанышева К.А., Воробьев К.П., Спирина Л.В., Нагайцев В.М. Потенциальные молекулярные мишени управления метаболизмом и гибелью опухолевых клеток линии A375 меланомы человека в условиях изменения редокс-статуса. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(3):21–31. doi: 10.18699/SSMJ20260302

Potential molecular targets for regulating metabolism and apoptosis of A375 human melanoma cells under conditions of altered redox status

O.L. Nosareva¹, E.A. Stepovaya¹, K.A. Kuanysheva¹, K.P. Vorobev¹, L.V. Spirina¹, V.M. Nagaitsev²

¹ Siberian State Medical University of Minzdrav of Russia
634050, Tomsk, Moscovsky path, 2

² Altai Regional Oncology Dispensary
656045, Barnaul, Zmeinogorsky path, 110

Abstract

The aim of the study is to describe potential molecular targets for regulating metabolism and apoptosis of A375 tumor cells under conditions of altered redox status. The relevance of the study is justified by the aggressive nature of melanoma, its high metastatic potential, and the resistance of tumor cells to reactive oxygen species. The use of the human melanoma cell line A375, which carries the *BRAF*^{V600E} mutation, serves as a valuable model for investigating mechanisms of drug resistance in tumor cells. Under conditions of altered redox status, oxidative modifications of proteins occur, which in turn affect the functional activity of proteins that regulate metabolism. The systems of glutathione, glutaredoxin, and thioredoxin play a key role in regulating the oxidative modification of macromolecules. The conformational arrangement of protein molecules in response to changes in redox status directly influences the proliferative activity, functionality, and survival of tumor cells. By discovering the molecular mechanisms that regulate metabolism in tumor cells during changes in redox status, we could identify potential molecular targets for activating apoptosis. The information presented in this review logically supports the use of changes in redox status and oxidative modification of proteins as molecular mechanisms for regulating cellular metabolism and apoptosis in A375 melanoma cells.

Key words: human melanoma, A375 tumor cells, apoptosis, cell redox-status, oxidative stress, oxidative protein modification.

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

Correspondence author. Nosareva O.L., e-mail: olnosareva@yandex.ru

Citation. Nosareva O.L., Stepovaya E.A., Kuanysheva K.A., Vorobev K.P., Spirina L.V., Nagaitsev V.M. Potential molecular targets for regulating metabolism and apoptosis of A375 human melanoma cells under conditions of altered redox status. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(3):21–31. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260302

Введение

Управление метаболизмом опухолевых клеток является приоритетной научной задачей экспериментальной биохимии. На сегодняшний день наиболее агрессивным видом рака кожи является меланома, берущая начало из клеток нейронального гребня. Меланому нельзя отнести к истинно эпителиальным новообразованиям. Опухолевые клетки характеризуются схожими биологическими программами с эпителиальными клетками, но при этом имеют нейрональную природу, что способствует онкогенезу, инвазии и метастазированию. Данное сложное явление называется «переключением фенотипа» нормального меланоцита кожи и тесно связано с особенностями метаболизма опухолевых клеток, а также с малигнизацией нормальных клеток [1]. Наряду с этим меланома кожи встречается реже, чем другие виды злокачественных новообразований, но является причиной наибольшего числа смертей, связанных с раком кожи, во всем мире. Чрезмерная агрессивность меланомы обусловлена высоким потенциалом метастазирования и устойчивостью клеток к действию активных форм кислорода (АФК) [2]. В основе малигнизации меланоцитов на каждой стадии злокачественной трансформации важную роль играет окислительный стресс и изменение

окислительно-восстановительного гомеостаза [2–4]. При этом возрастает продукция клетками меланомы молекул, способствующих адгезии, инвазии и метастазированию. К таким молекулам относят соединения белково-пептидной природы: провоспалительные пептиды (цитокины), кадгеринины, молекулы клеточной адгезии и др. Вклад окислительного стресса в увеличение агрессивности опухолевых клеток обоснован тем, что АФК способствуют окислительной модификации макромолекул, в том числе белково-пептидной природы, изменяя их функциональную активность. Белки и пептиды представляют особый интерес в аспекте управления внутриклеточной сигнализацией, метаболизмом и активностью генома малигнизированных клеток, в связи с чем рассматриваются в качестве перспективных маркеров ранней диагностики возникновения меланомы и оценки проводимой терапии.

Поиск молекул с целью таргетного управления процессами адгезии, инвазии, пролиферации и апоптотической клеточной гибели клеток, меланомы человека до сих пор актуален, а изучение механизмов изменения содержания функционально активных белков и пептидов, отвечающих за регуляцию передачи внутриклеточных сигналов, метаболизма, адгезию и инвазию малигнизированных клеток, является перспективным.

Роль изменений в сигнальных путях в развитии лекарственной устойчивости опухолевых клеток меланомы с мутациями гена *BRAF*

Меланома представляет собой мультифакторное заболевание, включающее изменения генетического ландшафта, работы сигнальных путей, метаболизма и редокс-гомеостаза, приводящие к малигнизации меланоцитов, нарушению пролиферации и клеточной гибели [5–9]. По данным World Population Review, среди распространенных форм рака меланома занимает 17-ю позицию [10]. Основная причина высокой смертности – неэффективность лечения метастатического заболевания и связанный с этим пробел в знаниях о формировании метастазов. Агрессивное течение, неблагоприятный прогноз и низкие показатели безметастатической выживаемости пациентов с меланомой кожи обусловлены наличием соматических мутаций генов *BRAF* или *NRAS* MAP-киназного сигнального пути – RAS/RAF/MEK/ERK. Так, наиболее распространенной мутацией является мутация гена *BRAF* (гомолог B1 вирусного онкогена саркомы мышей V-raf), который кодирует белок семейства серин-треониновых протеинкиназ RAF, активирующихся путем связывания малых G-белков семейства RAS с помощью N-терминальной области белков RAF. RAF-киназы, посредством фосфорилирования, активируют MEK1 и MEK2 (MEK1/2), которые, в свою очередь, способствуют активации ERK-1- и ERK-2-киназ (ERK1/2) [11–15]. Вторым часто встречающимся изменением генома является мутация гена семейства *RAS*, включающего *NRAS*, *HRAS*, *KRAS4A* и *KRAS4B*. Эти гены кодируют информацию о высокомолекулярных G-регуляторных белках – ГТФазах, которые, посредством фосфорилирования белков RAF, являются участниками киназного каскада MEK и PI3K/Akt в передаче сигнала от рецепторов факторов роста к нижележащим эффекторам клетки: факторам транскрипции, циклин-зависимым киназам, циклинам и др. [16, 17]. Вышеперечисленные мутации при меланомогенезе нарушают сигнализацию MAPK, что приводит к усилению пролиферации клеток, инвазии, метастазированию и ангиогенезу [18, 19].

В современной литературе широко освещена проблема устойчивости меланомы к проводимому лечению, например селуметинибом, дабрафенибом или вемурафенибом у пациентов, имеющих мутацию участка гена *BRAF* (V600E), иматинибом у больных с мутацией участка гена *c-KIT* и другими препаратами [12, 13, 15]. Одним из перспективных подходов лечения опухолевых процессов является иммунотерапия высокими

дозами ИЛ-2, ИЛ-12, интерферона- α 2b и другими препаратами [20, 21]. Особое внимание заслуживает эффективность комбинированного подхода к лечению, сочетающего химиотерапию и иммунотерапию – биохимиотерапия [22]. Однако проблема устойчивости клеток меланомы к лечению остается актуальной и требует углубленного изучения и поиска молекулярных механизмов формирования «ускользания» от механизмов клеточной гибели, срыва регуляции пролиферации, повышения потенциала «стволовости», обуславливающей толерантность к лечению и высокую способность к метастазированию этих клеток.

Изменение редокс-гомеостаза меланоцита опухолевой линии A375 как фактор управления клеточной гибелью и метастазированием меланомы

Одной из причин активации меланомогенеза и резистентности к лечению меланом является повышенная продукция АФК и нарушение редокс-гомеостаза меланоцитов. Поэтому изучение аспекта формирования окислительного стресса является перспективным в выявлении молекулярных механизмов малигнизации меланоцитов и разработке более эффективных терапевтических подходов к лечению меланомы [3, 4]. С одной стороны, редокс-гомеостаз играет важную роль в поддержании активности генома, работы сигнальных путей и метаболизма клетки, где регулирующее влияние АФК на клетки обусловлено их участием в качестве вторичных мессенджеров в передаче сигнала, опосредованного лиганд-рецепторными взаимодействиями [23, 24]. С другой стороны, многочисленные исследования показали, что редокс-регуляция оказывает влияние на процессы сигнальной трансдукции при действии биологически активных веществ и на экспрессию ряда генов как при адаптивной реакции клеток в экстремальных условиях, так и при развитии патологических процессов, вызывая прогрессию и метастазирование меланомы [25–27]. В результате этого происходит изменение регуляции клеточных процессов – пролиферации, дифференцировки, апоптоза, а также нарушение функциональных свойств и иммунного ответа клетки [28, 29]. Дисбаланс про- и антиоксидантов приводит к гиперпродукции АФК, способствующих окислительному повреждению макромолекул и дерегуляции процессов пролиферации и гибели клеток [30, 31].

В экспериментальной биохимии и онкологии удобным объектом исследования являются клеточные линии, имеющие мутации в геноме. В качестве одной из таких линий выступает опухолевая линия A375 меланомы человека с мутацией

BRAF^{V600E} [19, 32]. Работы, проводимые с ее использованием, позволяют более детально изучать аспекты лекарственной устойчивости опухолевых клеток с мутацией гена *BRAF*.

Как компоненты систем запуска окислительного стресса, так и компоненты антиоксидантных систем клеток в настоящее время активно изучаются с позиции повышения цитотоксического эффекта на клетки меланомы. В работе J. de Backer, D. Hoogewijs на клетках линии A375 предлагают цитоглобин, один из компонентов суперсемейства кислород-связывающих глобинов, в качестве регулятора экспрессии генов, отвечающих за сигнальные пути mTORC1 и AKT/mTOR; цитоглобин также подавляет экспрессию генов *NLRP1*, *CASP1* и *CD74*, продукты которых играют ключевую роль в регуляции секреции цитокинов и активации инфламмасы [33]. В качестве мишени для управления гибелью клеток A375 посредством окислительной модификации может выступать мембранно-связанная НАДФН-оксидаза, продуцирующая супероксидный анион-радикал. Так, воздействие холодной атмосферной плазмы на опухолевые клетки линии A375 приводит к их гибели на фоне активации выработки АФК НАДФН-оксидазным комплексом NOX1 вследствие окислительного изменения одной из его структурных субъединиц, белка-активатора Nox1 [34].

Х. Li et al. [35] предложили в качестве перспективной молекулы для регуляции антиоксидантного ответа и управления метастазированием клеток меланомы митохондриальную глицерол-3-фосфатдегидрогеназу: низкая экспрессия мРНК и активности фермента на фоне высокого содержания Nrf2 усиливает метастазирование, а возрастание экспрессии мРНК и активности белка на фоне сниженного содержания транскрипционного фактора – уменьшает. Авторы считают, что одним из молекулярных механизмов повышения «стволовости» изучаемых клеток является окислительная модификация белков клеток меланомы [35]. Интересный подход продемонстрирован при изучении радиочувствительности на опухолевых клетках линии A375 [36]. Применяя сульфасалазин, ингибитор транспортера для цистеина, в клетках меланомы останавливали синтез глутатиона и наблюдали повышение чувствительности опухолевых клеток к лучевой терапии на фоне формирования окислительного стресса [36]. Использование L-бутионинсульфоксимида в клетках A375 вызывало истощение запасов глутатиона и активацию гибели клеток в результате ферроптоза, что позволило авторам исследования предложить управление этим типом клеточной гибели как альтернативный терапевтический под-

ход для лечения меланомы, а редокс-регуляцию фосфолипидов мембраны – как молекулярный механизм реализации проферроптотических сигналов смерти [37].

Показана роль глиоксалазы-1, кодируемой *GLO1*, в опухолевых клетках линии A375 в модуляции ряда внутриклеточных процессов [38]. Авторы применили технологию CRISPR/Cas 9 для делеции и восстановления экспрессии гена *GLO1* и продемонстрировали, что в клетках с геномной делецией *GLO1* модулируются функциональная активность тиоредоксин-связывающего белка TXNIP (thioredoxin-interacting protein), окислительно-восстановительный гомеостаз, метаболизм глюкозы, сопровождающиеся ускорением роста клеток A375 [38]. Коллектив авторов [39], занимающийся изучением на клеточных линиях ингибиторов антипортера хСТ (белка, участвующего в активном транспорте глутамата (выход) и цистина (вход) через клеточную мембрану клеток), показал, что характерный для опухолевых клеток A375 высокий уровень экспрессии переносчика хСТ сопровождается высокой скоростью синтеза в них глутатиона. Применение ингибиторов поглощения цистина с помощью антипортера хСТ впоследствии приводит к блокированию синтеза глутатиона, что в конечном итоге сопровождается усилением окислительного стресса и повышением эффективности противоопухолевой терапии [39].

Окислительная модификация белков – способ молекулярного управления клеточным метаболизмом и гибелью клеток в условиях окислительного стресса

Среди многообразия молекулярных мишеней АФК можно выделить две главные: взаимодействие с металлосодержащими белками и окисление SH-групп в белках. В настоящее время актуальным направлением медико-биологической науки является изучение изменения функционирования молекулярных систем в результате конформационных изменений белковых молекул (карбонилирование и глутатионилирование). Наиболее важно выявлять взаимосвязи между дисбалансом тиолдисульфидной системы, степенью окислительной модификации белков и функциональным состоянием компонентов сигнальных путей, белков-регуляторов и белков-эффекторов передачи сигнала, клеточного цикла, пролиферации, дифференцировки и гибели клеток, в том числе меланомы кожи. Формирование окислительного стресса, возникающее в клетке при нарушении соотношения прооксидантов и компонентов антиоксидантных систем, приводит

к окислительному повреждению белков, липидов, углеводов, нуклеиновых кислот, в результате чего возникают нарушения процессов метаболизма, пролиферации и апоптоза опухолевых клеток [30, 31, 40]. Особую роль в этих процессах отводят окислительной модификации белков как надежному маркеру интенсивности свободнорадикального окисления [3, 41–43]. Активация окисления протеинов является фактором возрастания содержания карбонильных производных белков, что вызывает изменения в структурной организации белковых макромолекул, сопровождается их агрегацией и денатурацией, приводя к нарушению или потере функциональной активности (каталитической, регуляторной, транспортной, рецепторной и др.), и может индуцировать гибель клетки [44–47]. Окислительная модификация белков способствует появлению новых антигенов на цитоплазматической мембране и провоцирует иммунный ответ, что играет важную роль в патогенезе опухолевого роста, приобретении адгезивных и инвазивных свойств меланоцитов [48].

В поддержании внутриклеточного редокс-гомеостаза участвует система глутаредоксина, которая вносит существенный вклад в антиоксидантную защиту клеток от окислительного стресса, вызывающего образование внутри- и межмолекулярных дисульфидных связей в белках, окис-

ление функциональных SH-групп с поэтапным образованием сульфеновой, сулфиновой, сульфоновой кислот и последующей протеасомальной деградацией белков [49, 50]. Кроме того, при изменении редокс-статуса клетки, индикатором которого является соотношение восстановленной формы глутатиона (GSH) к окисленной (GSSG), GSSG принимает участие в реакциях обратимого S-глутатионилирования протеинов (белков клеточного цитоскелета, регуляторов клеточного цикла и др.), предотвращая необратимое окисление SH-групп в составе аминокислотных остатков белков [51–53] (рис. 1). Повышенный синтез глутатиона позволяет опухолевым клеткам справляться с возрастанием продукции АФК при модуляции редокс-гомеостаза, в том числе в условиях гипоксии при метастазировании опухолевых клеток [39].

Система глутаредоксина выполняет двоякую роль в окислительной модификации белков. Глутаредоксины (Grx) являются низкомолекулярными термоустойчивыми белками суперсемейства тиоредоксинов. Их принято подразделять на монотиольные, имеющие один остаток цистеина в активном центре, и дитиольные, включающие два остатка цистеина в каталитическом домене. У млекопитающих принято различать четыре изоформы глутаредоксинов: Grx1 – дитиольная,

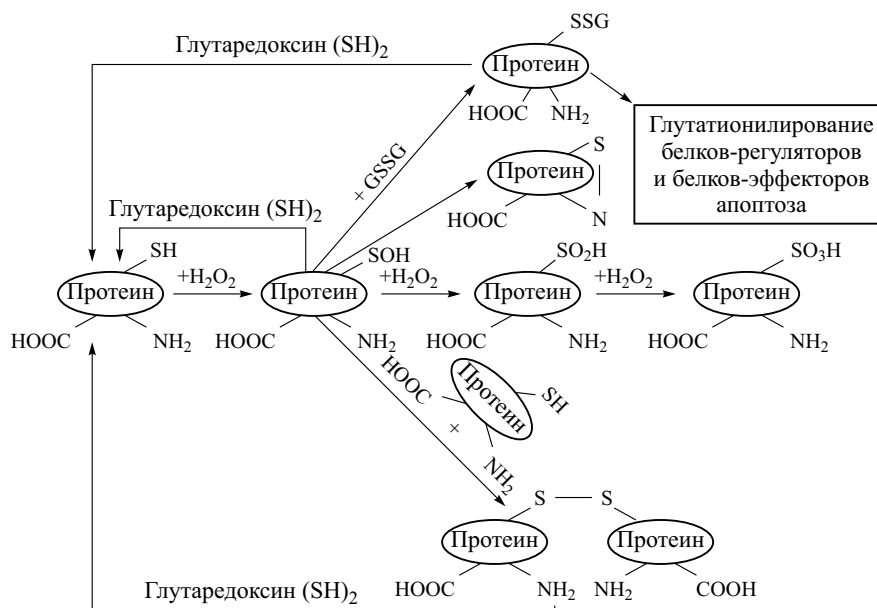


Рис. 1. Молекулярные механизмы глутатионилирования/деглутатионилирования белков-регуляторов и белков-эффекторов апоптоза в клетках (по данным [50])

Fig. 1. Molecular mechanisms of glutathionylation/deglutathionylation of regulatory proteins and effector proteins involved in apoptosis (based on [50])

цитоплазматическая форма, которая также присутствует в межмембранном пространстве митохондрий; Grx2 – дитиольная, преимущественно митохондриальная, а также цитоплазматическая форма; Grx3 – монотиольная, ядерная и цитоплазматическая форма; Grx5 – монотиольная, митохондриальная форма [49, 53–55]. Для поддержания функциональной активности глутаредоксинов, восстановления их окисленных форм, зачастую необходим GSH. Также в восстановлении окисленного Grx может принимать участие НАДФН-зависимая селеносодержащая тиоредоксинредуктаза (TrxR) и НАДФН-зависимая ферредоксинредуктаза у прокариот [54]. Глутаредоксины способны осуществлять катализ по монотиольному и дитиольному типу реакций в зависимости от строения активного центра фермента. В соответствии с редокс-состоянием клетки глутаредоксины могут катализировать как деглутатионирование (монотиольный тип реакции), так и S-глутатионирование модифицированных белков. При снижении величины соотношения GSH/GSSG (нарастании внутриклеточного содержания окисленной формы трипептида) в клетке глутаредоксины могут выполнять реакции S-глутатионирования белков, а при восстановлении редокс-статуса (повышении концентрации восстановительных молекул) – реакции деглутатионирования [53–55] (см. рис. 1).

Тиолсодержащие редокс-белки могут функционировать в качестве редуктаз или оксидаз, и эта способность определяется окислительно-восстановительными условиями компартмента клетки (цитоплазма, митохондрия, ядро), в котором они находятся, а также наличием или отсутствием редокс-протеинов, способных поддерживать их в окисленном или восстановленном состоянии [29, 56, 57]. Одними из таких редокс-белков являются компоненты системы тиоредоксина: тиоредоксин (Trx), TrxR и TXNIP. Trx представляет собой белок с молекулярной массой 12 кДа, поддерживающий окислительно-восстановительный гомеостаз клеток млекопитающих, в клетках содержится в двух изоформах: цитозольной (Trx1) и митохондриальной (Trx2). TrxR представлена тремя изоформами: цитозольной (TrxR1), митохондриальной (TrxR2) и ядерной (TrxR3) [3, 4, 58, 59]. Для ядерной изоформы TrxR субстратами могут служить как окисленный тиоредоксин, так и GSSG, поэтому этот фермент называют тиоредоксин-глутатионредуктазой. Помимо этого в N-концевой последовательности фермента находится дополнительный домен глутаредоксина, благодаря которому белок может каталитически функционировать как тиоредоксинредуктаза, глутатионредуктаза и глутаредоксин [58–60]. В современном аспекте изучения системы тиоре-

доксина принято выделять в качестве одного из компонентов белок, связывающий тиоредоксин – TXNIP [3, 61]. S.F. Goldberg et al. [62] в исследовании, посвященном изучению взаимосвязи метастазирования меланомы кожи и активности компонентов системы тиоредоксина, показали роль низкой экспрессии TXNIP и высокой степени метастазирования опухолевых клеток у пациентов [62].

Функциональную взаимосвязь с компонентами системы тиоредоксина имеют пероксиредоксины (тиолзависимые селеннезависимые пероксидазы), которые катализируют восстановление перекиси водорода, пероксинитрита и органических гидропероксидов при непосредственном участии в катализе восстановленной формы тиоредоксина или глутаредоксина [54, 63, 64]. В клетках содержатся шесть изоформ пероксиредоксина: цитоплазматические (Prx1, Prx2, Prx4, Prx5 и Prx6), митохондриальные (Prx3, Prx5), ядерные (Prx2, Prx5), лизосомальные (Prx4) [58, 63, 65, 66]. При этом тиолсодержащие редокс-белки являются активными участниками окислительно-восстановительных реакций, регулируя внутриклеточную концентрацию АФК. В данном аспекте большой интерес вызывает изучение роли окислительно-модифицированных белков в редокс-регуляции передачи клеточного сигнала, пролиферации, дифференцировки, апоптотической гибели и иммунного ответа опухолевых клеток. Поскольку белки в своей совокупности не только определяют функциональные возможности отдельной клетки, но и представляют собой молекулярные мишени для фармакологической коррекции патологических процессов, селективное управление окислительной модификацией белков-регуляторов и белков-эффекторов клеточного метаболизма представляется весьма перспективным для разработки терапевтических подходов к лечению меланомы.

Таким образом, окислительная модификация белков – это способ специфической регуляции активности белков, выполняющих регуляторную, каталитическую, сигнализирующую, транспортную, структурную, двигательную и другие функции в клетке. Факторы транскрипции, контролирующие экспрессию участков генома, кодирующих информацию о компонентах MAP-киназного сигнального пути, непосредственно молекулы этого сигнального пути – RAS/RAF/MEK/ERK, также подвержены управлению посредством окислительной модификации, что позволяет аргументировать использование процессов глутатионирования SH-содержащих молекул и карбонилирования для управления метаболизмом клеток меланомы линии A375 (рис. 2). Научное обоснование участия АФК и компонен-



Рис. 2. Потенциальные молекулярные мишени управления метаболизмом, пролиферацией и апоптотической гибелью опухолевых клеток линии A375 в условиях изменения редокс-статуса (цветом выделены потенциальные молекулярные мишени)

Fig. 2. Potential molecular targets for regulating metabolism, proliferation, and apoptosis in A375 tumor cells under altered redox status (potential molecular targets are highlighted in color)

тов антиоксидантной системы в управлении метаболизмом клеток A375, имеющих мутацию в геноме, позволит в некоторой степени объяснить процессы ускользания от клеточной гибели, нарушения пролиферации, приобретение свойств «стволовости» и лекарственную устойчивость малигнизированных меланоцитов. Помимо этого, выявление редокс-зависимых молекулярных мишеней, опосредующих изменение функциональной активности протеинов внутри клеток, расширит понимание процесса малигнизации меланоцитов, управления их метаболизмом и положит начало разработке нового поколения фармакологических препаратов селективного действия для лечения меланомы кожи, а также позволит установить маркеры для ранней диагностики онкологического заболевания и контроля проводимой терапии.

Список литературы / References

1. Vandyck H.H., Hillen L.M., Bosisio F.M., van den Oord J., Zur Hausen A., Winnepeninckx V. Rethinking the biology of metastatic melanoma: a holistic approach. *Cancer Metastasis Rev.* 2021;40(2):603–624. doi: 10.1007/s10555-021-09960-8
2. Sagwal S.K., Bekeschus S. ROS Pleiotropy in melanoma and local therapy with physical modalities. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021;2021:6816214. doi: 10.1155/2021/6816214

3. Carvalho L.A.C., Queijo R.G., Baccaro A.L.B., Siena Á.D.D., Silva W.A. Jr., Rodrigues T., Maria-Engler S.S. Redox-related proteins in melanoma progression. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(3):438. doi: 10.3390/antiox11030438
4. Venza I., Venza M., Visalli M., Lentini G., Teti D., d'Alcontres F.S. ROS as regulators of cellular processes in melanoma. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021;2021:1208690. doi: 10.1155/2021/1208690
5. Linos E., Swetter S.M., Cockburn M.G., Colditz G.A., Clarke C.A. Increasing burden of melanoma in the United States. *J. Invest. Dermatol.* 2009;129(7):1666–1674. doi: 10.1038/jid.2008.423
6. Dorard C., Estrada C., Barbotin C., Larcher M., Garancher A., Leloup J., Beermann F., Baccarini M., Pouponnot C., Larue L., Eychène A., Druillennec S. RAF proteins exert both specific and compensatory functions during tumour progression of NRAS-driven melanoma. *Nat. Commun.* 2017;8:15262. doi: 10.1038/ncomms15262
7. Яргунин С.А., Лазарев А.Ф. Меланома кожи. Состояние проблемы. Обзор. *Рос. онкол. ж.* 2019;24:(3-6):113–120. doi: 10.18821/1028-9984-2019-24-3-6-113-120
- Yargunin S.A., Lasarev A.F. Skin melanoma. State of the problem. Review. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = Russian Journal of Oncology*. 2019;24:(3-6):113–120. [In Russian]. doi: 10.18821/1028-9984-2019-24-3-6-113-120

8. Arslanbaeva L.R., Santoro M.M. Adaptive redox homeostasis in cutaneous melanoma. *Redox Biol.* 2020;37:101753. doi: 10.1016/j.redox.2020.101753
9. Zhen Li., Fang Y., Chen H., Zhang T., Yin X., Man J., Yang X., Lu M. Spatiotemporal trends of the global burden of melanoma in 204 countries and territories from 1990 to 2019: Results from the 2019 global burden of disease study. *Neoplasia.* 2022;24(1):12–21. doi: 10.1016/j.neo.2021.11.013
10. Skin Cancer Rates by Country / Melanoma Rates by Country 2026. Available at: <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/skin-cancer-rates-by-country>
11. Kiuru M., Busam K.J. The NF1 gene in tumor syndromes and melanoma. *Lab. Invest.* 2017;97(2):146–157. doi: 10.1038/labinvest.2016.142
12. Sale M.J., Balmanno K., Cook S.J. Resistance to ERK1/2 pathway inhibitors; sweet spots, fitness deficits and drug addiction. *Cancer Drug. Resistance.* 2019;2(2):365–380. doi: 10.20517/cdr.2019.14
13. Vasudevan S., Flashner-Abramson E., Alkhatib H., Chowdhury S.R., Adejumobi I.A., Vilenski D., Stefansky S., Rubinstein A.M., Kravchenko-Balasha N. Overcoming resistance to BRAF^{V600E} inhibition in melanoma by deciphering and targeting personalized protein network alterations. *NPJ Precis. Oncol.* 2021;5(1):50. doi: 10.1038/s41698-021-00190-3
14. Feichtenschlager V., Zheng Y.J., Ho W., Chen L., Callanan C., Chen C., Lee A., Ortiz J., Rappersberger K., Ortiz-Urda S. Deconstructing the role of MALAT1 in MAPK-signaling in melanoma: insights from antisense oligonucleotide treatment. *Oncotarget.* 2023;14:543–560. doi: 10.18632/oncotarget.28447
15. Madej E., Brożyna A.A., Adamczyk A., Wronski N., Harazin-Lechowska A., Muzyk A., Makuch K., Markiewicz M., Rys J., Wolnicka-Glubisz A. Vemurafenib and dabrafenib downregulates RIPK4 level. *Cancers (Basel).* 2023;15(3):918. doi: 10.3390/cancers15030918
16. Posch C., Vujic I., Monshi B., Sanlorenzo M., Wehsengruber F., Rappersberger K., Ortiz-Urda S. Searching for the chokehold of NRAS mutant melanoma. *J. Invest. Dermatol.* 2016;136(7):1330–1336. doi: 10.1016/j.jid.2016.03.006
17. Казубская Т.П., Мехеда Л.В., Трофимов Е.И., Фомина Л.Я., Харкевич Г.Ю., Бelysheva T.C., Козлова В.М., Сорокина С.С., Фридман М.В. Меланома, молекулярно-генетические аспекты этиопатогенеза: классификация, этиология, факторы риска, BRAF, NRAS мутации. *Вопр. онкол.* 2022;68(6):725–732. doi: 10.37469/0507-3758-2022-68-6-725-732
- Kazubskaya T.P., Mekheda L.V., Trofimov E.I., Fomina L.Ya., Kharkevich G.Yu., Belysheva T.S., Kozlova V.M., Sorokina S.S., Fridman M.V. Melanoma, molecular and genetic aspects of etiopathogenesis: classification, epidemiology, risk factors, *braf* and *nras* mutations. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology.* 2022;68(6):725–732. [In Russian]. doi: 10.37469/0507-3758-2022-68-6-725-732
18. Tímár J., Ladányi A. Molecular pathology of skin melanoma: Epidemiology, differential diagnostics, prognosis and therapy prediction. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(10):5384. doi: 10.3390/ijms23105384
19. Mizuno S., Ikegami M., Koyama T., Sunami K., Ogata D., Kage H., Yanagaki M., Ikeuchi H., Ueno T., Tanikawa M., Oda K., Osuga Y., Mano H., Kohsaka S. High-throughput functional evaluation of MAP2K1 variants in cancer. *Mol. Cancer Ther.* 2023;22(2):227–239. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-22-0302
20. Wang H., Tran T.T., Duong K.T., Nguyen T., Le U.M. Options of therapeutics and novel delivery systems of drugs for the treatment of melanoma. *Mol. Pharm.* 2022;19(12):4487–4505. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.2c00775
21. Ko B., Takebe N., Andrews O., Makena M.R., Chen A.P. rethinking oncologic treatment strategies with interleukin-2. *Cells.* 2023;12(9):1316. doi: 10.3390/cells12091316
22. Wu C.F., Wang H.M., Huang W.K., Chang J.W. Efficacy and safety of bio-chemotherapy with dacarbazine plus interleukin-2 in patients with unresectable malignant melanoma. *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* 2015;11(4):314–318. doi: 10.1111/ajco.12404
23. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА, 2008. 284 с.
- Men'shchikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z., Bondar' I.A., Trufakin V.A. Oxidative stress. Pathological states and diseases. Novosibirsk: ARTA, 2008. 284 p. [In Russian].
24. Gutteridge J.M.C., Halliwell B. Mini-review: Oxidative stress, redox stress or redox success? *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018;502(2):183–186. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.05.045
25. Dominko K., Đikić D. Glutathionylation: a regulatory role of glutathione in physiological processes. *Arh. Hig. Rada Toksikol.* 2018;69(1):1–24. doi: 10.2478/aiht-2018-69-2966
26. Niu B., Liao K., Zhou Y., Wen T., Quan G., Pan X., Wu C. Application of glutathione depletion in cancer therapy: Enhanced ROS-based therapy, ferroptosis, and chemotherapy. *Biomaterials.* 2021;277:121110. doi: 10.1016/j.biomaterials.2021.121110
27. Wang H., Yang L., Liu M., Luo J. Protein post-translational modifications in the regulation of cancer hallmarks. *Cancer Gene Ther.* 2023;30(4):529–547. doi: 10.1038/s41417-022-00464-3
28. Zaslon Z., O'Neill L.A.J. Cytokine-like roles for metabolites in immunity. *Mol. Cell.* 2020;78(5):814–823. doi: 10.1016/j.molcel.2020.04.002
29. Kalinina E.V., Gavriluk L.A. Glutathione synthesis in cancer cells. *Biochemis-*

- try (Mosc). 2020;85(8):895–907. doi: 10.1134/S0006297920080052
30. Corso C.R., Acco A. Glutathione system in animal model of solid tumors: From regulation to therapeutic target. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2018;128:43–57. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.05.014
31. Murphy M.P., Hartley R.C. Mitochondria as a therapeutic target for common pathologies. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2018;17:865–886. doi: 10.1038/nrd.2018.174
32. Candido S., Salemi R., Piccinin S., Falzone L., Libra M. The PIK3CA H1047R mutation confers resistance to BRAF and MEK inhibitors in A375 melanoma cells through the cross-activation of MAPK and PI3K-Akt pathways. *Pharmaceutics.* 2022;14(3):590. doi: 10.3390/pharmaceutics14030590
33. de Backer J., Hoogewijs D. The cytoglobin-dependent transcriptome in melanoma indicates a protective function associated with oxidative stress, inflammation and cancer-associated pathways. *Sci. Rep.* 2024;14(1):18175. doi: 10.1038/s41598-024-69224-7
34. Attri P., Park J.H., de Backer J., Kim M., Yun J.H., Heo Y., Dewilde S., Shiratani M., Choi E.H., Lee W., Bogaerts A. Structural modification of NADPH oxidase activator (Noxa 1) by oxidative stress: An experimental and computational study. *Int. J. Biol. Macromol.* 2020;163:2405–2414. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.09.120
35. Li X., Zhou L., Zhang Y., He X., Lu H., Zhang L., Tian Y., Liu X., Zheng H., Shao J., Long M. mGPDH Deficiency leads to melanoma metastasis via induced NRF2. *J. Cell. Mol. Med.* 2021;25(11):5305–5315. doi: 10.1111/jcmm.16542
36. Sarowar S., Cirillo D., Játiva P., Nilsen M.H., Otragan S.A., Heggdal J., Selheim F., Ceña V., Bjørsvik H.R., Enger P.Ø. The styryl benzoic acid derivative DC10 potentiates radiotherapy by targeting the xCT-glutathione axis. *Front. Oncol.* 2022;12:786739. doi: 10.3389/fonc.2022.786739
37. Tyurina Y.Y., Kapralov A.A., Tyurin V.A., Shurin G., Amoscato A.A., Rajasundaram D., Tian H., Bunimovich Y.L., Nefedova Y., Herrick W.G., Parchment R.E., Doroshow J.H., Bayir H., Srivastava A.K., Kagan V.E. Redox phospholipidomics discovers pro-ferroptotic death signals in A375 melanoma cells in vitro and in vivo. *Redox Biol.* 2023;61:102650. doi: 10.1016/j.redox.2023.102650
38. Jandova J., Wondrak G.T. Genomic *GLO1* deletion modulates TXNIP expression, glucose metabolism, and redox homeostasis while accelerating human A375 malignant melanoma tumor growth. *Redox Biol.* 2021;39:101838. doi: 10.1016/j.redox.2020.101838
39. Cirillo D., Sarowar S., Øyvind Enger P., Bjørsvik H.R. Structure-activity-relationship-aided design and synthesis of xCT antiporter inhibitors. *ChemMedChem.* 2021;16(17):2650–2668. doi: 10.1002/cmde.202100204
40. Носарева О.Л., Степовая Е.А. Роль окислительной модификации белков в регуляции и реализации клеточной гибели лимфоцитов крови в условиях блокирования синтеза глутатиона при окислительном стрессе. *Мед. иммунол.* 2024;26(4):671–676. doi: 10.15789/1563-0625-ROO-16615
- Nosareva O.L., Stepovaya E.A. Role of oxidative modification of proteins in the regulation and realization of cell death of blood lymphocytes under the conditions of blocking glutathione synthesis under oxidative stress. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology.* 2024;26(4):671–676. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-ROO-16615
41. Носарева О.Л., Степовая Е.А., Шахристова Е.В., Алексеева О.Н., Кузьменко Д.И., Садыкова А.А., Новицкий В.В. Роль редокс-статуса и окислительной модификации белков в реализации апоптоза лимфоцитов крови человека в норме и при экспериментальном окислительном стрессе. *Рос. физиол. ж.* 2019;105(3):327–338. doi: 10.1134/S0869813919030063
- Nosareva O.L., Stepovaya E.A., Shakhristova E.V., Alekseeva O.N., Kuzmenko D.I., Sadykova A.A., Novitsky V.V. The role of redox status and oxidative modification of proteins in implementing apoptosis in human blood lymphocytes in norm and under experimental oxidative stress. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal imeni Ivana Mikhaylovicha Sechenova = Russian Journal of Physiology.* 2019;105(3):327–338. [In Russian]. doi: 10.1134/S0869813919030063
42. Terzuoli E., Bellan C., Aversa S., Ciccone V., Morbidelli L., Giachetti A., Donnini S., Ziche M. *ALDH3A1* Overexpression in melanoma and lung tumors drives cancer stem cell expansion, impairing immune surveillance through enhanced PD-L1 output. *Cancers.* 2019;11(12):1963. doi: 10.3390/cancers11121963
43. Melo F.H.Md., Gonçalves D.A., Sousa R.Xd., Icimoto M.Y., Fernandes Dd.C., Laurindo F.R.M., Jasiulionis M.G. Metastatic melanoma progression is associated with endothelial nitric oxide synthase uncoupling induced by loss of eNOS: BH₄ stoichiometry. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(17):9556. doi: 10.3390/ijms22179556
44. Hawkins C.L., Davies M.J. Detection, identification, and quantification of oxidative protein modifications. *J. Biol. Chem.* 2019;294(51):19683–19708. doi: 10.1074/jbc.REV119.006217
45. Dilek O. Current probes for imaging carbonylation in cellular systems and their relevance to progression of diseases. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2022;21:15330338221137303. doi: 10.1177/15330338221137303
46. Носарева О.Л., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А., Шахристова Е.В., Степанова Е.А., Гулая В.С. Участие белков теплового шока 27 и 70 в редокс-зависимой регуляции апоптоза опухолевых клеток линии Jurkat. *Биомед. химия.* 2016;62(6):670–673. doi: 10.18097/PBMC20166206670

- Nosareva O.L., Ryazantseva N.V., Stepovaya E.A., Shakhristova E.V., Stepanova E.A., Gulaya V.S. The role of heat shock proteins 27 and 70 in redox-dependent regulation of apoptosis in Jurkat tumor cells. *Biomeditsinskaya khimiya = Biomedical Chemistry*. 2016;62(6):670–673. [In Russian]. doi: 10.18097/PBMC20166206670
47. Nosareva O.L., Stepovaya E.A., Litvinova L.S., Yurova K.A. Heat shock protein Hsp27 and the status of the glutathione system in dexamethasone-induced apoptosis of Jurkat tumor cells. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2024;176(5):617–619. doi: 10.1007/s10517-024-06079-y
48. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты. СПб.: Медицинская пресса, 2006. 400 с.
- Dubinina E.E. Products of oxygen metabolism in the functional activity of cells (life and death, creation and destruction). Physiological, clinical and biochemical aspects. Saint-Petersburg: Meditsinskaya Pressa, 2006. 400 p. [In Russian].
49. Ogata F.T., Branco V., Vale F.F., Coppo L. Glutaredoxin: Discovery, redox defense and much more. *Redox Biol.* 2021;43:101975. doi: 10.1016/j.redox.2021.101975
50. Lennicke C., Rahn J., Lichtenfels R., Wessjohann L.A., Seliger B. Hydrogen peroxide – production, fate and role in redox signaling of tumor cells. *Cell. Commun. Signal.* 2015;13:39. doi: 10.1186/s12964-015-0118-6
51. Kennedy L., Sandhu J.K., Harper M.E., Cuperlovic-Culf M. Role of glutathione in cancer: From mechanisms to therapies. *Biomolecules*. 2020;10(10):1429. doi: 10.3390/biom10101429
52. Kalinina E., Novichkova M. Glutathione in protein redox modulation through S-glutathionylation and S-nitrosylation. *Molecules*. 2021;26(2):435. doi: 10.3390/molecules26020435
53. Vašková J., Kočan L., Vaško L., Perjési P. Glutathione-related enzymes and proteins: A review. *Molecules*. 2023;28(3):1447. doi: 10.3390/molecules28031447
54. Kalinina E.V., Chernov N.N., Novichkova M.D. Role of glutathione, glutathione transferase, and glutaredoxin in regulation of redox-dependent processes. *Biochemistry (Mosc.)*. 2014;79(13):1562–1583. doi: 10.1134/S0006297914130082
55. Chai Y.C., Mieyal J.J. Glutathione and glutaredoxin-key players in cellular redox homeostasis and signaling. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(8):1553. doi: 10.3390/antiox12081553
56. Miller C.G., Holmgren A., Arnér E.S.J., Schmidt E.E. NADPH-dependent and -independent disulfide reductase systems. *Free Radic. Biol. Med.* 2018;127:248–261. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.051
57. Scirè A., Cianfruglia L., Minnelli C., Bartolini D., Torquato P., Principato G., Galli F., Armeni T. Glutathione compartmentalization and its role in glutathionylation and other regulatory processes of cellular pathways. *Biofactors*. 2019;45(2):152–168. doi: 10.1002/biof.1476
58. Kalinina E.V., Chernov N.N., Saprin A.N. Involvement of thio-, peroxi-, and glutaredoxins in cellular redox-dependent processes. *Biochemistry (Mosc.)*. 2008;73(13):1493–1510. doi: 10.1134/s0006297908130099
59. Jastrzab A., Skrzydlewska E. Thioredoxin-dependent system. Application of inhibitors. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2021;36(1):362–371. doi: 10.1080/14756366.2020.1867121
60. Dobrovolska O., Rychkov G., Shumilina E., Nerinovski K., Schmidt A., Shabalin K., Yakimov A., Dikiy A. Structural insights into interaction between mammalian methionine sulfoxide reductase B1 and thioredoxin. *J. Biomed. Biotechnol.* 2012;2012:586539. doi: 10.1155/2012/586539
61. Mohammadi F., Soltani A., Ghahremanloo A., Javid H., Hashemy S.I. The thioredoxin system and cancer therapy: a review. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2019;84(5):925–935. doi: 10.1007/s00280-019-03912-4
62. Goldberg S.F., Miele M.E., Hatta N., Takata M., Paquette-Straub C., Freedman L.P., Welch D.R. Melanoma metastasis suppression by chromosome 6: evidence for a pathway regulated by CRSP3 and TXNIP. *Cancer Res.* 2003;63(2):432–440.
63. Fujii J., Ochi H., Yamada S. A comprehensive review of peroxiredoxin 4, a redox protein evolved in oxidative protein folding coupled with hydrogen peroxide detoxification. *Free Radic. Biol. Med.* 2025;227:336–354. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.12.015
64. Rhee S.G. Overview on peroxiredoxin. *Mol. Cells*. 2016;39(1):1–5. doi: 10.14348/molcells.2016.2368
65. Carvalho L.A.C., Truzzi D.R., Fallani T.S., Alves S.V., Toledo J.C.Jr., Augusto O., Netto L.E.S., Meotti F.C. Urate hydroperoxide oxidizes human peroxiredoxin 1 and peroxiredoxin 2. *J. Biol. Chem.* 2017;292(21):8705–8715. doi: 10.1074/jbc.M116.767657
66. Peskin A.V., Pace P.E., Behring J.B., Paton L.N., Soethoudt M., Bachschmid M.M., Winterbourn C.C. Glutathionylation of the active site cysteines of peroxiredoxin 2 and recycling by glutaredoxin. *J. Biol. Chem.* 2016;291(6):3053–3062. doi: 10.1074/jbc.M115.692798

Сведения об авторах:

Носарева Ольга Леонидовна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-7441-5554, e-mail: olnosareva@yandex.ru
Степовая Елена Алексеевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-9339-6304, e-mail: stepovaya.ea@ssmu.ru
Куанышева Кристина Алексеевна, ORCID: 0000-0003-1170-8963, e-mail: cuanysheva.kristina@yandex.ru
Воробьев Кирилл Павлович, ORCID: 0009-0004-9237-2086, e-mail: kirill72v@gmail.com
Спирина Людмила Викторовна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-5269-736X, e-mail: spirinalvl@mail.ru
Нагайцев Владимир Михайлович, к.м.н., ORCID: 0009-0003-3921-3935, e-mail: vn71@list.ru

Information about the authors:

Ol'ga L. Nosareva, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7441-5554, e-mail: olnosareva@yandex.ru
Elena A. Stepovaya, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-9339-6304,
e-mail: stepovaya.ea@ssmu.ru
Kristina A. Kuanysheva, ORCID: 0000-0003-1170-8963, e-mail: cuanysheva.kristina@yandex.ru
Kirill P. Vorobev, ORCID: 0009-0004-9237-2086, e-mail: kirill72v@gmail.com
Ludmila V. Spirina, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5269-736X, e-mail: spirinalvl@mail.ru
Vladimir M. Nagaitsev, candidate of medical sciences, ORCID: 0009-0003-3921-3935, e-mail: vn71@list.ru

Поступила в редакцию 15.09.2025
Принята к публикации 02.05.2026

Received 15.09.2025
Accepted 02.05.2026