



Индукторы ферроптоза – эрастин и его аналоги (обзор)

Е. В. Санарова¹✉, А. В. Ланцова¹, Л. Л. Николаева^{1, 2}, Н. А. Оборотова¹, Л. М. Борисова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России), 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ Контактное лицо: Санарова Екатерина Викторовна. E-mail: sanarova8686@mail.ru

ORCID: Е. В. Санарова – <https://orcid.org/0000-0002-5592-5137>; А. В. Ланцова – <https://orcid.org/0000-0002-0650-2023>;

Л. Л. Николаева – <https://orcid.org/0000-0001-8003-8241>; Н. А. Оборотова – <https://orcid.org/0000-0002-6986-3942>;

Л. М. Борисова – <https://orcid.org/0000-0003-4613-4584>.

Статья поступила: 21.03.2024

Статья принята в печать: 15.05.2024

Статья опубликована: 17.05.2024

Резюме

Введение. Повышение эффективности химиотерапии – нетривиальная задача современной онкологии. Для ее успешного решения требуются знания во многих областях, в том числе в сфере физиологии, патологии, клинической онкологии, фармакологии и др. Поиск малых молекул, избирательно убивающих опухолевые клетки, привел к случайному обнаружению эрастина.

Текст. Эрастин – это уникальная молекула, имеющая в своей структуре хиназолиновый фрагмент. Не так давно стало известно, что противоопухолевый эффект данного соединения обусловлен индукцией ферроптоза – железозависимой формы клеточной гибели, обусловленной перекисным окислением липидов. Причем эрастин способен вызывать ферроптоз через различные биохимические пути, включая блокирование цистин-глутаматного транспортного канала клеточной мембраны и потенциалзависимого анионного канала митохондрий, а также активацию белка p53. Настоящий обзор освещает современное состояние исследований в области применения эрастина и его аналогов для лечения злокачественных образований.

Заключение. Фармакологическая индукция ферроптоза эрастином и его аналогами представляет собой перспективное направление в химиотерапии рака. Кроме того, эрастин и его аналоги способны повышать чувствительность к химиотерапии и лучевой терапии, что позволяет говорить о возможности их применения в комбинированном лечении злокачественных новообразований.

Ключевые слова: эрастин, аналоги эрастина, ферроптоз, активные формы кислорода, противоопухолевый эффект

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Е. В. Санарова – идея статьи, подбор литературных данных, написание текста статьи. А. В. Ланцова, Л. Л. Николаева – анализ литературных данных с внесением дополнений и замечаний в основной текст статьи. Н. А. Оборотова, Л. М. Борисова – редактирование текста статьи и утверждение рукописи.

Финансирование. Работа проведена в рамках государственного задания по теме «Экспериментальная разработка новых лекарственных средств для терапии злокачественных опухолей» (№ 123022100036-8).

Для цитирования: Санарова Е. В., Ланцова А. В., Николаева Л. Л., Оборотова Н. А., Борисова Л. М. Индукторы ферроптоза – эрастин и его аналоги. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(2):77–83. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-2-1786>

Ferroptosis inducers – erastin and analogues (review)

Ekaterina V. Sanarova¹✉, Anna V. Lantsova¹, Lyudmila L. Nikolaeva^{1, 2},
Nataliia A. Oborotova¹, Larisa M. Borisova¹

¹ Federal State Budgetary Institution "N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (N. N. Blokhin NMRCO). 23, Kashirskoe шоссе, Moscow, 115478, Russia

² I. M. Sechenov First MSU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

✉ Corresponding author: Ekaterina V. Sanarova. E-mail: sanarova8686@mail.ru

ORCID: Ekaterina V. Sanarova – <https://orcid.org/0000-0002-5592-5137>; Anna V. Lantsova – <https://orcid.org/0000-0002-0650-2023>;

Lyudmila L. Nikolaeva – <https://orcid.org/0000-0001-8003-8241>; Nataliia A. Oborotova – <https://orcid.org/0000-0002-6986-3942>;

Larisa M. Borisova – <https://orcid.org/0000-0003-4613-4584>.

Received: 21.03.2024

Accepted: 15.05.2024

Published: 17.05.2024

Abstract

Introduction. Improving the efficacy of chemotherapy is a non-trivial task of modern oncology. Its successful solution requires knowledge in many fields, including physiology, pathology, clinical oncology, pharmacology and others. The search for small molecules that selectively kill tumor cells led to the accidental discovery of erastin.

Text. Erastin is a unique molecule that has a quinazoline fragment in its structure. Not so long ago it became known that the antitumour effect of this compound is due to the induction of ferroptosis – an iron-dependent form of cell death caused by lipid peroxidation. Erastin is able to induce ferroptosis through various biochemical pathways, including blocking of cystine-glutamate transport channel of cell membrane and potential-dependent anion channel of mitochondria, as well as activation of p53 protein.

Conclusion. Pharmacological induction of ferroptosis by erastin and its analogues represents a promising direction in cancer chemotherapy. In addition, erastin and its analogues are able to increase sensitivity to chemotherapy and radiation therapy, which allows us to talk about the possibility of their use in the combined treatment of malignant neoplasms.

Keywords: erastin, erastin analogues, ferroptosis, reactive oxygen species, antitumour effect

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Ekaterina V. Sanarova – idea of the article, selection of literary data, writing the text of the article. Anna V. Lantsova, Lyudmila L. Nikolaeva – analysis of literary data with additions and comments in the main text of the article. Nataliia A. Oborotova, Larisa M. Borisova – editing of the text of the article and approval of the manuscript.

Funding. The work was carried out within the framework of the state assignment on the topic "Experimental development of new drugs for the therapy of malignant tumours" (No. 123022100036-8).

For citation: Sanarova E. V., Lantsova A. V., Nikolaeva L. L., Oborotova N. A., Borisova L. M. Ferroptosis inducers – erastin and analogues. *Drug development & registration*. 2024;13(2):77–83. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-2-1786>

ВВЕДЕНИЕ

Химиотерапия, несмотря на все успехи биотерапии, остается в настоящее время ведущим методом лечения злокачественных опухолей. Однако известно, что с переходом опухоли в фазу метастатического роста препараты, вызывающие гибель опухолевых клеток по типу апоптоза или аутофагии, практически не работают [1]. Открытие альтернативного пути гибели клеток – ферроптоза – рисует новые перспективы для развития и совершенствования современной лекарственной терапии.

Ферроптоз – железозависимая, неапоптотическая форма гибели клеток, зарегистрированная в 2003 г. и признанная научным сообществом в 2012 г. после публикации в журнале «Cell» статьи «Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death» американского ученого Скотта Диксона [2, 3]. С этого момента начинается история изучения этого уникального явления и развития направления по синтезу субстанций, являющихся индукторами ферроптоза. К настоящему времени известны следующие индукторы ферроптоза: экспериментальные соединения – эрастин, RAS related lethal 3, RAS related lethal 5, бутионинсульфоксмин – и клинические препараты – сульфасалазин, сорафениб и артезунат [4].

Наиболее широко исследованным в этом плане веществом является эрастин. Это малая молекула, которая в опытах *in vitro* показала высокий уровень ферроптотической активности, но ее исследования *in vivo* ограничены плохой растворимостью в воде и метаболической нестабильностью. В связи с этим проводятся эксперименты по синтезу аналогов эрастина с повышенной растворимостью, стабильностью при введении в организм, схожей с эрастином или более высокой активностью.

Создание в будущем лекарственного препарата на основе индуктора ферроптоза позволит раздвинуть границы эффективности как в монотерапии, так и в комбинированном лечении онкологических больных.

Свойства эрастина и механизм его ферроптотического действия

Эрастин по химической структуре представляет собой 2-[1-[4-[2-(4-хлорофенокси)ацетил]-1-пиперазинил]-3-(2-этоксифенил)-4(3H)-хиназолинон (рисунок 1).

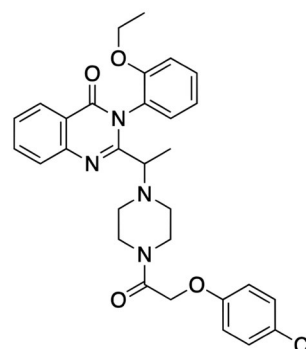


Рисунок 1. Химическая структура эрастина

Figure 1. The chemical structure of erastin

Известно, что данная субстанция плохо растворяется в воде, причем растворимость его меняется при изменении кислотности среды: так, при pH = 7 растворимость эрастина составляет 0,09 мМ, а при

pH = 3 растворимость повышается до значения 0,15 мМ [5]. Плохая растворимость, снижающая фармакологический эффект, – одна из главных преград для углубленного изучения этого уникального по своим фармакологическим свойствам вещества.

Широко известно, что железо играет важную роль во многих метаболических процессах в человеческом организме. В физиологических условиях уровень железа должен быть правильно сбалансирован в клетке и в основном регулируется трансферрином и ферритином. Избыток ионного железа приводит к «обогащению железом» и является триггером ферроптоза [6]. Это железозависимая форма клеточной смерти, характеризующаяся накоплением внутриклеточных активных форм кислорода (АФК) [7]. АФК – собирательное название для большого класса молекул. Все они содержат атомы кислорода и являются сильными окислителями, а соответственно, могут вступать в реакцию с полиненасыщенными жирными кислотами липидной мембраны и вызывать перекисное окисление липидов [8]. Железо может вносить свой вклад в пул АФК в клетках через реакцию Фентона, в которой железо катализирует разложение липидных АФК [9].

Ферроптоз был выделен отдельно, так как он значительно отличается от других известных форм клеточной гибели, таких как апоптоз, некроз и аутофагия, и в то же время может быть подавлен антиоксидантами (альфа-токоферол, бутилированный гидрокситолуол и бета-каротин и др.) и хелаторами железа [10–12]. С точки зрения морфологии ферроптотические клетки демонстрируют специфические изменения в митохондриях: уменьшение размеров митохондрий и увеличение плотности митохондриальной мембраны, в то время как другие типичные признаки клеточной смерти отсутствуют [13].

Этот процесс происходит без конденсации хроматина и редукции ядер, наблюдаемых при апоптозе, клеточном и органеллярном набухании при некрозе, а также без общих черт аутофагии [14].

Эрастин – золотой стандарт в области индукторов ферроптоза, отличающийся от других индукторов ферроптоза, которые обычно запускают один путь индукции, тем, что может запускать несколько путей, а именно (рисунок 2):

1. Блокирование внутриклеточного биосинтеза глутатиона путем ингибирования системы цистин/глутаматного антипортера, что вызывает уменьшение уровня глутатиона внутри клетки и приводит к дефициту глутатионпероксидазы-4 (ГП-4), создавая тем самым дефект в антиоксидантной защите клетки, и к ее железозависимой окислительной гибели [15–18].
2. Изменение проницаемости внешней мембраны митохондрий за счет ингибирования VDAC (the voltage dependent anion channel) – пориновых белков внешней митохондриальной мембраны,

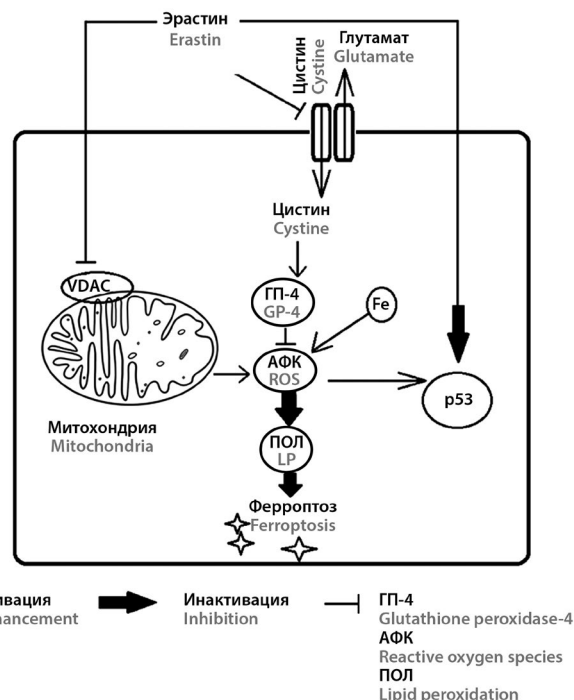


Рисунок 2. Пути индукции ферроптоза в клетке под действием эрастина [5]

Figure 2. The relevant pathways of ferroptosis induced by erastin [5]

что, в свою очередь, ведет к усилению митохондриального метаболизма, снижению гликолиза и увеличению производства АФК [19].

3. Активация клеточного белка p53, который является классическим опухолевым супрессором [20–23].

Опыт применения эрастина и его аналогов в онкологической научной практике

Явление ферроптоза связано со многими патологическими процессами, происходящими в организме (ферроптотическую гибель клеток наблюдают при заболеваниях дыхательных путей и сердечно сосудистой системы, бактериальной инфекции), но особый интерес ферроптоз представляет для регуляции опухолевого процесса [24, 25]. Впервые ферроптоз был обнаружен в клеточной линии мелкоклеточного рака легкого HT-1080 [2], а к настоящему времени проведены исследования ферроптоза при многих формах рака (рак легкого, глиобластома, рак яичников, рак молочной железы, меланома и др.) с применением эрастина и его аналогов [26].

Известно, что в тканях рака поджелудочной железы существуют зоны гипоксии из-за плохого кровотока. Снижение фармакологической эффективности существующих противоопухолевых препаратов в этих зонах с гипоксическим состоянием обуславливает необходимость поиска новых противоопухолевых соединений. Японские ученые стремились

определить, проявляет ли эрастин противоопухолевое действие в условиях гипоксии. Линии клеток рака поджелудочной железы подвергали воздействию хлорида кобальта, агента, имитирующего гипоксию. Для изучения эффективности эрастина в условиях гипоксии были проведены анализ жизнеспособности клеток, измерение АФК и вестерн-блоттинг-анализ. Эрастин проявлял значительную цитотоксичность в условиях гипоксии. Кроме того, эрастин запускал внутриклеточное накопление АФК в условиях гипоксии. Последующее лечение антиоксидантом N-ацетилцистеином – ингибитором ферроптоза – заметно снижало цитотоксичность [27].

Недавние исследования выявили критическую роль ферроптоза в различных физиологических и патологических процессах, однако его влияние на прогрессирование стволовых клеток (СК) колоректального рака все еще не до конца ясно. В ходе экспериментальных работ обнаружено, что в колоректальных СК демонстрируется значительно более низкий уровень АФК, более высокий уровень цистеина и активность глутамат-цистеинового антипортера (SLC7A11) по сравнению с клетками колоректального рака. Ингибирование работы SLC7A11 повышало уровень АФК и снижало уровень цистеина, впоследствии снижая жизнеспособность колоректальных СК. Помимо этого, было выяснено, что эрастин – ингибитор SLC7A11 – оказывает значительно более сильное цитотоксическое действие на колоректальные СК в экспериментах *in vitro* и *in vivo* и ослабляет химиорезистентность этих клеток [4, 28].

Способность аналогов эрастина – производных хиназолина, индукторов ферроптоза, вызывать гибель резистентных клеток открывает новые возможности для повышения эффективности противоопухолевой терапии меланомы. Так, в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, проведенных с участием производного хиназолина OVN-002 и эрастина, было показано, что цитотоксическая активность OVN-002 была сравнима с активностью эрастина на клетках метастатической меланомы Mel Z. В экспериментах *in vivo* на меланоме B16 в дозе 50 мг/кг OVN002 оказывал противоопухолевый эффект с ТРО 81–57 % ($p < 0,05$) до 7-го дня наблюдения, тогда как для эрастина отмечали только непосредственный эффект (ТРО 65 %, $p < 0,05$). Полученные данные позволяют предположить, что соединение OVN-002 может стать потенциальным кандидатом для лечения меланомы [29, 30].

Группой российских ученых синтезирован ряд аналогов эрастина с модифицированной структурой – с заменой заместителей во 2-м и 3-м положениях хиназолинового цикла. Была выдвинута гипотеза, что такая замена приведет к усилению активности данных соединений по сравнению с эрастином и улучшит их растворимость. Исследование *in vitro* способности этих соединений, производных 3-гидроксихиназолина, индуцировать ферроптоз в клет-

ках MCF-7 показало, что активность соединения 3 (содержащего в хиназолиновом кольце в качестве одного из радикалов Br) была сравнима с эффектом эрастина. Эти результаты подтверждены на экспериментальной модели карциномы молочной железы Ca-755 мышей. Соединение 3 показало высокий продолжительный противоопухолевый эффект в дозах 30 и 50 мг/кг при внутрибрюшинном ежедневном введении в течение 5 дней. При использовании этого соединения в дозе 50 мг/кг продолжительность жизни животных увеличилась на 36 % по сравнению с применением эрастина (УПЖ – 11 %; $p < 0,05$). Полученные данные об индукции гибели клеток рака молочной железы и первичная оценка противоопухолевой активности аналога эрастина служат веским основанием для продолжения поиска индукторов ферроптоза в этом классе соединений [31].

Существует другой аналог эрастина – имидазолкетонэрастин (ИКЭ), также созданный с целью повысить метаболическую стабильность и увеличить растворимость [5]. Эта малая молекула включает карбонил, который потенциально может образовывать обратимое ковалентное взаимодействие с белками, что должно привести к улучшению эффективности по сравнению с эрастином [32].

Эрастин и его аналоги (производные 3-гидроксихиназолина) плохо растворимы в воде, что ограничивает их исследование на этапе испытаний на животных. К таковым относится и OVF-009 – оригинальная отечественная субстанция. Высокая липофильность данного соединения требует разработки технологии с применением солюбилизаторов [33]. Для этой субстанции на этапе перехода от клеточных экспериментов к экспериментам на животных предложен эффективный солюбилизатор – высокоочищенное модифицированное касторовое масло Kolliphor® ELP, разрешенное для парентерального применения [34, 35]. Выбранный модельный состав для солюбилизации субстанции OVF-009 на основе Kolliphor® ELP позволил обеспечить концентрацию действующего вещества в растворе, пригодную для проведения в дальнейшем биологических экспериментов на животных [36].

Химиотерапия является одним из трех основных методов лечения злокачественных опухолей. Однако из-за постоянного и широкого применения химиотерапевтических препаратов опухоли проявляют различную степень лекарственной устойчивости (ЛУ), которая является основным фактором, приводящим к неэффективности химиотерапии и плохому прогнозу. Химиотерапевтические препараты уничтожают раковые клетки главным образом путем индукции апоптоза. Подавленный апоптоз или сниженная восприимчивость к апоптозу является важным механизмом приобретенной ЛУ. Существует гипотеза о том, что можно обратить вспять ЛУ с помощью

других методов, не связанных с апоптозной гибелью клеток, например с использованием субстанций, обладающих ферроптотической активностью, в частности эрастина и его аналогов.

Изучено и доказано, что эрастин может устранять резистентность многих типов клеток, устойчивых к химиотерапии. Например, было обнаружено, что он преодолевает резистентность раковых клеток головы и шеи и клеток рака яичников к цисплатину и резистентность клеток острого миелоидного лейкоза к цитарабину и доксорубину гидрохлориду.

Как описано выше, эрастин может индуцировать гибель раковых клеток посредством неапоптотической и железозависимой формы гибели клеток. Помимо прямого индуцирования гибели раковых клеток как таковой, эрастин также можно комбинировать с химиотерапевтическими препаратами, повышая чувствительность к ним раковых клеток.

Так, было показано, что эрастин повышает чувствительность клеток рака легких к цисплатину, клеток рабдомиосаркомы к доксорубину и актиномицину D, клеток глиобластомы к темозоломиду, СК и клеток рака молочной железы к доксорубину [15, 37]. Также есть сообщения о повышении эрастином эффективности радиотерапии [38].

В последнее время показано, что имеет место обратный факт: некоторые соединения, например аскорбиновая кислота и ингибиторы гистондиацетилазы, способны снижать токсичность эрастина для здоровых клеток и усиливать его действие на опухолевые клетки [39, 40]. Например, природный ингибитор гистондиацетилазы – бутират натрия – подавляет пролиферацию опухолевых клеток и индуцирует апоптоз. J. Nie с сотрудниками сначала подтвердили, что бутират натрия усиливает цитотоксический эффект эрастина на клетки остеосаркомы *in vitro* и *in vivo*. А затем они обнаружили, что опосредованная бутиратом натрия активация АТФ и последующее ингибирование транскрипции SLC7A11 могут влиять на сенситизацию к ферроптозу [41]. Данные другого исследования показали, что витамин С может интенсивно повышать чувствительность к эрастининдуцированному ферроптозу в клетках предстательной железы и значительно снижать его цитотоксичность в нормальных клетках. В частности, комбинированное лечение эрастином и витамином С синергически индуцировало ферроптоз, включающий истощение глутатиона и накопление двухвалентного железа.

Имеются данные о комбинировании эрастина в составе наноразмерных конструкций с рапамицином в частицах на основе ферритина [42], с доксорубицином в составе частиц на основе комплекса «гидроксиэтилкрахмал – поликапролактон» [15]. Обе конструкции показали в опытах на клеточных линиях синергетический эффект классического препарата и эрастина. А в исследовании частиц с доксорубицином и эрастином они действовали, помимо опухолевых клеток, еще и на стволовые клетки опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ферроптоз, как все новое в науке, пока еще не раскрыл все свои возможности. Но расширение круга веществ, индуцирующих ферроптоз и проявляющих противоопухолевую активность, позволяет надеяться на создание в будущем эффективного лекарственного препарата с нестандартным механизмом действия. Перспективными в этом отношении являются эрастин и его аналоги, обладающие большим потенциалом в качестве нового класса противоопухолевых препаратов, применяемых как в качестве монотерапии, так и в комбинации для повышения чувствительности раковых клеток к химиотерапевтическим препаратам и к радиации. Однако, учитывая, что история эрастина и его аналогов только началась, необходимо провести дополнительные углубленные исследования, включая изучение полного спектра противоопухолевой активности, выбор оптимального пути введения и адекватной лекарственной формы и др.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисова Л. М., Голубева И. С., Киселева М. П. Молекулярные характеристики ферроптоза. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2019;3:11–16. DOI: 10.34673/ismu.2020.49.16.002.
2. Dixon S. J., Lemberg K. M., Lamprecht M. R., Skouta R., Zaitsev E. M., Gleason C. E., Patel D. N., Bauer A. J., Cantley A. M., Yang W. S., Morrison B., Stockwell B. R. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*. 2012;149(5):1060–1072. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
3. Dolma S., Lessnick S. L., Hahn W. C., Stockwell B. R. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells. *Cancer Cell*. 2003;3(3):285–296. DOI: 10.1016/s1535-6108(03)00050-3.
4. Xu X., Zhang X., Wei C., Zheng D., Lu X., Yang Y., Luo A., Zhang K., Duan X., Wang Y. Targeting SLC7A11 specifically suppresses the progression of colorectal cancer stem cells via inducing ferroptosis. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020;152:105450. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105450.
5. Zhang Y., Tan H., Daniels J. D., Zandkarimi F., Liu H., Brown L. M., Uchida K., O'Connor O. A., Stockwell B. R. Imidazole ketone erastin induces ferroptosis and slows tumor growth in a mouse lymphoma model. *Cell Chemical Biology*. 2019;26(5):623–633. DOI: 10.1016/j.chembiol.2019.01.008.
6. Чубенко В. А. Метаболизм железа и ферроптоз как терапевтическая мишень. *Практическая онкология*. 2022;23(3):127–132. DOI: 10.31917/2303127.
7. Chen Y., Fan Z., Hu S., Lu C., Xiang Y., Liao S. Ferroptosis: A New Strategy for Cancer Therapy. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:830561. DOI: 10.3389/fonc.2022.830561.
8. Bayir H., Anthony-muthu T. S., Tyurina Y. Y., Patel S. J., Amoscato A. A., Lamade A. M., Yang Q., Vladimirov G. K., Philpott C. C., Kagan V. E. Achieving Life through Death: Redox Biology of Lipid Peroxidation in Ferroptosis. *Cell Chemical Biology*. 2020;27(4):387–408. DOI: 10.1016/j.chembiol.2020.03.014.
9. Conrad M., Pratt D. A. The chemical basis of ferroptosis. *Nature Chemical Biology*. 2019;15(12):1137–1147. DOI: 10.1038/s41589-019-0408-1.
10. Вартанян А. А. Метаболизм железа, ферроптоз, рак. *Российский биотерапевтический журнал*. 2017;16(3):14–20. DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-3-14-20.
11. Zhou J., Tan Y., Wang R., Li X. Role of Ferroptosis in Fibrotic Diseases. *Journal of Inflammation Research*. 2022;15:3689–3708. DOI: 10.2147/JIR.S358470.
12. Friedmann Angeli J. P., Shah R., Pratt D. A., Conrad M. Ferroptosis inhibition: mechanisms and opportunities. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2017;38(5):489–498. DOI: 10.1016/j.tips.2017.02.005.

13. Mou Y., Wang J., Wu J., He D., Zhang C., Duan C., Li B. Ferroptosis, a new form of cell death: opportunities and challenges in cancer. *Journal of Hematology & Oncology*. 2019;12(1):34. DOI: 10.1186/s13045-019-0720-y.
14. Николаев А.А., Белопасов В.В. Ферроптоз в патогенезе опухолей головного мозга. *Клиническая практика*. 2022;13(4):68–73. DOI: 10.17816/clinpract114787.
15. Xu C., Li S., Chen J., Wang H., Li Z., Deng Q., Li J., Wang X., Xiong Y., Zhang Z., Yang X., Li Z. Doxorubicin and erastin co-loaded hydroxyethyl starch-polycaprolactone nanoparticles for synergistic cancer therapy. *Journal of Controlled Release*. 2023;356:256–271. DOI: 10.1016/j.jconrel.2023.03.001.
16. Николаев А.А., Ушакова М.В. Характеристика индукторов ферроптоза (обзор). *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2023;6(3):31–37. DOI: 10.29296/25877313-2023-06-05.
17. Seibt T.M., Proneth B., Conrad M. Role of GPX4 in ferroptosis and its pharmacological implication. *Free Radical Biology and Medicine*. 2019;133:144–152. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.014.
18. Doll S., Freitas F.P., Shah R., Aldrovandi M., da Silva M.C., Ingold I., Goya Grocin A., Xavier da Silva T.N., Panzilius E., Scheel C.H., Mourão A., Buday K., Sato M., Wanninger J., Vignane T., Mohana V., Rehberg M., Flatley A., Schepers A., Kurz A., White D., Sauer M., Sattler M., Tate E.W., Schmitz W., Schulze A., O'Donnell V., Proneth B., Popowicz G.M., Pratt D.A., Friedmann Angeli J.P., Conrad M. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. *Nature*. 2019;575:693–698. DOI: 10.1038/s41586-019-1707-0.
19. Щеглов А.С., Царькова А.С. Перспективы использования биолюминесцентной системы *Chaetopterus variopedatus* для мониторинга ферроптоза в живых организмах. *Вестник РГМУ*. 2021;3:79–81. DOI: 10.24075/vrgmu.2021.024.
20. Чумаков П.М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме. *Успехи биологической химии*. 2007;47:3–52.
21. Pitolli C., Wang Y., Candi E., Shi Y., Melino G., Amelio I. p53-mediated tumor suppression: DNA-damage response and alternative mechanisms. *Cancers*. 2019;11(12):1983. DOI: 10.3390/cancers11121983.
22. Anbarasan T., Bourdon J.-C. The emerging landscape of p53 isoforms in physiology, cancer and degenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(24):6257. DOI: 10.3390/ijms20246257.
23. Kang R., Kroemer G., Tang D. The tumor suppressor protein p53 and the ferroptosis network. *Free Radical Biology and Medicine*. 2019;133:162–168. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.074.
24. Hu Z., Zhang H., Yang S.-K., Wu X., He D., Cao K., Zhang W. Emerging role of ferroptosis in acute kidney injury. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019:8010614. DOI: 10.1155/2019/8010614.
25. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Пономарева Л.А., Попова Е.Н., Пономарев А.Б. Ферроптоз-ассоциированное повреждение как потенциальная мишень в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив*. 2022;94(12):1421–1425. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201996.
26. Liang C., Zhang X., Yang M., Dong X. Recent progress in ferroptosis inducers for cancer therapy. *Advanced Materials*. 2019;31(51):1904197. DOI: 10.1002/adma.201904197.
27. Owada S., Endo H., Shida Y., Kinoue T., Furuya H., Tatemichi M. Evaluation of Erastin as a Therapeutic Agent Under Hypoxic Conditions in Pancreatic Cancer Cells. *Anticancer Research*. 2021;41(12):6051–6059. DOI: 10.21873/anticancer.15424.
28. Zhao Y., Li Y., Zhang R., Wang F., Wang T., Jiao Y. The Role of Erastin in Ferroptosis and Its Prospects in Cancer Therapy. *Onco Targets and Therapy*. 2020;13:5429–5441. DOI: 10.2147/OTT.S254995.
29. Борисова Л.М., Осипов В.Н., Гусев Д.В., Голубева И.С., Киселева М.П., Вартанян А.А. Производное 3-гидроксикиназолина, аналог эрастина, индуцирует ферроптоз в метастатических клетках меланом. *Российский биотерапевтический журнал*. 2021;20(1):67–73. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-1-67-73.
30. Вартанян А.А., Осипов В.Н., Хоченков Д.А., Гусев Д.В., Борисова Л.М. Производные хиназолина, индуцирующие ферроптоз в метастатических клетках меланомы и рака толстой кишки. Патент РФ на изобретение RU 2722308 С1. 28.05.2020. Бюл. № 16.
31. Борисова Л.М., Осипов В.Н., Голубева И.С., Киселева М.П., Хоченков Д.А., Вартанян А.А. Производные 3-гидроксикиназолина, аналоги эрастина, индуцируют ферроптоз в клетках карциномы молочной железы. *Успехи молекулярной онкологии*. 2022;9(1):48–56. DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-1-48-56.
32. Larraufie M.-H., Yang W.S., Jiang E., Thomas A.G., Slusher B.S., Stockwell B.R. Incorporation of metabolically stable ketones into a small molecule probe to increase potency and water solubility. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2015;25(21):4787–4792. DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.07.018.
33. Ампилогова И.Н., Карлина М.В., Макаров В.Г., Макарова М.Н. Взаимосвязь фармацевтической разработки и доклинических исследований. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(2):155–163. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-2-155-163.
34. Гулякин И.Д., Николаева Л.Л., Оборотова Н.А., Дмитриева М.В., Ланцова А.В., Санарова Е.В., Орлова О.Л., Полозкова А.П., Лаврухин Н.И., Бунятян Н.Д. Основные методы повышения растворимости гидрофобных и труднорастворимых веществ. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016;(2):52–59.
35. Гулякин И.Д., Николаева Л.Л., Санарова Е.В., Ланцова А.В., Оборотова Н.А. Особенности создания лекарственных форм противоопухолевых препаратов для парентерального применения. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2015;2(11):96–112.
36. Санарова Е.В., Ланцова А.В., Николаева Л.Л., Осипов В.Н., Гусев Д.В., Борисова Л.М. Солюбилизация производного 3-гидроксикиназолина, обладающего противоопухолевой активностью. *Российский биотерапевтический журнал*. 2023;22(4):60–67. DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-4-60-67.
37. Sato M., Kusumi R., Hamashima S., Kobayashi S., Sasaki S., Komiyama Y., Izumikawa T., Conrad M., Bannai S., Sato H. The ferroptosis inducer erastin irreversibly inhibits system x_c⁻ and synergizes with cisplatin to increase cisplatin's cytotoxicity in cancer cells. *Scientific Reports*. 2018;8(1):968. DOI: 10.1038/s41598-018-19213-4.
38. Shibata Y., Yasui H., Higashikawa K., Miyamoto N., Kuge Y. Erastin, a ferroptosis-inducing agent, sensitized cancer cells to X-ray irradiation via glutathione starvation in vitro and in vivo. *PLoS ONE*. 2019;14(12):e0225931. DOI: 10.1371/journal.pone.0225931.
39. Zille M., Kumar A., Kundu N., Bourassa M.W., Wong V.S.C., Willis D., Karuppagounder S.S., Ratan R.R. Ferroptosis in Neurons and Cancer Cells Is Similar But Differentially Regulated by Histone Deacetylase Inhibitors. *eNeuro*. 2019;6(1):ENEURO.0263–18.2019. DOI: 10.1523/ENEURO.0263-18.2019.
40. Liu Y., Huang P., Li Z., Xu C., Wang H., Jia B., Gong A., Xu M. Vitamin C Sensitizes Pancreatic Cancer Cells to Erastin-Induced Ferroptosis by Activating the AMPK/Nrf2/HMOX1 Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2022;2022:5361241. DOI: 10.1155/2022/5361241.
41. Nie J., Ling Y., Jin M., Chen Z., Liu W., Shen W., Fang T., Li J., He Y. Butyrate enhances erastin-induced ferroptosis of osteosarcoma cells via regulating ATF3/SLC7A11 pathway. *European Journal of Pharmacology*. 2023;957:176009. DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.176009.
42. Li Y., Wang X., Yan J., Liu Y., Yang R., Pan D., Wang L., Xu Y., Li X., Yang M. Nanoparticle ferritin-bound erastin and rapamycin: a nanodrug combining autophagy and ferroptosis for anticancer therapy. *Biomaterials Science*. 2019;7:3779–3787. DOI: 10.1039/c9bm00653b.

REFERENCES

1. Борисова Л.М., Голубева И.С., Киселева М.П. Molecular determinants of ferroptosis. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2019;3:11–16. (In Russ.) DOI:10.34673/ismu.2020.49.16.002.
2. Dixon S.J., Lemberg K.M., Lamprecht M.R., Skouta R., Zaitsev E.M., Gleason C.E., Patel D.N., Bauer A.J., Cantley A.M., Yang W.S., Morrison B., Stockwell B.R. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*. 2012;149(5):1060–1072. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
3. Dolma S., Lessnick S.L., Hahn W.C., Stockwell B.R. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells. *Cancer Cell*. 2003;3(3):285–296. DOI: 10.1016/s1535-6108(03)00050-3.
4. Xu X., Zhang X., Wei C., Zheng D., Lu X., Yang Y., Luo A., Zhang K., Duan X., Wang Y. Targeting SLC7A11 specifically suppresses the progression of colorectal cancer stem cells via inducing ferroptosis. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020;152:105450. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105450.

5. Zhang Y., Tan H., Daniels J. D., Zandkarimi F., Liu H., Brown L. M., Uchida K., O'Connor O. A., Stockwell B. R. Imidazole ketone erastin induces ferroptosis and slows tumor growth in a mouse lymphoma model. *Cell Chemical Biology*. 2019;26(5):623–633. DOI: 10.1016/j.chembiol.2019.01.008.
6. Chubenko V. A. Iron metabolism and ferroptosis as a therapeutic target. *Practical oncology*. 2022;23(3):127–132. (In Russ.) DOI: 10.31917/2303127.
7. Chen Y., Fan Z., Hu S., Lu C., Xiang Y., Liao S. Ferroptosis: A New Strategy for Cancer Therapy. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:830561. DOI: 10.3389/fonc.2022.830561.
8. Bayir H., Anthonymuthu T. S., Tyurina Y. Y., Patel S. J., Amoscatto A. A., Lamade A. M., Yang Q., Vladimirov G. K., Philpott C. C., Kagan V. E. Achieving Life through Death: Redox Biology of Lipid Peroxidation in Ferroptosis. *Cell Chemical Biology*. 2020;27(4):387–408. DOI: 10.1016/j.chembiol.2020.03.014.
9. Conrad M., Pratt D. A. The chemical basis of ferroptosis. *Nature Chemical Biology*. 2019;15(12):1137–1147. DOI: 10.1038/s41589-019-0408-1.
10. Vartanian A. A. Iron metabolism, ferroptosis and cancer. *Russian Journal of Biotherapy*. 2017;16(3):14–20. (In Russ.) DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-3-14-20.
11. Zhou J., Tan Y., Wang R., Li X. Role of Ferroptosis in Fibrotic Diseases. *Journal of Inflammation Research*. 2022;15:3689–3708. DOI: 10.2147/JIR.S358470.
12. Friedmann Angeli J. P., Shah R., Pratt D. A., Conrad M. Ferroptosis inhibition: mechanisms and opportunities. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2017;38(5):489–498. DOI: 10.1016/j.tips.2017.02.005.
13. Mou Y., Wang J., Wu J., He D., Zhang C., Duan C., Li B. Ferroptosis, a new form of cell death: opportunities and challenges in cancer. *Journal of Hematology & Oncology*. 2019;12(1):34. DOI: 10.1186/s13045-019-0720-y.
14. Nikolaev A. A., Belopasov V. V. Ferroptosis in the Pathogenesis of Brain Tumors. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(4):68–73. (In Russ.) DOI: 10.17816/clinpract114787.
15. Xu C., Li S., Chen J., Wang H., Li Z., Deng Q., Li J., Wang X., Xiong Y., Zhang Z., Yang X., Li Z. Doxorubicin and erastin co-loaded hydroxyethyl starch-polycaprolactone nanoparticles for synergistic cancer therapy. *Journal of Controlled Release*. 2023;356:256–271. DOI: 10.1016/j.jconrel.2023.03.001.
16. Nikolaev A. A., Ushakova M. V. Characteristics of ferroptosis inducers (review). *Problems of Biological Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2023;6(3):31–37. (In Russ.) DOI: 10.29296/25877313-2023-06-05.
17. Seibt T. M., Proneth B., Conrad M. Role of GPX4 in ferroptosis and its pharmacological implication. *Free Radical Biology and Medicine*. 2019;133:144–152. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.014.
18. Doll S., Freitas F. P., Shah R., Aldrovandi M., da Silva M. C., Ingold I., Goya Grocin A., Xavier da Silva T. N., Panzilius E., Scheel C. H., Mourão A., Buday K., Sato M., Wanninger J., Vignane T., Mohana V., Rehberg M., Flatley A., Schepers A., Kurz A., White D., Sauer M., Sattler M., Tate E. W., Schmitz W., Schulze A., O'Donnell V., Proneth B., Popowicz G. M., Pratt D. A., Friedmann Angeli J. P., Conrad M. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. *Nature*. 2019;575:693–698. DOI: 10.1038/s41586-019-1707-0.
19. Scheglov A. S., Tsarkova A. S. The prospects of using the bioluminescent system of *Chaetopterus variopedatus* to study ferroptosis in living organisms. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2021;3:79–81. (In Russ.) DOI: 10.24075/vrgmu.2021.024.
20. Chumakov P. M. Protein p53 and its universal functions in multicellular organism. *Uspekhi biologicheskaya khimiya*. 2007;47:3–52. (In Russ.)
21. Pitolli C., Wang Y., Candi E., Shi Y., Melino G., Amelio I. p53-mediated tumor suppression: DNA-damage response and alternative mechanisms. *Cancers*. 2019;11(12):1983. DOI: 10.3390/cancers11121983.
22. Anbarasan T., Bourdon J.-C. The emerging landscape of p53 isoforms in physiology, cancer and degenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(24):6257. DOI: 10.3390/ijms20246257.
23. Kang R., Kroemer G., Tang D. The tumor suppressor protein p53 and the ferroptosis network. *Free Radical Biology and Medicine*. 2019;133:162–168. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.074.
24. Hu Z., Zhang H., Yang S.-K., Wu X., He D., Cao K., Zhang W. Emerging role of ferroptosis in acute kidney injury. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019:8010614. DOI: 10.1155/2019/8010614.
25. Podzolkov V. I., Tarzimanova A. I., Ponomareva L. A., Popova E. N., Ponomarev A. B. Ferroptosis-associated lesion as a potential target for cardiovascular disease. *Therapeutic archive*. 2022;94(12):1421–1425. (In Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201996.
26. Liang C., Zhang X., Yang M., Dong X. Recent progress in ferroptosis inducers for cancer therapy. *Advanced Materials*. 2019;31(51):1904197. DOI: 10.1002/adma.201904197.
27. Owada S., Endo H., Shida Y., Kinoue T., Furuya H., Tatemichi M. Evaluation of Erastin as a Therapeutic Agent Under Hypoxic Conditions in Pancreatic Cancer Cells. *Anticancer Research*. 2021;41(12):6051–6059. DOI: 10.21873/anticancer.15424.
28. Zhao Y., Li Y., Zhang R., Wang F., Wang T., Jiao Y. The Role of Erastin in Ferroptosis and Its Prospects in Cancer Therapy. *Onco Targets and Therapy*. 2020;13:5429–5441. DOI: 10.2147/OTT.S254995.
29. Borisova L. M., Osipov V. N., Gusev D. V., Golubeva I. S., Kiseleva M. P., Vartanian A. A. 3-Hydroxyquinazoline derivative, an analogue of erastin, induces ferroptosis in metastatic melanoma cells. *Russian Journal of Biotherapy*. 2021;20(1):67–73. (In Russ.) DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-1-67-73.
30. Vartanian A. A., Osipov V. N., Khochekov D. A., Gusev D. V., Borisova L. M. Quinazoline derivatives inducing ferroptosis in metastatic cells of melanoma and colon cancer. Patent RUS RU 2722308 C1. 28.05.2020. Bul. No. 16. (In Russ.)
31. Borisova L. M., Osipov V. N., Golubeva I. S., Kiseleva M. P., Hochenkov D. A., Vartanian A. A. 3-Hydroxyquinazoline derivatives, analogues of erastin, induced ferroptosis in breast cancer cells. *Advances in Molecular Oncology*. 2022;9(1):48–56. (In Russ.) DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-1-48-56.
32. Larraufie M.-H., Yang W. S., Jiang E., Thomas A. G., Slusher B. S., Stockwell B. R. Incorporation of metabolically stable ketones into a small molecule probe to increase potency and water solubility. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2015;25(21):4787–4792. DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.07.018.
33. Ampilogova I. N., Karlina M. V., Makarov V. G., Makarova M. N. The Interconnection Between Pharmaceutical Development and Pre-clinical Research. *Drug development & registration*. 2023;12(2):155–163. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-2-155-163.
34. Gulyakin I. D., Nikolaeva L. L., Oborotova N. A., Dmitrieva M. V., Lantsova A. V., Sanarova E. V., Orlova O. L., Polozkova A. P., Lavrukhin H. I., Bunyatyan N. D. Common methods increasing the solubility of poorly soluble hydrophobic substances. *Drug development & registration*. 2016;(2):52–59. (In Russ.)
35. Gulyakin I. D., Nikolaeva L. L., Sanarova E. V., Lantsova A. V., Oborotova N. A. Features of creating dosage forms of antitumor drugs for parenteral use. *Drug development & registration*. 2015;2(11):96–112. (In Russ.)
36. Sanarova E. V., Lantsova A. V., Nikolaeva L. L., Osipov V. N., Gusev D. V., Borisova L. M. Solubilization of 3-hydroxyquinazoline derivative with antitumor activity. *Russian Journal of Biotherapy*. 2023;22(4):60–67. (In Russ.) DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-4-60-67.
37. Sato M., Kusumi R., Hamashima S., Kobayashi S., Sasaki S., Komiyama Y., Izumikawa T., Conrad M., Bannai S., Sato H. The ferroptosis inducer erastin irreversibly inhibits system x_c⁻ and synergizes with cisplatin to increase cisplatin's cytotoxicity in cancer cells. *Scientific Reports*. 2018;8(1):968. DOI: 10.1038/s41598-018-19213-4.
38. Shibata Y., Yasui H., Higashikawa K., Miyamoto N., Kuge Y. Erastin, a ferroptosis-inducing agent, sensitized cancer cells to X-ray irradiation via glutathione starvation in vitro and in vivo. *PLoS ONE*. 2019;14(12):e0225931. DOI: 10.1371/journal.pone.0225931.
39. Zille M., Kumar A., Kundu N., Bourassa M. W., Wong V. S. C., Willis D., Karuppagounder S. S., Ratan R. R. Ferroptosis in Neurons and Cancer Cells Is Similar But Differentially Regulated by Histone Deacetylase Inhibitors. *eNeuro*. 2019;6(1):ENEURO.0263–18.2019. DOI: 10.1523/ENEURO.0263-18.2019.
40. Liu Y., Huang P., Li Z., Xu C., Wang H., Jia B., Gong A., Xu M. Vitamin C Sensitizes Pancreatic Cancer Cells to Erastin-Induced Ferroptosis by Activating the AMPK/Nrf2/HMOX1 Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2022;2022:5361241. DOI: 10.1155/2022/5361241.
41. Nie J., Ling Y., Jin M., Chen Z., Liu W., Shen W., Fang T., Li J., He Y. Butyrate enhances erastin-induced ferroptosis of osteosarcoma cells via regulating ATF3/SLC7A11 pathway. *European Journal of Pharmacology*. 2023;957:176009. DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.176009.
42. Li Y., Wang X., Yan J., Liu Y., Yang R., Pan D., Wang L., Xu Y., Li X., Yang M. Nanoparticle ferritin-bound erastin and rapamycin: a nanodrug combining autophagy and ferroptosis for anticancer therapy. *Biomaterials Science*. 2019;7:3779–3787. DOI: 10.1039/c9bm00653b.